МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»

На правах рукописи

КАЛАШНИКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
3.1.28. Гематология и переливание крови

Научный руководитель:
Моисеев Иван Сергеевич,
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……...12
1.1. Эволюция возможностей терапии хронического лимфолейкоза 12
1.1.1. Эра химиотерапии 13
1.1.2. Эра иммунохимиотерапии 16
1.1.3. Эра таргетных агентов 24
1.2. Биологические маркеры прогноза и предикторы ответа на терапию 27
1.2.1. Иммуногенетические маркеры прогноза 27
1.2.2. Генетические маркеры прогноза 28
1.3. Современная терапия хронического лимфолейкоза 33
1.4. Реализация клинических рекомендаций прогноза и терапии за пределами клинических исследований 38
1.4.1. Объем обследования пациентов вне клинических исследований 39
1.4.2. Применение современных режимов терапии в клинической практике 40
1.5. Клональная эволюция и рецидивы хронического лимфолейкоза 43
1.6. Терапия и прогноз рецидивов хронического лимфолейкоза 47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 52
2.1. Характеристика популяции пациентов 52
2.2. Терапия первой линии хронического лимфолейкоза 57
2.3. Оценка эффективности терапии и структура ответа 65
2.4. Рецидивы и прогрессирование хронического лимфолейкоза 67
2.5. Прогноз пациентов с рецидивами и прогрессированием 70
2.6. Математическая обработка результатов исследования 72
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ 75
3.1. Варианты режимов и структура ответа на первую линию терапии хронического лимфолейкоза 75

3.2. Эффективность режима FCR в первой линии терапии хронического лимфолейкоза 78
3.3. Эффективность неинтенсивных режимов в первой линии терапии хронического лимфолейкоза 85
3.4. Эффективность паллиативных режимов в первой линии терапии хронического лимфолейкоза 91
3.5. Структура ответа и клинический прогноз пациентов в зависимости от интенсивности режима терапии первой линии 95
3.6. Клинические и биологические факторы, влияющие на эффективность нетаргетной терапии первой линии хронического лимфолейкоза..... 99
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА 105
4.1. Выживаемость пациентов после прогрессирования хронического лимфолейкоза в результате первой линии терапии 105
4.2. Структура ответа и клинический прогноз пациентов в зависимости от варианта терапии второй линии 108
4.3. Клинические и биологические факторы, влияющие на эффективность терапии первого прогрессирования хронического лимфолейкоза 110
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА 116
5.1. Общая выживаемость пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза..... 116
5.2. Цитогенетический профиль и его влияние на отдаленный прогноз при рецидивах хронического лимфолейкоза..... 119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 124
ВЫВОДЫ 137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 139
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ..... 140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — наиболее часто встречающийся хронический лейкоз взрослых [160]. Биологическая гетерогенность заболевания лежит в основе различий клинического течения ХЛЛ, необходимости терапии, ее эффективности и прогноза пациентов в целом. За последние 20 лет разработано и внедрено в клиническую практику рекордное количество новых препаратов, достигнуты значимые успехи в терапии этого заболевания. В то же время результаты применения одних и тех же режимов в условиях клинических исследований (КИ) [57, 101, 126, 135] и в условиях реальной клинической практики [178, 203, 226, 274] существенно отличаются. Модификация схем лечения, удлинение межкурсовых интервалов, изменение интенсивности доз, сокращение количества циклов, прерывание и отмена терапии из-за нежелательных явлений (НЯ) — характерные и частые атрибуты адаптации режимов терапии ХЛЛ к повседневным клиническим условиям [8, 113, 143], влияющие на эффективность лечения в целом.

Ключевыми прогностическими факторами, определяющими выбор варианта лекарственной терапии, по настоящее время являются биологические предикторы ответа: мутационный статус генов вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (immunoglobulin heavy chain variable region genes, IGHV) и статус гена *TP53* [138]. Четко установлено их прогностическое значение у пациентов, ранее не получавших лечение [104, 154]. Однако имеются лишь ограниченные литературные данные о влиянии альтераций гена *TP53* на эффективность лекарственной терапии второй и последующих линий [35, 162, 279]. Кроме того, данные о влиянии комплексного кариотипа (КК) на эффективность проводимой терапии и клинический прогноз при ХЛЛ противоречивы [35, 145, 212, 284]. Отсутствует и однозначное определение понятия «комплексный кариотип» при ХЛЛ. По аналогии с другими гемобластозами под КК при данном заболевании в настоящее время понимается наличие ≥ 3 структурных и/или количественных

генетических аберраций [164, 236]. Однако в крупных многоцентровых исследованиях последних лет показано, что независимым негативным прогностическим значением при ХЛЛ обладают только случаи с ≥ 5 поломками, а 3–4 поломки являются клинически значимыми только при наличии среди них del17p [39, 185]. В настоящее время существуют одиночные публикации, изучающие влияние различного числа цитогенетических аберраций на эффективность таргетной терапии [173]. Этот фактор не включен в современные прогностические модели и алгоритмы выбора варианта лечения как первой, так и последующих линий терапии ХЛЛ [102, 138].

Анализ клинической практики ведения пациентов с ХЛЛ указывает на то, что даже рекомендуемый объем обследования (определение мутационного статуса генов IGHV, выявление делеции и/или мутаций гена *TP53*) далеко не всегда выполняется в повседневных клинических условиях [5, 69, 200]. Это неизбежно отражается на терапевтическом выборе и, как следствие, эффективности проводимого лечения. Однако в настоящее время отсутствуют работы, демонстрирующие степень влияния на клинический прогноз фактора отсутствия прогностической информации.

Таким образом, изучение прогностической ценности таких параметров как выполнение запланированного объема лечения, эффективность применяемых в реальной практике режимов терапии, влияние на их эффективность клинических и биологических факторов, а также отсутствие информации, характеризующей генетический профиль заболевания перед каждой линией терапии, будет способствовать оптимизации выбора варианта лечения, что в конечном итоге повысит эффективность терапии пациентов с ХЛЛ.

Степень разработанности темы

Влияние на клинический прогноз невыполнения запланированного объема фиксированных по длительности режимов терапии первой линии ХЛЛ косвенно подтверждается рядом исследований [22, 52, 143, 198], однако работ,

детализирующих значимость этого фактора в отношении показателей выживаемости на сегодняшний день не представлено.

Среди публикаций, посвященных терапии прогрессирования ХЛЛ, только единичные демонстрируют эффективность отдельных режимов в рамках терапии первого рецидива заболевания [35, 114, 279]. При этом прогностическое значение применения таргетных препаратов в сравнении со стандартными опциями у пациентов прогрессированием ХЛЛ как правило оценивается после множества линий терапии и вне дифференцированной оценки влияния клинических и биологических факторов риска [124, 188, 212, 219, 254]. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов терапии первого рецидива ХЛЛ остается актуальным и требует более подробного изучения.

Текущие клинические рекомендации для выбора адекватной терапии первой и последующих линий ХЛЛ опираются в первую очередь на определение статуса гена *TP53* [7, 102, 138]. При этом прогностическое значение альтераций *TP53* в подавляющем большинстве исследований не анализируется дифференцированно в контексте наличия или отсутствия КК. Тем временем работ демонстрирует благоприятное течение заболевания у пациентов с del17p вне КК [39, 173, 185]. Для определения оптимальной тактики ведения таких пациентов требуется оценка влияния альтераций *TP53* вне КК на эффективность последовательно назначаемых линий терапии.

Прогностическая значимость КК при ХЛЛ остается сомнительной [28, 39, 177, 205, 219]. Его определение не является обязательным ни в текущих клинических рекомендациях [7, 102, 138], ни в актуальных прогностических моделях [24, 122, 123, 262, 241], хотя накопилось достаточное количество предпосылок в пользу его влияния на эффективность как первой, так и последующих линий [12, 28, 173, 177, 284]. С учетом данных о значимости количества генетических альтераций при ХЛЛ [39, 173] требуется детализированная оценка влияния КК на прогноз ХЛЛ, в т.ч. в контексте клональной эволюции и числа проведенных линий терапии.

Эти положения определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечение, и при рецидивах заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность различных иммунохимиотерапевтических режимов и прогностическую значимость выполнения исходно запланированного объема терапии первой линии пациентов с хроническим лимфолейкозом.
2. Определить эффективность различных методов терапии первого прогрессирования хронического лимфолейкоза в прогностических группах.
3. Определить влияние клинических и биологических факторов прогноза на эффективность терапии у пациентов с хроническим лимфолейкозом в первой и последующих линиях.
4. Изучить влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза.

Научная новизна

На большом клиническом материале проведен комплексный сравнительный анализ эффективности различных вариантов лекарственной терапии ХЛЛ первой и последующих линий по частоте и структуре общего ответа, беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ). Впервые на большой выборке пациентов и при длительной медиане наблюдения произведена оценка эффективности различных режимов терапии ХЛЛ, последовательно применяемых в условиях реальной клинической практики в РФ. Впервые проанализировано влияние на прогноз реально выполненного объема лечения для фиксированных по длительности иммунохимиотерапевтических (ИХТ) режимов. Продемонстрировано отрицательное прогностическое значение КК высокого риска (определяемого как 3–4 структурных и/или количественных поломок, одной из которых является del17p, или ≥ 5 структурных и/или количественных поломок независимо от статуса гена *TP53*) на всех этапах терапии ХЛЛ как для БПВ, так и

для ОВ. Впервые показано отрицательное влияние отсутствия прогностической информации о генетическом профиле заболевания на ОВ пациентов с ХЛЛ.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования показана целесообразность проведения не менее четырех циклов FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) в первой линии терапии (ЛТ1). Определены оптимальные сроки назначения таргетных агентов на последовательных этапах терапии ХЛЛ. Выявлены клинические и биологические факторы риска неблагоприятного исхода ХЛЛ. Выделены наиболее значимые биологические маркеры, ухудшающие прогноз выживаемости ХЛЛ в первой и последующих линиях терапии. Продемонстрирована необходимость расширения объема обследования пациентов с ХЛЛ перед каждой планируемой линией терапии.

Методология и методы исследования

Научная методология исследования основывается на системном подходе к изучаемой проблеме и комплексном рассмотрении процессов патогенеза и терапии заболеваний крови опухолевой природы. В работе использованы клинические, статистические и общенаучные методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При терапии первой линии хронического лимфолейкоза режимом FCR проведение не менее 4 циклов значимо улучшает прогноз беспрогрессивной выживаемости. Риск прогрессирования значимо повышается при назначении любых неинтенсивных и паллиативных режимов по сравнению с 4–6 циклами FCR. При этом невыполнение запланированного объема терапии неинтенсивными и паллиативными режимами не имеет прогностической значимости для беспрогрессивной выживаемости.
2. Независимо от сроков первого рецидива и наличия факторов генетического риска таргетная терапия значимо уменьшает риск прогрессирования по

сравнению с любыми нетаргетными вариантами лечения. Назначение нетаргетной терапии ассоциировано с увеличением риска летальности пациентов с прогрессированием хронического лимфолейкоза.

3. Среди клинических факторов время от постановки диагноза до начала лечения менее 12 месяцев ухудшает беспрогрессивную выживаемость после первой линии терапии. Цитопенические стадии (III и IV по Rai) в дебюте хронического лимфолейкоза увеличивают риск прогрессирования после первой линии терапии и после терапии первого рецидива.
4. Из биологических предикторов немутированный вариант генов IGHV негативно влияет только на время до прогрессирования при проведении иммунохимиотерапии в первой линии. Вне комплексного кариотипа del17p является независимым фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость, при терапии второй, но не первой линии. Комплексный кариотип высокого риска (3–4 аберрации с del17p или ≥ 5 аберраций независимо от статуса *TP53*) является значимым независимым прогностическим фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость при проведении первой и второй линий терапии хронического лимфолейкоза.
5. При рецидивах и прогрессировании хронического лимфолейкоза на прогноз общей выживаемости негативно влияют наличие del17p вне комплексного кариотипа и комплексный кариотип высокого риска. Независимым фактором, ассоциированным с увеличением риска летальности, является отсутствие информации о генетическом профиле хронического лимфолейкоза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, репрезентативным объемом выборки включенных в исследование пациентов (409 пациентов с ХЛЛ, получавших лекарственную терапию), применением информативных и адекватных поставленным задачам методик исследования,

обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Выводы диссертации обоснованы и логически вытекают из полученных результатов.

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях: конференции «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (2021), научно-практической конференции «Молекулярно-генетический взгляд на проблемы диагностики, лечения и профилактики онкогематологических заболеваний. Практическое применение стандартов и клинических рекомендаций» (2021), VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы — от диагностики к терапии» (2021), XVI Международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (2022).

Результаты исследования были также представлены в виде тезисов и постерных докладов на российских и международных конференциях: XIII Международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (2019), XVI Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (2019).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности

3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 6 и п. 13.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры гематологии, трансфузиологии и

трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, а также в практическую работу СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Личное участие автора в исследовании

Личное участие автора в получении научных результатов, излагаемых в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы, включая проведение анализа ретроспективных данных, составление электронной базы данных, проведение статистической обработки и анализа данных, оформление результатов исследования. Автором подготовлены публикации по результатам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 180 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 26 рисунков. Библиографический список включает 19 источников на русском языке и 287 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эволюция возможностей терапии хронического лимфолейкоза

Хронический лимфолейкоз характеризуется моноклональной пролиферацией зрелых CD5+CD23+ В-лимфоцитов с их прогрессирующим накоплением в периферической крови (ПК), вторичных лимфатических тканях (лимфоузлах, селезенке) и костном мозге (КМ) [250]. Классификация гемопоэтических неоплазий Всемирной организации здравоохранения определяет ХЛЛ как лейкемическую фазу лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) с одинаковой морфологией и иммунофенотипом клональных В-лимфоцитов. С точки зрения онкогенеза и биологии эти два процесса не имеют принципиальных отличий [273], в связи с чем прогноз и подходы к терапии пациентов с ХЛЛ и ЛМЛ в современном представлении не должны отличаться.

ХЛЛ остается наиболее часто встречающимся хроническим лейкозом взрослых в странах Европы и Северной Америки. Ежегодно регистрируется более 15 000 вновь диагностированных случаев ХЛЛ и около 4500 смертей [160, 215]. Заболеваемость в западном полушарии составляет 4–6/100 000 населения в год [251] с медианой возраста на момент постановки диагноза 70–72 года [98, 251]. В РФ ХЛЛ выявляется реже: в 2020 г. заболеваемость составила 2,62/100 000 населения в год, а медиана возраста на момент диагностики — 68 лет [6]. Выживаемость пациентов характеризуется широким диапазоном: медиана составляет от 18 месяцев до более чем 10 лет, что отражает биологическую гетерогенность опухолевого клона у разных пациентов.

История изучения ХЛЛ представляет собой пример эволюции научного представления об отдельной нозологии: от описания одиночных клинических случаев в первой половине XIX в. [78, 83, 100] до серии блистательных открытий в области иммунологии и молекулярной биологии во второй половине XX в. [45, 107,

151, 161, 229, 288]. Итогом целенаправленного исследовательского поиска стали разработка четких диагностических критериев и детальное понимание молекулярных основ онкогенного потенциала клональных В-лимфоцитов. Развитие фармацевтических технологий способствовало созданию и внедрению в клиническую практику новых препаратов с уникальными механизмами действия, в результате чего наблюдается значимый прогресс в лечении многих В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) и, в частности, ХЛЛ. Однако движение в сторону такого успеха не всегда было поступательным.

Полвека прошло с момента первого патоморфологического описания ХЛЛ в работе W. Turk [290] до появления первого эффективного лекарственного препарата [119]. Еще полвека понадобилось для того, чтобы с помощью лекарственной терапии добиться увеличения ОВ при данном заболевании [135]. И в течение лишь последнего десятилетия в клиническую практику внедрены препараты с таргетным механизмом действия, радикально изменившие судьбу пациентов с ХЛЛ. Вместе с тем эффективность современных терапевтических опций не является абсолютной и идентичной для всех групп пациентов с ХЛЛ, в связи с чем поиск значимых факторов риска, изучение наиболее рациональных вариантов применения стандартных и таргетных режимов терапии представляют собой актуальную научную проблему.

1.1.1. Эра химиотерапии

Эпоха лекарственной терапии ХЛЛ началась в 1955 г., когда в работе «Клинические исследования р(DI-2-хлорэтиламино)-фенилбутановой кислоты при злокачественных лимфомах» D. Galton представил первый опыт применения хлорамбуцила у пациентов с ЛПЗ, в том числе у 8 пациентов с ХЛЛ, у половины из которых был достигнут клинический эффект [119]. В 1961 г. R. Shaw et al. [260] продемонстрировали противолейкозный эффект преднизолона: у 18 включенных в исследование пациентов с ХЛЛ отмечалось уменьшение симптомов заболевания, размеров лимфоидных органов, восстановление гемоглобина и тромбоцитов.

К началу 70-х гг. XX века в понимании ХЛЛ сформировалась ключевая проблема: из-за существенных различий в прогнозе пациентов клиницистам было сложно принимать терапевтические решения. Одна из самых ранних попыток стратификации пациентов на группы риска оказалась поразительно меткой: в 1975 г. K. Rai впервые предложил систему клинического стадирования [233], которая сохраняет свою актуальность вот уже пятое десятилетие. Вскоре сходную прогностическую шкалу опубликовала группа французских исследователей во главе с J.L. Binet [46]. Разнородность клинических проявлений ХЛЛ легла в основу классификации, разработанной А.И. Воробьевым и М.Д. Бриллиант [2]. В этой классификации выделялось восемь форм заболевания (доброкачественная, опухолевая, прогрессирующая, селезеночная, костномозговая, абдоминальная, пролимфоцитарная и лимфоплазмоцитарная), которые не только соответствовали стадиям систем клинического стадирования K. Rai и J.L. Binet по прогнозу, но и отражали гетерогенность клинико-лабораторных проявлений ХЛЛ.

Параллельно с разработкой прогностических инструментов шел поиск эффективных комбинаций химиотерапевтических (ХТ) агентов. Совместное назначения хлорамбуцила и преднизолона (ChlP) показало значимо большую частоту общего ответа (ЧОО) в сравнении с режимом COP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон), но без преимущества по долгосрочному прогнозу: медиана ОВ на обоих режимах оказалась сопоставимой и составила всего порядка 30 мес. [207]. Добавление антрациклина к режиму COP (схема CHOP) хоть и повысило ЧОО, но не позволило увеличить ни длительность ремиссий, ни ОВ в сравнении со схемой ChlP [141, 156, 172].

Несмотря на активное изучение патогенеза ХЛЛ, разработку алгоритма иммунофенотипической дифференциальной диагностики, описание повторяющихся генетических поломок в 1980-х гг., никаких новых вариантов терапии, превосходящих по эффективности режимы на основе хлорамбуцила, до начала 1990-х гг. в клинической практике не было. Успех применения цитарабина при лейкозах в конце 1980-х гг. привлек интерес и к другим аналогам нуклеозидов. В результате в течение последнего десятилетия XX в. наконец произошел

существенный прорыв в терапии ХЛЛ: три химиопрепарата из семейства аналогов пурина — флударабин (FAMP), кладрибин (2CDA) и пентостатин (DCF) показали активность при данном заболевании. При схожих химических структурах и механизмах действия (индукция апоптоза) эти агенты отличаются взаимодействием с ферментами, участвующими в метаболизме аденозина и дезоксиаденозина, что отражается на особенностях их цитотоксического действия [235, 239].

В 1988–1991 гг. M. Keating опубликовал серию работ по активности флударабина при ХЛЛ [167, 169, 170, 171, 218]: его применение у ранее не получавших лечение пациентов позволяло достигать ответ в 79% случаев. В 2000 г. исследовательская группа под руководством K. Rai в проспективном сравнительном исследовании флударабина и хлорамбуцила показала значительное превосходство в эффективности флударабина: ЧОО достигала 63% и медиана БПВ — 20 мес. против 37% и 14 мес. при терапии хлорамбуцилом [234]. Многоцентровое рандомизированное исследование с включением 938 ранее нелеченых пациентов продемонстрировало превосходство монотерапии флударабином и над антрациклин-содержащими режимами CAP (циклофосфамид, адриабластин, преднизолон) и CHOP (циклофосфамид, адриабластин, винкристин, преднизолон). Но несмотря на улучшение БПВ, медианы ОВ существенно не отличались, составляя порядка 70 мес. [186].

Перспективным выглядело изучение различных комбинаций флударабина с уже известными агентами. Применение его с хлорамбуцилом было неоправданно токсичным: при отсутствии повышения ЧОО гематологическая токсичность возрастала вдвое [234], а сочетание с цитарабином оказалась менее эффективным в сравнении с монотерапией [120]. Попытки комбинации флударабина с антрациклинами также не привели к успеху: незначительное преимущество в эффективности ценой возрастания миелосупрессивного эффекта не позволяло рекомендовать такие схемы к широкому применению [50, 79, 136, 142].

Тем временем комбинация флударабина и циклофосфамида (режим FC) имела хорошее обоснование на преклиническом этапе [43]: *in vitro* было

установлено, что флударабин ингибирует репарацию повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызванную циклофосфамидом, в результате чего их сочетание демонстрирует выраженный синергизм. Успех экспериментов *in vitro* подтвердился в КИ: схема FC позволяла достигать большую ЧОО в сравнении с монотерапией флударабином (74,3% против 59,5%) и вела к увеличению БПВ (31,6 против 19,2 мес.) [111, 112].

1.1.2. Эра иммунохимиотерапии

К середине 1990-х гг. развитие молекулярной биологии и одновременный прогресс в фармакологии обозначил принципиально новый подход к терапии злокачественных заболеваний. В ноябре 1997 г. для применения в онкологии было одобрено первое моноклональное антитело к белку CD20 на поверхности В-лимфоцитов ритуксимаб. В ранних исследованиях по изучению его эффективности было установлено, что применение ритуксимаба в монорежиме значительно менее эффективно при ХЛЛ, чем при других ЛПЗ, и вызывает лишь непродолжительные частичные ответы (ЧО) у 40% пациентов, а медиана БПВ составляет всего порядка 8 мес. [220]. Перед исследователями стоял вопрос о возможном повышении активности цитостатиков за счет их комбинации с ритуксимабом. Сочетание ритуксимаба с CHOP-подобными режимами не выглядело перспективным из-за их ограниченной самостоятельной эффективности при ХЛЛ. В единичных работах режим R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винбластин, преднизолон) демонстрировал эффективность у пациентов с аутоиммунными цитопеническими осложнениями (АЦО): медиана времени до следующего лечения достигала 21,7 мес. и медиана ОВ — 61,2 мес. [53]. Потенциальной нишей режима R-CHOP были лишь рецидивы ХЛЛ и трансформация Рихтера [182, 289].

Между тем в доклинических исследованиях демонстрировалось повышение активности цитотоксических агентов при их совместном применении с ритуксимабом [26], а таже улучшение восприимчивости к комплимент-опосредованному лизису при применении ритуксимаба в комбинации с

флударабином [94]. К середине 2000-х гг. были опубликованы работы, которые открыли эру иммунохимиотерапии ХЛЛ, продемонстрировав значительное улучшение прогноза пациентов при добавлении ритуксимаба к флударабину или к комбинации FC [135, 168, 240]. Ретроспективное исследование Е.А. Стадник и соавт. [17] стало одной из первых работ, показавших перспективу улучшения ОВ при ХЛЛ благодаря добавлению ритуксимаба к режиму FC. Финальный анализ исследования II фазы группы из MD Anderson Cancer Centre (MDACC) продемонстрировал крайне высокие показатели эффективности комбинации FCR [280]: в результате лечения 300 первичных пациентов ЧОО и полных ответов (ПО) составили 95% и 72% соответственно, длительность ремиссий достигала 6 и более лет. По результатам ключевого в истории терапии ХЛЛ рандомизированного многоцентрового КИ III фазы CLL8 по сравнению эффективности режимов FCR и FC ЧОО составила 95,1% против 88,4%, медиана БПВ — 51,8 мес. против 32,8 мес. и относительная ОВ при медиане наблюдения 37,7 мес. — 84,1% и 79% для режимов FCR и FC соответственно. В этом исследовании впервые за полувековую историю терапии ХЛЛ было продемонстрировано увеличение ОВ пациентов. Однако преимущество в ОВ при применении режима FCR наблюдалось только у лиц моложе 65 лет, а для пациентов старшего возраста такого преимущества получено не было за счет высокой частоты нейтропении и тяжелых бактериальных инфекций [135].

Выраженный миелотоксический эффект режима FCR наблюдался еще в исследованиях II фазы: при отсутствии рутинного применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) тяжелая (≥ 3 степени) гематологическая токсичность регистрировалась на 52% из проводимых циклов [168]. В исследовании Robak et al. отмечалось увеличение НЯ при терапии режимами FCR и FC у пациентов с почечной недостаточностью [240]. В ретроспективном сравнительном исследовании эффективности ИХТ режимов у пациентов старше 65 лет A. Michallet et al. [203] показано преимущество режима FCR над комбинацией флударабина с ритуксимабом (FR) и режимом ChlR (хлорамбуцил, ритуксимаб) по ЧОО — 75%, 57% и 28% — и относительной 2-

летней БПВ —90%, 58% и 30% — для режимов FCR, FR и ChlR соответственно. Преимущество FCR в старшей возрастной группе, по крайней мере по БПВ, обострило проблему более тщательного выделения группы пациентов, способных перенести этот режим. В работе R.E. Martell et al. [197] было показано, что не возраст ассоциирован с риском развития гематологической токсичности и инфекционных осложнений. Наибольшее влияние на сокращения времени до развития миелосупрессии имело снижение клиренса креатинина ниже 80 мл/мин и наличие цитопенических стадий (III и IV по Rai) в дебюте заболевания. В исследовании В.В. Стругова и соавт. [19] также показана независимая от возраста прогностическая роль почечной функции, причем снижение показателей выживаемости при применении режимов FC и FCR отмечалось уже при клиренсе креатинина ниже 90 мл/мин.

В ранних исследованиях эффективности флударабина регистрировалась прямая связь между его применением и развитием гемолиза с частотой от 11 до 23% [90, 95, 213, 297] и иммунной тромбоцитопении (ИТП) [184]. Однако добавление к флударабину циклофосфамида, а затем и ритуксимаба привело к уменьшению частоты индуцированных аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и ИТП до 5–7% [90, 49]. Несмотря на относительно небольшой процент АЦО при применении режима FCR, феномен флударабин-ассоциированного гемолиза по сегодняшний день способствует более осторожному отношению клиницистов к схемам на основе флударабина, особенно при выборе терапии у пациентов с ХЛЛ, исходно осложненным аутоиммунными цитопениями.

В условиях отсутствия сопоставимо эффективных, но менее токсичных альтернатив назревал вопрос возможности деэскалации интенсивности доз режима FCR особенно для пациентов со снижением почечной функции. Решение этого вопроса было возможно двумя путями: сокращением числа циклов полнодозного режима FCR хотя бы у определенных категорий пациентов или снижением доз миелотоксических агентов режима FCR.

В работе Е.А. Никитина [8] впервые показана возможность сокращения объема терапии режимом FCR у молодых и сохранных пациентов при условии

отсутствия неблагоприятных факторов прогноза (del17p, del11q, варианте ХЛЛ без мутаций генов IGHV, уровне β2-микроглобулина < 4 мг/л) и достижении раннего ПО. Из 140 включенных пациентов у 11 были достигнуты критерии ПО и эрадикация минимальной остаточной болезни (МОБ) после первых 2 циклов терапии. Проведение 4 циклов таким пациентам вместо 6 не нанесло ущерба эффективности: на медиане наблюдения 32 мес. медианы БПВ не были достигнуты в обеих подгруппах (у 11 пациентов с ПО, получивших 4 цикла, и у 37 пациентов с ПО, получивших 6 циклов FCR). Схожий дизайн был в многоцентровом ирландском исследовании II фазы, опубликованном в 2018 г. [31]. Риск-адаптированная терапия проводилась 52 пациентам с ХЛЛ и ЛМЛ. Ключевыми отличиями от исследования Е.А. Никитина [8] были исключение пациентов с del17p и проведение первичной оценки статуса МОБ после 4 циклов терапии, а не после 2. Пациенты, достигшие МОБ-негативный ПО после 4 циклов FCR, были сняты с лечения и не имели значимого отличия БПВ в сравнении с пациентами, завершившими 6 циклов терапии: медианы их времени до неудачи лечения составили 82,2 и 85,3 мес. соответственно (p = 0,63) [31].

Robertson et al. одними из первых продемонстрировали возможность уменьшения относительной интенсивности доз флударабина [242]: назначение препарата в дозе 30 мг/м^2 в течение 3 дней (вместо 25 мг/м^2 в течение 5 дней) вело к сокращению токсичности, при этом ЧОО и параметры выживаемости значимо не отличались. Эти результаты показали, что снижение дозовой интенсивности флударабина не транслируется в радикальное ухудшение эффективности лечения, и явились основанием для дальнейших исследований. Для пожилых пациентов было предложено несколько вариантов «дозоредуцированного» FCR. В 2009 г. K. Foon et al. [113] продемонстрировали эффективность известного варианта снижения интенсивности доз — режим FCR-lite (сокращение дозы флударабина на 20% и циклофосфамида на 40% с увеличением кратности введения ритуксимаба в 2 раза). В отличие от предыдущих исследований всем пациентам для первичной профилактики гранулоцитопении назначался Г-КСФ. В результате частота тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений была относительно низкой (13% и 2%

циклов соответственно). Тем не менее почти у каждого второго пациента старше 70 лет лечение приостанавливалось из-за длительной миелосупрессии. Впоследствии ряд работ подтвердил возможность модификации доз режима FCR у пациентов старшей возрастной группы при условии сохранной органной функции и назначении первичной профилактики нейтропении Г-КСФ [85, 144, 211].

Долгосрочные наблюдения после терапии режимом FCR показали отсроченную токсичность в виде пролонгированной миелосупрессии у 17–35% пациентов [44, 109, 271, 275, 280] ввиду воздействия флударабина на стволовые клетки и микроокружение [183, 206, 271]. Независимыми предикторами длительной гранулоцитопении оказались пожилой возраст и цитопенические стадии ХЛЛ исходно [271]. Отмечалось также увеличение частоты вторичных миелоидных неоплазий до 4,5–4,7% [281, 285, 306], возникающих непосредственно как «продолжение» затяжной миелосупрессии или манифестирующих после полного гематологического восстановления КМ [306].

Объем накопленных знаний о токсичности режима FCR стимулировал дальнейшие поиски возможных альтернатив. Параллельно с изучением различных модификаций доз FCR велись исследования бендамустина — бифункционального цитостатика алкилирующего ряда с дополнительными свойствами антиметаболита и эффектом аналога пурина [223, 224]. W. Knauf et al. показали преимущество бендамустина в сравнении с хлорамбуцилом: ЧОО составила 68% против 31%, а медиана БПВ 21,8 против 8,0 мес. соответственно [174]. Вскоре в работе K. Fischer et al. [108] были продемонстрированы первые результаты применения комбинации бендамустина с ритуксимабом (режим BR) в ЛТ1: ЧОО составила 88%, а медиана бессобытийной выживаемости — 33,9 мес. Глубокая нейтропения наблюдалась у 19,7%, но частота тяжелых инфекций не была высокой (9,7%). В сравнительном исследовании CLL10 режимов FCR и BR на медиане наблюдения 37,1 мес. медианы БПВ составили 55,2 и 41,7 мес. соответственно. Тяжелые нейтропении и инфекции чаще регистрировались на режиме FCR (84% и 39%), чем на режиме BR (59% и 25%) соответственно [103]. Все 6 циклов терапии завершили 70,6% пациентов в ветке FCR и 80,3% в ветке BR. Таким образом, комбинация BR демонстрировала

лучший профиль безопасности, хотя и уступала в эффективности режиму FCR. Достоинством бендамустина перед флударабином в отношении пожилых пациентов стала особенность его фармакокинетики — преимущественный метаболизм в печени [87]. Тем не менее крупное (n = 940) ретроспективное исследование эффективности и безопасности монотерапии бендамустином и режимом BR показало большую частоту случаев гематологической токсичности и тяжелой азотемии у пациентов со сниженной почечной функцией [217].

В российское проспективное многоцентровое наблюдательное исследование Е.А. Стадник и соавт. по оценке эффективности режима BR в ЛТ1 [18] были включены 196 пациентов с медианой возраста 61 год, у 41% из которых наблюдалось снижение клиренса креатинина ниже 70 мл/мин. Среди этих пациентов ЧОО составила 83,2%, а 2-летняя БПВ — 85,9%. При этом частота гранулоцитопении ≥ 3 ст. не превышала 10%. Данные результаты оказались лучшие, чем в исследовании CLL10, однако авторы работы подчеркнули, что при интерпретации полученных данных следует учитывать относительно молодой возраст включенных больных, их функциональную сохранность по шкале Восточная кооперативная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и относительно небольшой период наблюдения [18].

Результаты проспективных рандомизированных КИ отчетливо демонстрировали, что режим FCR приводит к более высоким показателям достижения ПО и более длительной БПВ, поэтому остается приоритетной опцией для более молодых пациентов без значимой сопутствующей патологии. Пожилые пациенты с сохранной органной функцией могут выиграть от назначения режима BR. Однако для ослабленных пациентов с отягощенным коморбидным фоном поиск еще менее токсичных режимов продолжал быть актуальным.

По результатам финального анализа исследования II фазы режима ChlR у 100 первичных пациентов с медианой возраста 70 лет ЧОО составила 84%, медиана БПВ — 23,5 мес., медиана ОВ не была достигнута на медиане наблюдения 30 мес. [149]. На долю тяжелых НЯ пришлось всего порядка 10%. Из результатов исследования следовало, что комбинация ChlR значимо повышает эффективность

лечения в когорте пожилых пациентов без какой-либо неожиданной токсичности и может рекомендоваться пациентам, не подлежащих лечению флударабином.

В работе Е.А. Никитина [8] в ходе сравнительного рандомизированного исследования режимов FCR-lite (n = 45) и ChlR (n = 47) у пожилых пациентов было показано, что назначение комбинации ChlR значимо ухудшает прогноз БПВ в сравнении с FCR-lite: ЧОО составила 87% и 95%, а медианы БПВ — 26 и 37,1 мес. (p = 0,01) для режимов ChlR и FCR-lite соответственно. При этом все 6 циклов терапии были завершены у 34 (69%) пациентов в группе ChlR и у 36 (77%) — в группе FCR-lite, а частота событий как гематологической, так и негематологической токсичности не имела статистически значимой разницы.

В рандомизированном КИ CLL11 сравнивалась эффективность монотерапии хлорамбуцилом, режима ChlR и хлорамбуцила в комбинации с новым полностью гуманизированным гликоинженерным моноклональным анти-CD20 антителом обинутузумабом (ChlO) [126]. В доклинических исследованиях обинутузумаб *in vitro* демонстрировал более высокие показатели апоптоза в В-клетках по сравнению с ритуксимабом [228] за счет более аффинного связывания с эпитопом CD20 II типа, увеличения антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) и низкой комплимент-зависимой клеточной цитотоксичности (КЗКЦ) [210]. В исследование был включен 781 пациент с медианой возраста 73 года и клиренсом креатинина 30–69 мл/мин. Для подгрупп пациентов, получавших режимы ChlO, ChlR и монотерапию хлорамбуцилом ЧОО составила 77,3%, 65,7% и 31,4%, медианы БПВ 26,7, 15,2 и 11,1 мес. соответственно. И, хотя при терапии ChlO наблюдалось больше НЯ (в первую очередь инфузионных реакций и глубокой нейтропении), частота инфекций по подгруппам значимо не отличалась и составила 10–14% [126]. Вскоре режим ChlO вошел в клинические рекомендации как альтернатива режимов FCR и BR для ЛТ1 пациентов пожилого возраста и с отягощенным коморбидным фоном.

Обобщая итоги оценки эффективности ХТ и ИХТ в ЛТ1 больных с ХЛЛ, уместным будет процитировать результаты мета-анализа 467 контролируемых рандомизированных КИ [178]. У более молодых и сохранных пациентов были

получены медианы расчетной БПВ 19, 26, 31, 43, 51 и 75 месяцев для хлорамбуцила, флударабина, алемтузумаба, режимов FC, BR и FCR соответственно. У пожилых и ослабленных пациентов медианы БПВ составили 16, 17, 30, 60 мес. для хлорамбуцила, флударабина, режимов ChlR и ChlO соответственно. Было резюмировано, что режим FCR обладает максимально высоким потенциалом предупреждения прогрессирования ХЛЛ у более молодых пациентов в сравнении с вариантами терапии исторического контроля и с режимом BR. У пожилых и коморбидных пациентов режим ChlO показал более длительную медиану прогнозируемой БПВ, чем хлорамбуцил, флударабин и режим ChlR. Наибольший потенциал комбинации ChlO в снижении риска прогрессирования ХЛЛ у этой группы пациентов сопровождается и наибольшим потенциалом увеличения ОВ [178].

Отдельной исследовательской проблемой в эру ИХТ был вопрос целесообразности поддерживающей терапии ритуксимабом при достижении ответа на индукционное лечение. Существует всего 2 рандомизированных исследования эффективности и безопасности этой опции. В многоцентровом рандомизированном исследовании Mabtenance [130] пациенты рандомизировались 1:1 на поддерживающую терапию ритуксимабом (375 мг/м2 каждые 3 мес. на протяжении двух лет, n = 134) или наблюдение (n = 129) после завершения первичной терапии или терапии рецидива ХЛЛ. Среди пациентов, получавших поддерживающую терапию, показатели БПВ оказались лучше по сравнению с группой наблюдения (47,0 против 35,5 мес.). Но не было получено преимущества в ОВ при поддерживающей терапии, и в этой группе была выше частота гранулоцитопении ≥ 3 ст. (21% против 11%), которая ассоциировалась с большей частотой инфекционных осложнений. В выводах подчеркивалось, что токсичность поддерживающей терапии должна учитываться при принятии решения о ее целесообразности, особенно в контексте интенсивного индукционного лечения (FCR), усугубляющего иммунодефицит исходно характерный для ХЛЛ, а преимущество этой опции может ожидаться лишь при проведении менее мощных индукционных режимов [130].

Во втором рандомизированном многоцентровом исследовании [86] пациенты в возрасте ≥ 65 лет (n = 409) лет получали индукционную терапию режимом FCR и впоследствии рандомизировались 1 : 1 на наблюдательную тактику и поддерживающую терапию ритуксимабом (500 мг/м^2 каждые 8 недель на протяжении двух лет). Медиана БПВ в группе поддерживающей терапии составила 59,3 мес., а в группе наблюдательной тактики 49,0 мес. (p = 0,0002). При большей частоте нейтропении и инфекций ≥ 3 ст. (53% и 36% против 19% и 10% для получавших и не получавших ритуксимаб соответственно) не было получено улучшения БПВ при варианте ХЛЛ с мутациями генов IGHV (mutated, IGHV-M). Также не было получено улучшения ОВ ни в одной из прогностических подгрупп. Авторы сделали вывод, что поддерживающая терапия ритуксимабом может давать преимущество лишь у определенной категории пациентов: при варианте ХЛЛ с немутированными генами IGHV (unmutated, IGHV-UM) и при отсутствии тяжелой гематологической токсичности после индукционной терапии [86]. В связи с недостаточной доказательной базой относительно преимущества поддерживающей терапии ритуксимабом при ХЛЛ эта опция никогда не включалась ни в одни клинические рекомендации.

Резюмируя вышесказанное, основной проблемой эры ИХТ был непрекращающийся поиск баланса между эффективностью и токсичностью, и ни одна из имеющихся опций не представлялась универсальной.

1.1.3. Эра таргетных агентов

Тем временем достижения молекулярной биологии привели к разработке фармацевтических средств с уникальным, точечным механизмом действия. Первой мишенью, на которую удалось успешно воздействовать, стал сигнальный путь В-клеточного рецептора (В-КР). Его ключевая роль в онкогенезе В-клеточных ЛПЗ была показана в ряде фундаментальных исследований [45, 229]. В клетках ХЛЛ передача сигнала через В-КР организована так, что связывание с антигеном или аутостимуляция оказывают антиапоптозное действие или приводят к их

пролиферации [9, 91, 265]. Критическим элементом передачи сигнала активации В-КР является брутоновская тирозинкиназа (БТК). Первым фармацевтическим средством, способным успешно подавлять ее активность, стал ибрутиниб. Препарат был синтезирован сотрудниками Celera Genomics как часть серии малых молекул, способных ковалентно и селективно связываться с остатком Cys-481 в АТФ-связывающем кармане БТК и блокировать ее ферментативную активность [255]. Уже по ранним результатам КИ III фазы ибрутиниб был ускоренно одобрен для лечения ХЛЛ в феврале 2014 г. как «препарат прорыва», и стал первым в классе ингибиторов БТК (иБТК), успешно внедренным в клиническую практику. Беспрецедентная эффективность ибрутиниба у пациентов с рецидивами ХЛЛ позволила инициировать изучение его эффективности в ЛТ1. В исследовании III фазы RESONATE-2 сравнивалась эффективность ибрутиниба с 12 циклами хлорамбуцила у пациентов старше 65 лет без del17p [57]. После семи лет наблюдения группа ибрутиниба продемонстрировала колоссально превосходящую эффективность по БПВ (61% против 9%) и относительной 5-летней ОВ (83% против 68%) [42]. Осложнениями, заслуживающими особого внимания, были артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП) и геморрагические осложнения (ГО) [42, 58]. Суммарно по причине токсичности лечение ибрутинибом были вынуждены завершить 24% пациентов в течение 8 лет [42].

Исследование ALLIANCE (A041707) продемонстрировало улучшение 2-летней БПВ для пациентов, получающих ибрутиниб с ритуксимабом (IR) или без него, по сравнению с режимом BR (87% против 88% против 74% соответственно; отношение рисков (ОР) 0,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,59) [298]. Заслуживает внимания тот факт, что добавление ритуксимаба к ибрутинибу не повысило эффективность терапии по сравнению с ибрутинибом в монорежиме, что, вероятно, связано с механизмом его действия. Ибрутиниб подавляет NK-зависимую клеточную цитотоксичность, индуцируемую ритуксимабом, за счет своего нетаргетного эффекта — ингибирования интерлейкин-2-зависимой тирозинкиназы [176]. Это препятствует реализации механизма действия

ритуксимаба — АЗКЦ и, в большей степени, КЗКЦ и антитело-зависимого клеточного фагоцитоза [59, 67, 231, 296].

В многоцентровом исследовании E1912 оценивалась эффективность непрерывной терапии комбинацией IR с наиболее мощным ИХТ режимом FCR у молодых и сохранных пациентов без del17p [255, 256]. Оценка БПВ на 3-летнем этапе наблюдения показала преимущество режима IR над FCR: 89,4% против 72,9% соответственно [255]. На медиане наблюдения 5,8 года в данном КИ впервые за эру таргетной терапии было показано преимущество в ОВ: назначение режима IR было значимо ассоциировано со снижением риска летальности (ОР 0,47; p = 0,018) [256]. При этом тяжелые инфекционные осложнения встречались реже на комбинации IR в сравнении с режимом FCR (10,5% против 20,3%) [255].

В исследовании ELEVATE-TN акалабрутиниб, иБТК второго поколения, в комбинации с обинутузумабом (АО) или в монотерапии (А) позволил улучшить 4-летнюю БПВ по сравнению с комбинацией ChlO (87% и 78% против 25% соответственно). Было также отмечено, что добавление обинутузумаба к акалабрутинибу, вероятно, повышает эффективность режима, что связано с более селективным действием акалабрутиниба и отсутствием препятствия для реализации АЗКЦ как основного механизма действия обинутузумаба. Однако ценой такой эффективности оказалось повышение частоты тяжелых инфекций (23,6% в ветке АО против 16,2% в ветке А) и нейтропении (30,9% против 11,2% соответственно) [257].

Исследование CLL14 показало улучшение 4-летней БПВ при назначении венетоклакса, ингибитора антиапоптотического белка BCL2, в комбинации с обинутузумабом (VenO) в сравнении с режимом ChlO: 74% против 35% соответственно [29]. При этом комбинация VenO отличается потенциальными преимуществами перед иБТК: фиксированная длительность терапии и высокий уровень эрадикации МОБ. Кроме того, частота последующей клональной эволюции оказалась значимо ниже, чем при терапии ChlO. В ветке VenO не были также обнаружены специфические мутации (*BCL2, BIM, BAX, BCL-XL* и *MCL1*), ассоциированные с устойчивостью к венетоклаксу [29].

На сегодняшний день отсутствуют опубликованные результаты прямого сравнения режимов на основе иБТК и на основе блокатора BCL2, в связи с чем преждевременно делать окончательные выводы о преимуществах одного из классов таргетных агентов (ТА) над другим.

1.2. Биологические маркеры прогноза и предикторы ответа на терапию

ХЛЛ является клинически чрезвычайно гетерогенным заболеванием [75, 243], что с одной стороны свидетельствует в пользу биологической неоднородности опухолевого клона [132, 237], с другой — является поводом для выделения множества прогностических маркеров. За последние десятилетия к ним отнесены многочисленные клинические параметры, сывороточные белки, иммунофенотипические характеристики, генетические альтерации и т. д. Наличие широкого спектра прогностических маркеров помогло улучшить стратификацию пациентов [232], но также привело к существенным сложностям их инкорпорации в клиническую практику. В таких условиях каждый отдельный маркер стал приобретать большую ценность при наличии потенциала прогнозировать эффективность терапии, то есть являться предиктором ответа [77, 117].

1.2.1. Иммуногенетические маркеры прогноза

В 1999 г. была показана клиническая значимость статуса мутаций генов, кодирующих синтез вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина [139, 84]. Исходя из идентичности с последовательностью зародышевой линии клетки ХЛЛ классифицируются как прошедшие этап соматической гипермутации при отклонении последовательности нуклеотидов в генах IGHV более чем на 2% (IGHV-M). Случаи ХЛЛ, в ДНК клеток которого менее 2% отличий в последовательности нуклеотидов по сравнению с зародышевой линией, считаются непрошедшими этап соматической гипермутации (IGHV-UM) [82, 245]. Вариант ХЛЛ с IGHV-M демонстрирует индолентное течение и ассоциирован с

благоприятными генетическими альтерациями, в то время как вариант с IGHV-UM имеет более агрессивное течение, ассоциирован с неблагоприятным генетическим профилем и генетической нестабильностью в целом [39, 80, 106, 227]. Несмотря на то, что IGHV-M в популяции пациентов с ХЛЛ встречается несколько чаще — в 54% [21], среди нуждающихся в терапии преобладает вариант IGHV-UM — 60% [84, 139].

Долгие годы этот прогностический маркер был прерогативой КИ в силу отсутствия терапевтической возможности влияния на его отрицательное прогностическое значение. Но с наступлением эры таргетной терапии статус генов IGHV приобрел особую актуальность, продемонстрировав свойства предиктора ответа на терапию в проспективных рандомизированных КИ [56, 109]. У пациентов с IGHV-M достаточно эффективна ИХТ: кривые их БПВ и ОВ при долгосрочном наблюдении выходят на плато, что может свидетельствовать в пользу их «функционального излечения», в то время как у пациентов с IGHV-UM наблюдается худший ответ на эти же схемы терапии. Так, для режима FCR медианы БПВ составляют 42,7 мес. против недостигнутой за 13-летний период наблюдения [103, 285], для режима BR — 33,6 против 55,4 мес. [103], для режима ChlO — 26,9 мес. против недостигнутой на медиане наблюдения 52,4 мес. [29] при вариантах IGHV-UM и IGHV-M соответственно.

Во всех ключевых исследованиях эффективности ТА показано их преимущество для БПВ у пациентов с IGHV-UM по сравнению со стандартными режимами (СР) [110, 209, 255, 258, 298]. На долгосрочных медианах наблюдения также продемонстрирована лучшая БПВ при применении режимов на основе ТА у пациентов с IGHV-M в сравнении с режимами ChlO у пожилых пациентов [29] и FCR у молодых пациентов [256].

1.2.2. Генетические маркеры прогноза

Повторяющиеся генетические поломки при ХЛЛ впервые описаны еще в 80-х гг. прошлого века [115, 116, 301]. Связь между хромосомными аномалиями и

прогнозом ХЛЛ была установлена в 1990 г. в исследовании G. Juliusson et al., однако из-за низкой митотической активности клеток ХЛЛ возможности цитогенетического анализа оказались невелики: клональные аберрации выявлялись лишь в 40–50% случаев [164]. По этой причине стандартное кариотипирование до разработки эффективных культуральных протоколов не получило широкого распространения при ХЛЛ, а технические ограничения способствовали более широкому распространению флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) как альтернативного способа изучения генетического профиля при ХЛЛ. Этот метод позволяет идентифицировать поломки не только в метафазных препаратах хромосом, но и в неделящихся интерфазных ядрах. Методика была внедрена в широкую клиническую практику благодаря работе H. Döhner et al., опубликованной в 2000 г. [97]. С помощью заранее подготовленных зондов хромосомные альтерации были выявлены у 80% из 325 включенных в исследование пациентов. Самыми частыми стали делеция 13q (55%), делеция 11q (18%), трисомия 12 хромосомы (16%) и делеция 17p (7%). В соответствии с их влиянием на ОВ была предложена иерархическая модель: прогноз пациентов выстраивается в порядке иерархии от более благоприятного к наихудшему, при этом поломка с более неблагоприятным прогнозом перекрывает прогностическое значение менее неблагоприятной при их одновременном выявлении [97].

На момент диагностики и до терапии наиболее распространенной является делеция 13q, которая обнаруживается в виде моноаллельной или биаллельной аберрации более чем у 50% больных и в 35–45% всех случаев оказывается единственной хромосомной поломкой [97, 133]. В таких случаях del13q обычно сочетается с другими маркерами благоприятного прогноза (IGHV-M), а течение ХЛЛ чаще индолентное с длительным интервалом времени до начала терапии и наилучшей ОВ [97, 133, 164]. Район делеции в локусе 13q14 содержит ряд генов, потенциально имеющих прогностическое значение (например, *DLEU1*, *DLEU2*) [140, 204]. В этом регионе расположены микрорибонуклеиновые кислоты miR-15a и miR16-1, принимающие участие в посттранскрипционной репрессии

антиапоптотического белка BCL2, гиперэкспрессия которого характерна для ХЛЛ [64, 76].

Трисомия 12-й хромосомы — вторая по частоте поломка при ХЛЛ, которая выявляется у 15–20% больных [20] и ассоциируется с более коротким временем до начала терапии и промежуточной ОВ [97, 133]. Трисомия 12-й хромосомы в 25–28% случаев сочетается с мутациями в гене *NOTCH1*, что значимо ухудшает прогноз пациентов [36, 92, 192, 248].

Делеция 11q22-q23 является третьей по частоте из повторяющихся хромосомных альтераций при ХЛЛ и выявляется у 10–20% больных [97, 133, 134]. Минимальный район делеции включает относительно большую область размером 2–3 млн пар оснований нуклеотидов и содержит, наряду с другими генами, ген *ATM* [268] — ключевой регулятор ответа на повреждение ДНК [32, 33, 261]. Делеция 11q часто сочетается с другими факторами неблагоприятного прогноза: вариантом IGHV-UM, продвинутыми стадиями ХЛЛ, выраженной лимфаденопатией, коротким интервалом времени до начала терапии и непродолжительной ОВ [96, 97, 133]. Мутации *ATM* ассоциируются с более агрессивным течением ХЛЛ, в особенности в случаях с биаллельным повреждением гена за счет и мутации, и делеции [48, 55, 246, 261, 272]. Тем не менее анализ статуса мутаций гена *ATM* не получил широкого распространения в связи с его огромным размером (62 экзона).

Делеция короткого плеча хромосомы 17p13, включающего ген *TP53*, обнаруживается у 4–9% пациентов с показаниями к терапии [25, 65]. Размер делеции существенно колеблется, но всегда затрагивает ген *TP53*, кодирующий белок p53. Онкосупрессор p53 играет центральную роль в реагировании на появление дефектов ДНК и определяет исход в ответ на ее повреждения в контрольных точках, обеспечивая остановку клеточного цикла и апоптоз. Дисфункциональный p53, кодируемый геном *TP53* с делецией или мутациями, приводит к образованию клеток, которые, несмотря на поврежденный геном, сохраняют митотическую активность, тем самым поддерживая онкогенез [291]. Эффективность генотоксических цитостатиков (алкилирующих агентов или аналогов пурина) реализуется за счет индукции апоптоза, который зависит от

функциональной активности белка p53. Таким образом, белок p53 выполняет сторожевую роль в обеспечении стабильности генома, а любой дефект в гене *TP53* — синоним химиорефрактерности [25, 180, 302, 303]. Так, режим FCR — наиболее мощная ИХТ опция — при наличии альтераций *TP53* позволяет достичь медиану БПВ лишь в пределах 11,2–15,4 мес. [109, 267], комбинация высоких доз метилпреднизолона с ритуксимабом — порядка 15 мес. [66]. Монотерапия хлорамбуцилом вообще не демонстрирует сколько-нибудь удовлетворительную эффективность — медиана БПВ составляет всего 2,2 мес. [146].

Значительная часть пациентов с ХЛЛ и аберрациями *TP53* (60%) имеют биаллельные повреждения, то есть как делецию 17p, так и мутацию *TP53*, в то время как у 30% больных выявляется только мутация *TP53*, и небольшая часть больных ХЛЛ (10%) имеют изолированную del17p [65, 196, 302]. Аберрации *TP53* ассоциируются с другими факторами негативного прогноза: вариантом ХЛЛ с IGHV-UM, КК, коротким интервалом до терапии, плохим ответом на ИХТ, наихудшей ОВ по сравнению со всеми другими подгруппами ХЛЛ [97, 133, 135].

В 1985 г. G. Juliusson et al. установили, что наличие трех или более хромосомных аберраций ассоциировано с худшей ОВ при зрелоклеточных В-клеточных ЛПЗ, включая ХЛЛ [163], при этом чем больше хромосомных аберраций выявляется у пациента, тем хуже его прогноз [164]. Однако по сегодняшний день Международной системой номенклатуры цитогенетики человека (System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN) не квалифицировано определение понятия «комплексный кариотип» [202]. Негативное прогностическое значение числа генетических альтераций отчетливо продемонстрировано для миелоидных неоплазий [129, 270]. По аналогии с другими гемобластозами в течение десятилетий и по настоящее время под КК при ХЛЛ продолжает считаться наличие трех и более структурных и/или количественных поломок [164, 236]. Исходя из этого определения, частота КК при ХЛЛ варьирует от 10–15% среди ранее нелеченых пациентов до 40% при рецидивах ХЛЛ [39, 159]. Однако не все случаи с ≥ 3 аберрациями обладают одинаково негативным прогностическим значением. В исследованиях R. Ibbotson et al. [153] и P. Baliakas et al. [37] идентифицированы

варианты ХЛЛ с одновременным выявлением трисомий 12-й, 18-й и 19-й хромосом (формально это КК), прогноз которых оказался исключительно благоприятным. В то же время было отмечено, что несбалансированные транслокации, вероятно, приводят к худшему исходу, чем сбалансированные [39, 293]. В крупных многоцентровых исследованиях убедительно показано, что независимым негативным прогностическим значением при ХЛЛ обладает КК с ≥ 5 поломками [39, 185].

Важно учитывать, что КК демонстрировал свое неблагоприятное прогностическое значение в крупных ретроспективных когортных исследованиях [38, 145, 238, 230], но оно не было подтверждено в проспективных рандомизированных КИ (на момент проведения данного исследования). Тем временем продолжают появляться работы, демонстрирующие прогностическую весомость КК в контексте терапии ТА. Так, в исследовании A.S. Kittai et al. [173] среди 456 включенных пациентов (88% получали ибрутиниб по поводу рецидивов ХЛЛ) показана прямо пропорциональное ухудшение как БПВ, так и ОВ в зависимости от увеличения числа аберраций. В работе I.E. Ahn et al. [24] наличие КК было ассоциировано с ухудшением и БПВ, и ОВ пациентов, получающих ибрутиниб, но в конечный вариант прогностической модели этот маркер включен не был из-за наличия образцов всего у половины пациентов и отсутствия подтверждающего тестирования в центральной лаборатории.

Отсутствие стандартной методики определения КК, клинико-биологическая гетерогенность исследуемых когорт, малые выборки пациентов с КК, а также существующая практика рассмотрения всех случаев КК как однородной группы могут объяснять расхождения в оценке его прогностического значения в различных исследованиях [28, 177, 219].

Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), позволяющее дискриминировать группу пациентов с КК, не внедрялось в рутинный диагностический алгоритм ХЛЛ, главным образом по технических причинам, касающимся относительной сложности получения достаточного количества метафаз клона ХЛЛ. На сегодняшний день, несмотря на появление эффективных

культуральных протоколов и наличие данных в пользу значимости КК в прогнозе пациентов с ХЛЛ, этот маркер пока не фигурирует в качестве улучшающего стратификацию пациентов перед назначением терапии первой и последующих линий [7, 102, 138].

С учетом существующих разночтений в определении КК, способов подсчета и интерпретации прогностической значимости хромосомных аберраций, имеется необходимость в консенсусе определения понятия «комплексный кариотип» при ХЛЛ, а также стандартизации методики его определения. Пока эти шаги находятся на этапе реализации, и под КК продолжает пониматься наличие ≥ 3 структурных и/или количественных аберраций [40, 127, 164, 236]. Предложено также понятие «комплексный кариотип высокого риска»: наличие 3 или 4 аберраций, одна из которых del17p, или наличие ≥ 5 аберраций вне зависимости от наличия дефектов гена *TP53* [39, 40].

1.3. Современная терапия хронического лимфолейкоза

Показания к терапии ХЛЛ определяются наличием критериев «активного» заболевания, установленных международный рабочей группой (International Workshopon Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) [138]. Эти критерии не претерпели существенных изменений за последние 30 лет [71, 72, 137], несмотря на изменившийся ландшафт терапевтического арсенала.

В эру ИХТ для оценки прогноза пациентов с целью выявления маркеров генетического риска рекомендовалось выполнение только стандартной панели FISH для детекции четырех самых частых альтераций при ХЛЛ [137]. Иерархическая модель H. Döhner [97] была основным инструментом стратификации пациентов на группы риска исходя из биологических характеристик опухоли. Для сохранных пациентов моложе 65 лет без альтераций *TP53* оптимальной опцией для ЛТ1 был режим FCR [135]. Для более пожилых пациентов в зависимости от статуса коморбидности в качестве альтернативных опций предлагалось применение режимов BR [103] или ChlO [125]. Однако при

наличии дефектов гена *TP53* эффективность имеющихся вариантов лекарственной терапии была неудовлетворительной [11, 304]. Ответ на режим FCR рассматривался как способ дальнейшей стратификации больных на группы риска. В случае наличия рефрактерности к флударабин-содержащим режимам, раннего рецидива после режима FCR и/или наличия дефектов гена *TP53* рекомендовалась индукционная терапия любыми доступными опциями с последующей консолидацией аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [99, 269].

В последней редакции руководства iwCLL [138] всем пациентам рекомендуется выполнение FISH с локус-специфичными зондами для определения делеций 13q14 (*DLEU*), 13q34 (*LAMP*), 11q22 (*ATM*), 17p13 (*TP53*) и трисомии 12-й хромосомы (*CEP 12*) с дополнительным скринингом мутационного статуса гена *TP53* методом секвенирования по Сэнгеру. В анализ должны быть включены все кодирующие экзоны, т. е. со второго по одиннадцатый [195]. Поскольку делеция и мутации *TP53* могут возникать как субклональные события с течением времени и при рецидивах ХЛЛ, их определение должно выполняться перед каждой линией терапии [138]. Обновленные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) к обязательным исследованиям перед началом терапии также относят исключение делеции и мутаций гена *TP53* методом FISH и секвенированием по Сэнгеру [102]. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения (МЗ) РФ [7] всем пациентам с показаниями к терапии перед началом лечения в порядке скрининга следует определять статус гена *TP53* методом FISH, по возможности дополняя его секвенированием для поиска мутаций *TP53*.

В современном представлении режимы на основе цитостатиков не могут рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов с альтерациями *TP53* ввиду их неэффективности и способности потенцировать селекцию химиорезистентного клона. У таких пациентов рекомендуется назначение в ЛТ1 только режимов на основе ТА [7, 102, 138]. Однако не все классы ТА демонстрируют идентичную активность в отношении неблагоприятного

прогностического значения альтераций *TP53*. Долгосрочное наблюдение в исследовании CLL14 показывает, что при дисфункциональном *TP53* пациенты имеют более короткую БПВ после фиксированного по длительности режима VenO: медиана их БПВ была достигнута на медиане наблюдения 52,4 мес. и составила 49 мес. [282]. В аналогичной популяции пациентов, непрерывно получавших ибрутиниб в комбинации с шестью введениями обинутузумаба (IO) в исследовании iLLUMINATE, на медиане наблюдения 45 мес. медиана БПВ при наличии del(17p)/*TP53*^{mut} не была достигнута, и 4-летняя БПВ составила 77%, а наличие дисфункционального *TP53* не было ассоциировано с увеличением риска прогрессирования ХЛЛ (ОР 0,93, p = 0,895) [209]. Долгосрочная польза была также показана при монотерапии ибрутинибом пациентов с аберрациями *TP53*: в исследовании Ahn et al. сообщалось о 6-летней БПВ 61% и ОВ 79% [23]. Применение в ЛТ1 режимов на основе иБТК II поколения при альтерациях *TP53* на медиане наблюдения 46,9 мес. также демонстрирует впечатляющие результаты: медианы БПВ у этих пациентов не были достигнуты, независимо от того, комбинировался акалабрутиниб с обинутузумабом или нет [259].

Таким образом, информация о статусе гена *TP53* является критически важной, поскольку в современном арсенале терапевтических возможностей для лечения пациентов с дефектами гена имеются опции более оптимальные (режимы на основе иБТК), менее оптимальные (режимы на основе блокатора BCL2) и неоптимальные (ИХТ) опции.

Вторым фактором, требующим определения для выбора тактики, является мутационный статус генов IGHV [102, 138].

Среди пожилых и коморбидных пациентов с IGHV-UM в проспективных исследованиях III фазы показано значимое преимущество в БПВ при терапии режимами на основе ибрутиниба в сравнении с ХТ и ИХТ (Chl, ChlO, BR). Улучшение прогноза пациентов было показано как для монотерапии ибрутинибом [42], так и для его комбинаций с анти-CD20 моноклональными антителами [209, 298]. Комбинация IR в сравнении с режимом FCR у молодых сохранных пациентов с вариантом IGHV-UM демонстрировала лучшую БПВ: 90,7% против 62,5% через

3 года от начала терапии. [255]. Акалабрутиниб в когорте пациентов с IGHV-UM также продемонстрировал значимо лучшие медианы БПВ в сравнении с режимом ChlO, что позволило его рекомендовать в качестве альтернативной ибрутинибу опции для пожилых пациентов ввиду меньшей кардиальной токсичности в сравнении с ибрутинибом [258].

Ибрутиниб и акалабрутиниб с анти-CD20 или без демонстрируют в целом одинаковую эффективность у пациентов с IGHV-M и IGHV-UM, в то время как режим на основе венетоклакса в исследовании CLL14 показал худшие результаты у пациентов с IGHV-UM по сравнению с IGHV-M: медиана БПВ составила 57,3 мес. против недостигнутой соответственно [282].

Для пожилых и коморбидных пациентов с IGHV-M анализ подгрупп трех из четырех КИ не продемонстрировал значительного преимущества бессрочной терапии ибрутинибом или акалабрутинибом по сравнению с фиксированной по длительности ИХТ [59, 258, 298]. В исследовании E1912 (молодые и сохранные пациенты) при 3-летнем наблюдении не было получено значимой разницы прогноза БПВ пациентов с IGHV-M в ветках IR и FCR [255], однако на медиане наблюдения 5,8 года комбинация IR значимо улучшала БПВ в сравнении с режимом FCR (ОР 0,27, p = 0,001) [256].

В исследовании CLL14 на короткой медиане наблюдения комбинация VenO также не показывала преимущества над ChlO у пациентов с IGHV-M [110]. Однако к 4,4 годам наблюдения назначение VenO было ассоциировано со снижением риска прогрессирования ХЛЛ у пациентов с IGHV-M в сравнении с режимом ChlO (ОР 0,4, p < 0,01) [282].

В руководстве ESMO [102] для пожилых и коморбидных пациентов в качестве основной опции выбора предлагается фиксированная по длительности терапия режимом VenO независимо от мутационного статуса генов IGHV. И только при недоступности этого варианта терапии рекомендуется лечение режимами на основе иБТК или режим ChlO. При условии интактного гена *TP53* для пациентов с вариантом IGHV-M режим FCR продолжает фигурировать как основная опция для пациентов моложе 65, а режим BR — для пациентов старше 65 лет. Применение

этих вариантов ИХТ считается обоснованным и при варианте IGHV-UM в условиях невозможности назначения режимов на основе иБТК.

В российских клинических рекомендациях [7] при отсутствии обязательной информации о мутационном статусе генов IGHV у пациентов без альтераций *TP53* возможно применение как ИХТ, так и режимов на основе ТА. Для молодых и сохранных пациентов в качестве альтернативных опций выступают режимы FCR, BR, ибрутиниб в сочетании с ритуксимабом или без него и венетоклакс в сочетании с обинутузумабом или без него. Для более пожилых и коморбидных пациентов рекомендуется терапия режимами ChlO, BR, IR, FCR-lite, ChlR, монотерапия анти-CD20 моноклональными антителами, комбинация VenO.

Нерешенными на сегодняшний день остаются вопросы идентификации и терапевтической тактики в отношении пациентов с КК. В связи с использованием ограниченного набора зондов при FISH исследовании невозможно выявить альтерации за пределами четырех наиболее часто вовлеченных хромосом, что дает лишь частичное представление о цитогенетическом профиле ХЛЛ. В текущих рекомендациях iwCLL в связи с отсутствием должной доказательной базы СЦИ до начала лечения рекомендовано как «желательное» в КИ и «полезное» в рутинной клинической практике при условии налаженной методики его выполнения [138]. ESMO рекомендует выполнение СЦИ для выявления КК только в рамках КИ [102]. Лишь некоторые руководства выступают за включение КК в прогностические модели и рекомендуют его определение методом СЦИ в рутинной практике [216].

В условиях нечеткого понимания прогностической значимости КК, отсутствия строгого императива в отношении его выявления на уровне клинических рекомендаций тактика ведения пациентов с КК остается неопределенной. По результатам текущих КИ перспективной опцией является применение комбинации ТА разных классов. В ряде исследований [68, 93, 193, 286] продемонстрирован синергизм сочетания иБТК и блокатора BCL2: иБТК мобилизует клетки ХЛЛ из-под защиты микроокружения в лимфоидных нишах, подавляет пролиферацию и усиливает их апоптоз путем сенсибилизации к ингибированию BCL2. Комбинация двух ТА с разными точками приложения

воздействует и на покоящуюся, и на делящуюся субпопуляции клеток ХЛЛ, что ведет к максимально быстрой эрадикации опухолевого клона и предупреждению экспансии резистентных клеточных линий. Изучение эффективности и безопасности комбинации иБТК и блокатора BCL2 в сочетании или без с антиCD-20 моноклональным антителом находится в фокусе активного внимания как для ЛТ1, так и для терапии рецидивов ХЛЛ, особенно у пациентов с ЦГ-риском [88, 147, 155, 187, 244, 278].

1.4. Реализация клинических рекомендаций прогноза и терапии за пределами клинических исследований

В идеальных условиях выбор наилучшего варианта лекарственной терапии ХЛЛ должен основываться на выявленных у пациента предикторах ответа согласно текущим клиническим рекомендациям, доказательная база которых строится на результатах проспективных рандомизированных КИ. Тем временем вопрос экстраполяции результатов КИ в реальную клиническую практику остается актуальной проблемой современной клинической медицины. В результате «фактора селекции» (соответствие строго установленным критериям включения) в КИ попадает меньшинство пациентов, которому свойственны определенные характеристики: они более мотивированы, имеют лучший общесоматический статус и менее отягощенный коморбидный фон. Их функциональный статус, оцененный на исходном уровне, является репрезентативным лишь для фактически здоровой популяции, которая далеко не идентична наблюдаемой в повседневной практике. В условиях КИ подавляющему большинству пациентов выполняется четко определенный перечень скринингового обследования, а также профессиональный мониторинг в «реальном времени», при этом решение о прерывании или прекращении терапии строго соответствуют протоколу КИ.

В рамках практического здравоохранения клиницист сталкивается с множеством факторов, отсутствующих или имеющих минимальную роль в КИ. Доступность необходимых диагностических методик и конкретных

терапевтических опций, их стоимость, возможность проведения сопроводительной терапии и адекватной коррекции НЯ (Г-КСФ, противомикробная терапия и т. д.) меняют условия самого выбора. В конечном итоге клиницист, обладая достаточными знаниями о современных способах прогноза и лечения ХЛЛ, может иметь ограниченные возможности их реализации, опасаться неуправляемой токсичности отдельных режимов, что в свою очередь может вести к исходной редукции интенсивности доз, сокращению числа циклов или отказу от терапевтической опции (например, отказ от флударабин-содержащих режимов у пациентов с АЦО). Эти детали важны, так как влияют на непосредственную эффективность лечения и на отдаленный прогноз ХЛЛ.

1.4.1. Объем обследования пациентов вне клинических исследований

Выбор современных методов лечения на основе результатов тестирования биомаркеров подразумевает относительно надежно прогнозируемую эффективность тех или иных режимов [232]. В работе A. Mato et al. [200] с включением 459 ранее не получавших лечение пациентов с показаниями к терапии исследование FISH проводилось всего у 36% пациентов, секвенирование для определения мутационного статуса гена *TP53* — лишь у 12% и исследование мутационного статуса генов IGHV — также лишь у 12% пациентов. При сопоставлении объемов выполненного тестирования и назначенной в итоге терапии оказалось, что ИХТ назначалась в 34% случаев при наличии del17p и в 26% при наличии мутаций *TP53*, в то же время в 33% — при отсутствии данных FISH, в 32% — при отсутствии данных о статусе гена *TP53*, и в 33% — при неизвестном статусе генов IGHV [200]. Наиболее крупный на сегодняшний день анализ тестирования прогностических биомаркеров при ХЛЛ включил 3037 пациентов [69]. Среди них исследование FISH выполнялось лишь у 38,5% пациентов и определение мутационного статуса генов IGHV — у 23,8%. Фактически все (99%) случаи исследования факторов риска выполнялись лишь однократно в течение заболевания — перед ЛТ1 [69]. При этом пациентам с выявленной del17p чаще

назначались ТА по сравнению с пациентами, которым тестирование не проводилось: 73,6% против 48,4%. Обратная картина наблюдалась в случаях назначения ИХТ: только у 26,4% тестированных на del17p назначались СР, и в 39,8% среди нетестированных. Данные этих исследований демонстрируют, что даже при доступности новых препаратов низкая частота исследования прогностических биомаркеров приводит к субоптимальному выбору терапии для пациентов с неизвестным статусом риска. И даже известный факт наличия генетического риска не приводит к выбору оптимальной терапии.

1.4.2. Применение современных режимов терапии в клинической практике

Одним из ведущих факторов, влияющих на выбор варианта терапии, является возраст. Распределение возрастных страт в общей популяции пациентов с ХЛЛ необходимо учитывать для анализа структуры назначения режимов терапии и оптимизации лекарственного обеспечения. По данным агентства по надзору, эпидемиологии и финальным отчетам за период 2015–2019 гг. Национального института рака США (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) медиана возраста пациентов с ХЛЛ составляет 70 лет, и в 36% случаев заболевание диагностируется у лиц старше 75 лет [215]. Надежной российской статистики по этому вопросу нет. Анализ 492 больных, проходивших обследование в ГНЦ РАМН с 1992 по 2002 г., показал, что частота выявления ХЛЛ у пожилых в РФ существенно ниже: лишь 34% больных старше 65 лет [10]. В анализе популяционного регистра из Волгограда, куда были включены 1276 пациентов за период 2007–2017 гг., медиана возраста составила 66 лет, то есть порядка половины пациентов были моложе 65 лет [13]. При анализе демографических данных 957 пациентов, наблюдаемых в ПСПбГМУ в период 1988–2019 гг., медиана возраста составила 65 лет, а на долю лиц старше 75 лет пришелся лишь 21% пациентов [5].

Из анализа опубликованных работ создается впечатление, что для РФ характерно принципиальное отличие от зарубежных данных: процент пациентов старческого возраста существенно ниже, и в целом популяция пациентов с ХЛЛ

более молодая, что может быть основанием для более широкого применения интенсивных лекарственных схем и аллоТГСК.

Распределение пациентов на возрастные страты по данным наблюдения крупнейших гематологических клиник РФ и агентства SEER США отражено на рисунке 1.

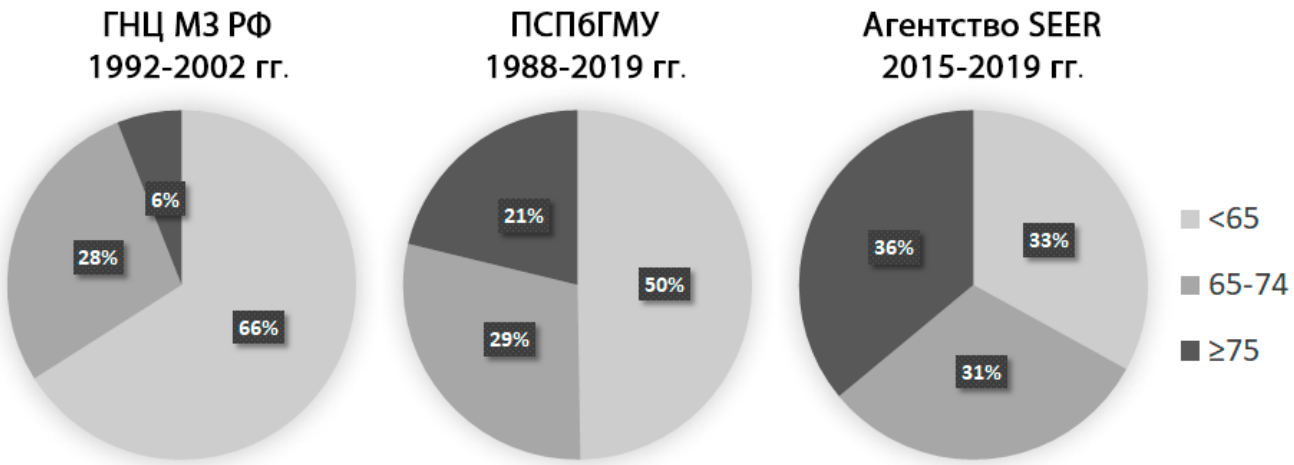


Рисунок 1 — Распределение больных ХЛЛ по возрасту
по данным ГНЦ МЗ РФ, ПСПбГМУ и агентства SEER

Распределение режимов терапии в рутинной практике разных стран достаточно вариабельно и, вероятно, в значимой мере зависит от финансового обеспечения систем здравоохранения. В США и во многих европейских странах наиболее часто использовались режимы FCR и BR [148, 198, 274]. В странах Северной и Южной Америки относительно часто используются режимы, не являющиеся стандартом терапии ХЛЛ (монотерапия ритуксимабом, CHOP-подобные схемы) [74, 253]. Обращает на себя внимание редкость использования режимов ChlR и ChlO в повседневной клинической практике в США и отдельных странах Европы [148, 198, 274, 295]. Четкое представление о ландшафте применяемых режимов для терапии ХЛЛ и ЛМЛ в РФ составить затруднительно из-за ограниченного числа опубликованных данных на эту тему [1, 4, 5, 15].

Обращает на себя внимание факт того, что несмотря на показанную в КИ меньшую эффективность режима BR в сравнении с FCR [103], данные из

клинической практики демонстрировали сопоставимую эффективность этих двух терапевтических опций. Так, группой исследователей из США было показано, что эти режимы абсолютно сопоставимы по ЧОО (44,3% и 44,0% ПО для FCR и BR соответственно), БПВ (медианы 55 и 59 мес. для FCR и BR соответственно) и ОВ (медианы не достигнуты на медиане наблюдения 46,6 мес.) [198].

Как было показано выше, ценой эффективности ИХТ режимов является их токсичность, и соблюдение интенсивности доз особенно токсичных режимов за пределами КИ не всегда соблюдается, хотя никаких проспективных исследований, оправдывающих такое снижение, не проводилось [27]. В результате кривые БПВ, демонстрируемые в КИ, отличаются от наблюдаемых результатов лечения за их пределами [34, 51, 143, 263]. Так, по данным ретроспективного исследования французских авторов у 106 пациентов, получающих режим FCR, к редукции доз клиницисты прибегали в 51,4% случаев. Это в свою очередь вело к сокращению БПВ более чем на 20%. При этом решение о снижении доз препаратов чаще (52,7%) проводилось по индивидуальному решению лечащего врача и основывалось на ожидаемой, но не фактической токсичности [52]. В работе Y. Herishanu et al. среди 128 пациентов снижение доз препаратов режима FCR в той или иной степени выполнялось в 51% случаев, 21% пациентов получали менее двух третей показанной дозы, и около 30% не завершили 6 циклов терапии. В этом исследовании продемонстрировано, что уменьшенные дозы цитостатиков и ритуксимаба являются независимым предиктором более короткой БПВ (ОР 3,6, $p < 0,0001$ для цитостатиков; ОР 2,5, $p = 0,003$ для ритуксимаба) [143].

По данным многоцентрового исследования Великобритании, более половины из 209 включенных пациентов (112, 54%) исходно не рассматривались как кандидаты для терапии режимом FCR, а среди 97 пациентов, запланированных на полнодозный FCR, все 6 циклов без коррекции доз цитостатиков получили всего 41% пациентов. В 65% случаев причиной невыполнения запланированного объема лечения являлась гематологическая токсичность [287].

На сегодняшний день среди публикаций, посвященных изучению эффективности фиксированных по длительности режимов терапии ХЛЛ в реальной

практике, нет работ, демонстрирующих зависимость их эффективности от числа проведенных циклов терапии. Хотя по ряду цитируемых выше публикаций [22, 198] такая зависимость представляется очевидной.

С учетом того, что ИХТ режимы сохраняют свою актуальность для терапии ХЛЛ во многих странах, а сокращение объема изначально запланированного лечения — объективная действительность, с которой клиницистам приходится сталкиваться ежедневно, оценка прогноза пациентов, не завершивших планируемый объем терапии, является актуальным вопросом.

1.5. Клональная эволюция и рецидивы хронического лимфолейкоза

По настоящее время ХЛЛ считается неизлечимым заболеванием, и несмотря на появление высокоэффективных лекарственных опций, у большинства пациентов ожидается рецидив заболевания. Злокачественные клетки постоянно адаптируются к микроокружению хозяина за счет непрерывных процессов пролиферации, диверсификации и дарвиновского отбора, приобретая и накапливая качества, которые позволяют им развиваться [47, 128, 214]. Клональная гетерогенность при ХЛЛ характеризуется стабильной фазой до тех пор, пока отдельный субклон не станет доминировать из-за большей жизнеспособности в ходе клональной конкуренции. В работах по изучению влияния терапевтического давления на клональную эволюцию ХЛЛ [54, 175, 179, 222, 252] показано, что относительное равновесие между различными клонами поддерживается до селективного воздействия, оказываемого противоопухолевыми агентами. Более чувствительные к данному лечению субклоны по его окончании представлены в значительно меньшем объеме: они уходят, уступая место другим исходно присутствовавшим в клоне субпопуляциям, при этом более устойчивым к данному вмешательству [179, 180, 221, 252]. Так происходит отбор наиболее приспособленных субклонов с более высокими темпами роста во время рецидива и с высоким уровнем геномной нестабильности [179, 180, 294].

Важность исходной архитектуры ХЛЛ подтверждается тем, что заболевание с более широким спектром генетических изменений, большим числом субклональных драйверных мутаций, сложными субклональными ландшафтами подвергается более глубоким клональным сдвигам в ответ на лечение [131, 179]. При этом разные методы лечения оказывают различное селективное давление, вследствие чего субклоны, несущие разные генетические драйверы, могут иметь разную степень преимущества при разных видах лечения. Так, субклоны с дисфункциональным *TP53* фактически всегда отбираются под действием ХТ [180, 194, 247], тогда как при таргетной терапии этого часто не происходит [121, 181]. При таргетной терапии также не наблюдается дополнительной генетической диверсификации, которой способствуют генотоксические цитостатики [282, 299].

Биологическая эволюция опухолевого клона уже многие годы учитывается в клинических рекомендациях [7, 72, 102, 137]. При рецидивах ХЛЛ частота выявления дисфункционального гена *TP53* возрастает до 30–40% [117, 300, 303, 305], достигая максимума (47,1%) на этапе трансформации Рихтера [249]. Для выбора оптимальной тактики, помимо обязательного скрининга на дефекты *TP53*, перед каждой линией терапии рекомендуется учитывать срок рецидива ХЛЛ, поскольку быстрая утрата ответа (в течение 24–36 мес.) на первичную терапию считается косвенным признаком произошедшей селекции резистентного клона [22, 180]. Этот маркер помогает определять терапевтическую тактику при рецидивах ХЛЛ наравне с наличием альтераций *TP53* [7, 99, 102, 138, 269]. Однако по сегодняшний день нет четкости, каким конкретно сроком определяется понятие «ранний рецидив» при ХЛЛ. В эру ИХТ утрата ответа в течение 24 мес. после терапии режимами на основе аналогов пурина определяла пациента в группу «высокого риска» (консенсус Европейского общества по трансплантации костного мозга) [99] или «ультра-высокого риска» (Немецкая группа по изучению ХЛЛ) [269], что требовало смены терапевтической тактики, в том числе на трансплантационную. При этом срок «24 месяца после терапии» в указанных рекомендациях был выбран эмпирически и отражал интервал времени от окончания ЛТ1 до рецидива ХЛЛ.

В текущих рекомендациях ESMO [102] ранний рецидив определяется как рецидив ХЛЛ в срок до 36 мес. после ЛТ1. В отечественных рекомендациях [7, 14] под ранним рецидивом понимается рецидив заболевания в течение 24 мес. после ЛТ1. И в европейских, и в российских рекомендациях нет четкости, включается ли период лечения в указанных срок, а имеется лишь текстовое пояснение «после терапии». Отсутствие однозначности в определении понятия «ранний рецидив» может быть причиной разночтений и, как следствие, выбора неоптимальной тактики лечения рецидивов ХЛЛ.

К настоящему времени имеется всего 2 исследования, оба ретроспективных, оценивающих прогностическое значение срока рецидива при ХЛЛ. В исследование C.S. Tam et al. [279] были включены 300 пациентов, получивших в качестве ЛТ1 режим FCR. В подгруппах пациентов в зависимости от сроков рецидивов прогноз ОВ статистически значимо ($p < 0,001$) отличался: медианы составили 13, 27, 54 мес. при сроках рецидива до 12 мес., от 12 до 36 мес., от 36 до 72 мес. соответственно. Худший прогноз при сроках рецидива до 36 мес. отражался и на эффективности второй линии терапии (ЛТ2): медиана БПВ после следующего за рецидивом лечения составила всего 13 мес. против 63 мес. у пациентов с рецидивами после 36 мес. ($p < 0,001$). Независимое прогностическое значение этого маркера было подтверждено в многофакторном анализе. Важно подчеркнуть, что длительность первой ремиссии в данном исследовании определялась как временной период от первой даты первого цикла FCR до даты рецидива заболевания [279] и, следовательно, включала в себя весь период лечения, то есть порядка 6 мес.

Вторая работа, посвященная прогностическому значению ранних рецидивов, — исследование I.E. Ahn et al. [22]. На большей группе пациентов ($n = 829$), получавших разные варианты лечения (не только режим FCR, как в исследовании C.S. Tam et al. [279]), ранние рецидивы случились у 209 пациентов. Под ранним рецидивом в этом исследовании понимались рецидивы в сроки до 24 мес. от включения в исследование (в течение 2 мес. от начала ЛТ1) [22]. И, следовательно, период времени до рецидива ХЛЛ в этом исследовании тоже включал в себя по крайней мере большую часть периода лечения. Как и в предыдущем исследовании,

ранний рецидив показал независимое прогностическое значение, ассоциированное со снижением эффективности последующей терапии и ухудшением отдаленного клинического прогноза (ОВ).

Имеющиеся литературные данные демонстрируют взаимосвязь клональной эволюции и КК при ХЛЛ [157, 266]. Представляется актуальным подчеркнуть ряд причин, по которым в настоящее время поддерживается неоднозначность прогностического значения КК, в том числе при рецидивах ХЛЛ [28, 39, 177, 205, 219]. Во-первых, это включение в анализ случаев с 3 и 4 аберрациями без del17p, в то время как в таких случаях КК, как было показано выше [39], не является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Во-вторых, в ряде исследований [39, 205] изучалось прогностическое значение КК, выявленного до терапевтического вмешательства, то есть до интервенционного давления, а значит вне фазы клональной экспансии. В-третьих, в имеющиеся исследования по изучению влияния КК на прогноз рецидивов ХЛЛ включались пациенты с очень разным числом предшествующих линий терапии, однако их прогноз изучался как однородных страт. При этом клональная эволюция — это динамический процесс, очевидно зависящий от числа внешних селектирующих факторов. Это значит, что КК и связанный с ним цитогенетический риск (ЦГ-риск), а также число проведенных линий терапии и характер проводимой терапии имеют разное значение в разные периоды времени, при этом не имеют систематической взаимосвязи со временем. В таких условиях оптимальным вариантом статистического анализа значения фактора, претерпевающего изменения с течением времени, будет регрессионный анализ Кокса с временно-зависимыми переменными [118]. В случае ХЛЛ имеется лишь одна публикация с применением данного метода статистического анализа [152], однако она посвящена эффективности ЛТ1, а цитогенетический профиль пациентов в данной работе анализировался по результатам FISH, т. е. учитывал статус только по четырем самым частым альтерациям. Отсутствие работ с использованием анализа пропорциональных рисков с временно-зависимыми переменными может объясняться ограниченным набором исходных данных в популяционных

регистрах, в т. ч. данных о сроках начала и окончаний линий терапии. Между тем, анализ влияния КК в рамках клональной эволюции на прогноз пациентов с рецидивами ХЛЛ представляется крайне актуальным в контексте как ИХТ, так и режимов на основе ТА.

1.6. Терапия и прогноз рецидивов хронического лимфолейкоза

Терапия рецидивов ХЛЛ была и остается серьезной проблемой, поскольку существующие в эру ИХТ опции не позволяли достигнуть удовлетворительных результатов в долгосрочной перспективе. Применение ТА, хотя и существенно улучшило прогноз пациентов с рецидивами ХЛЛ, но все же не позволяет добиваться оптимальных результатов у всех без исключения подгрупп.

Оглядываясь на работы, посвященные терапии рецидивов ХЛЛ ИХТ режимами, можно отметить, что все имеющиеся опции демонстрировали существенно худший эффект по сравнению с их применением в ЛТ1. Мета-анализ пяти КИ (n = 1621) [81] показал крайне разнородный пейзаж вариантов терапии первого рецидива ХЛЛ. Обращает на себя внимание факт наиболее частого назначения CHOP-подобных режимов пациентам с рецидивами в течение 24 мес. после ЛТ1. При этом медиана ОВ пациентов после терапии, содержащей антрациклины (CHOP или FC с митоксантроном), оказалась значимо короче по сравнению со схемой FCR: 30 против 61,6 месяцев. В этом контексте важным стало исследование X. Badoux et al. [35], в котором пациенты получали терапию режимом FCR после неудачи лечения различными вариантами ХТ и ИХТ в предшествующих линиях (медиана равна 2). В работе было показано драматическое сокращение медиан БПВ в зависимости от числа предшествующих режиму FCR линий: от 30 мес. при его назначении в ЛТ2 до всего 9 мес. в $\geq$ 5-й линиях терапии [35]. Факторами, значимо снижающими эффективность этого режима, были возраст старше 70 лет, вариант IGHV-UM и неблагоприятный цитогенетический профиль (del11q, del17p, КК для БПВ и del17p и КК для ОВ).

В работе французской исследовательской группы [114] отмечено редкое повторное назначение режима FCR по поводу рецидива ХЛЛ. Наиболее часто (> 10%), как и в исследовании германской группы [81], назначались режим BR, режимы на основе алемтузумаба с высокими дозами кортикостероидов и режим R-CHOP. Медианы БПВ после терапии «спасения» составили 18 мес. для режимов BR и FCR, и всего 6 – 9 мес. для режима R-CHOP [182]. Эффективность ЛТ2 была значимо ассоциирована со сроком рецидива после ЛТ1 (до 24 мес. или после) и с наличием альтераций *TP53* [114].

Эффективность режима BR при рецидивах ХЛЛ показана в многоцентровом исследовании европейских авторов [201]: медиана БПВ составила 23 мес., а независимыми факторами, статистически значимо ухудшающими эффективность режима, оказались статус ECOG ≥ 2 и наличие del11q. В это исследование не включались пациенты с del17p, а значимость статуса генов IGHV не изучалась по причине ограниченного числа обследованных пациентов. В ретроспективном анализе эффективности режима BR в условиях муниципальных амбулаторных подразделений гематологии г. Москвы [16] среди 43 включенных пациентов с рецидивами ХЛЛ медиана БПВ составила 18,5 мес. Более высокая эффективность режима BR в исследовании A. Mattsson et al. [201] связана с исключением пациентов с del17p, в то время как в исследовании С.В. Сёмочкина и соавт. [16] наличие ЦГ-риска не было критерием исключения.

С появлением ТА лечение рецидивов ХЛЛ претерпело революцию, которая сопровождалась улучшением БПВ и качества жизни пациентов. В ранних КИ ибрутиниба впервые было показано увеличение продолжительности жизни у больных с рефрактерным ХЛЛ по сравнению с историческом контролем, что вскоре подтвердилось и в рандомизированных КИ [61, 62, 63]. Беспрецедентное преимущество ТА над СР в терапии рецидивов ХЛЛ наблюдалось во всех прогностических подгруппах, включая пациентов с дисфункциональным *TP53* [124, 212, 254]. По результатам этих КИ в европейских и отечественных рекомендациях [7, 102] в соответствии с параметрами алгоритма выбора терапии

для второй и последующих линий (статус гена *TP53*, сроки рецидива) нишей для ИХТ режимов остались только поздние сроки рецидива при отсутствии ЦГ-риска.

Однако было показано неблагоприятное значение КК и del17p и для режимов на основе ТА, по крайней мере при терапии рецидивов ХЛЛ. Так, значимое ухудшение БПВ и ОВ пациентов с ЦГ-риском при терапии ибрутинибом наблюдалось еще в исследовании Ib/II фазы PCYC-1102 [188, 219]. Впоследствии негативное прогностическое значение альтераций гена *TP53* подтвердилось в рандомизированном проспективном КИ RESONATE [212]: при терапии ибрутинибом медиана БПВ у подгруппы пациентов с del17p составила 40,6 мес., в то время как при интактном *TP53* она не была достигнута при медиане наблюдения 6 лет. В публикации MDACC [284] продемонстрировано более неблагоприятное прогностическое значение КК, чем изолированной del17p, для БПВ и ОВ пациентов, получающих ибрутиниб во второй и более линиях. В исследовании Т.Н. Обуховой и соавт. [12] наличие КК было выделено как ключевой предиктор раннего рецидива при терапии ибрутинибом.

Исследования эффективности венетоклакса у пациентов с рецидивами ХЛЛ [30] также показали наихудший прогноз у пациентов с КК: медиана их БПВ составила всего 18 мес. В рандомизированном исследовании III фазы MURANO на 4-летнем этапе наблюдения [166] среди пациентов в экспериментальной ветке (режим венетоклакс + ритуксимаб, VenR) показана более частая и быстрая конверсия МОБ и наихудший клинический прогноз при наличии ЦГ-риска — del17p и КК. Медиана БПВ составила 30, 31 и 42 мес. для пациентов с del17p, КК высокого и низкого риска соответственно (для выявления КК использовался метод сравнительной геномной гибридизации).

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы, пока не показали значимой эффективности в терапии рецидивов ХЛЛ после использования в предшествующих линиях иБТК и блокатора BCL2 [199], однако фигурируют в рекомендациях ESMO как опция выбора в терапии рецидивов ХЛЛ после применения ИХТ режимов в ЛТ1 [102].

Очевидно, что сдвиг терапевтической парадигмы в результате появления ТА повлиял на ценность как прогностических биомаркеров, так и моделей прогнозирования, большинство из которых унаследованы из эры ИХТ. Их практическая ценность в контексте применения ТА уже не выглядит актуальной, поскольку весомость включенных параметров искажается и даже нивелируется их эффективностью.

В связи с назревшей необходимостью в течение последних лет был предложен ряд новых прогностических шкал. Первой из них была шкала BALL [262]. При ее разработке факторами, независимо улучшающими ОВ, оказались уровень β2-микроглобулина < 5 г/л, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ниже верхней границы нормы, уровень гемоглобина выше 110 г/л и время от начала последней терапии ≥ 24 мес. [262]. В данной модели del17p не показала независимой прогностической значимости в многофакторном анализе, поэтому авторы провели многомерную логистическую регрессию для del17p, продемонстрировав, что уровень β2-микроглобулина, ЛДГ, гемоглобин и статус IGHV были ассоциированы с наличием del17p. Модель Survival risk score (SRS) была разработана для оценки прогноза пациентов, получающих ингибиторы киназ [122, 123]. В качестве независимых факторов прогноза она включает, также как и модель BALL, только рутинные лабораторные параметры: уровень гемоглобина, уровень β2-микроглобулина и уровень ЛДГ. В четырехфакторной модели, предложенной I.E. Ahn [24] для оценки прогноза эффективности терапии ибрутинибом в качестве предикторов рецидива и смерти независимое значение показали наличие альтераций гена *TP53*, предшествующая назначению ибрутиниба терапия, уровень β2-микроглобулина и уровень ЛДГ. Для прогноза эффективности режимов на основе венетоклакса при лечении рецидивов ХЛЛ в работе A. Roberts et al. [241] независимую прогностическую значимость показали как факторы, имеющиеся до начала терапии (размеры лимфоузлов > 5 см, предшествующая резистентность к иБТК, альтерации *TP53*, мутации *NOTCH1*), так и факторы, оцениваемые в процессе терапии (достижение ПО к 9 мес. терапии и достижение неопределяемой МОБ к 24 мес. терапии).

Примечательно, что при разработке шкал, позволяющих прогнозировать эффективность терапии ТА, ни в одной из них КК не был включен в конечную модель. Среди факторов-кандидатов для шкалы BALL [262] присутствовал КК, определяемый СЦИ, но был исключен на этапе однофакторного анализа, поскольку был известен менее, чем у 30% пациентов. В четырехфакторной модели, предложенной I.E. Ahn et al. [24] КК показал свое независимое прогностическое значение как для БПВ, так и для ОВ, но количество наблюдений не соответствовало требованиям валидации шкалы, и параметр тоже был исключен из финального анализа. Таким образом, параметры ЦГ-риска присутствуют только в двух из четырех прогностических моделей, используемых в контексте терапии ТА, и касаются только статуса генов *TP53* и *NOTCH1*. Статус КК по причине недостаточного числа наблюдений ни в одну из предложенных моделей включен не был.

Резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что в лечении ХЛЛ остается ряд актуальных вопросов, включая прогностическое значение факторов ЦГ-риска в условиях последовательно назначаемых линий терапии. Несмотря на высокий потенциал ТА, ИХТ продолжает назначаться во многих странах, в том числе в РФ, как для лечения первичных пациентов, так и при рецидивах ХЛЛ. В то же время эффективность ТА очевидно ограничена у некоторых категорий пациентов, при этом оптимальные сроки их назначения, а также перспективы эффективности терапии ими в условиях меняющегося от линии к линии генетического риска изучены недостаточно.

В связи с этими нерешенными проблемами в рамках настоящего исследования изучены вопросы эффективности лекарственной терапии первой линии и первого прогрессирования ХЛЛ, влияние клинических и биологических факторов прогноза на эффективность терапии первой и последующих линий, а также отдаленный прогноз пациентов с ХЛЛ в зависимости от вариантов терапии рецидивов заболевания в условиях меняющихся со временем прогностических факторов.

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе гематологического отделения поликлиники с клинико-диагностическим центром и поликлинического отделения с дневным стационаром клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ. Ретроспективно проанализирована первичная медицинская документации (амбулаторные карты, истории болезней) всех последовательных пациентов с диагнозами ХЛЛ и ЛМЛ, установленными в период с марта 1988 г. по декабрь 2020 г. Среди 1012 наблюдаемых пациентов информация о факте проведения лечения была доступна у 947 (93%). Из этих пациентов терапию получали 443 (47%) пациента. Лечение проводилось амбулаторно или в условиях гематологических стационаров Санкт-Петербурга в период с июня 1997 г. по август 2020 г.

2.1. Характеристика популяции пациентов

В исследование включены все последовательные пациенты, получавшие только лекарственное лечение по поводу диагнозов ХЛЛ или ЛМЛ. Пациенты, не завершившие фиксированные по длительности режимы (n = 3), и пациенты, получившие аллоТГСК на разных этапах течения заболевания (n = 31), в исследование не включались. Таким образом анализ эффективности последовательно назначаемых линий терапии выполнен среди 409 пациентов, получавших лекарственную терапию первой линии и среди 180 пациентов, получавших только лекарственную терапию по поводу рецидивов и прогрессирования ХЛЛ. Статистическая обработка данных выполнена по состоянию на 01.01.2021. Структура исследования и анализируемые популяции пациентов отражены на рисунке 2.

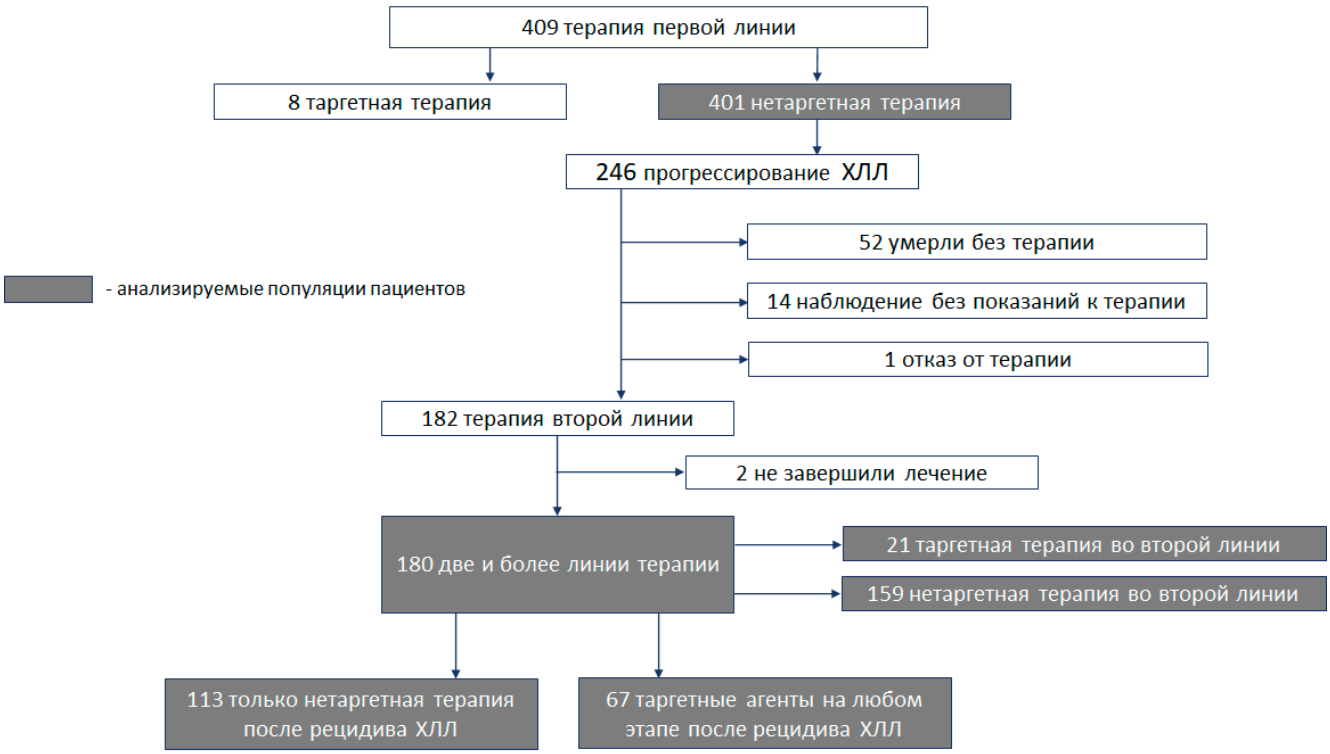


Рисунок 2 — Структура исследования и анализируемые популяции пациентов

Диагноз ХЛЛ или ЛМЛ ставился на основании данных иммунофенотипирования лимфоцитов ПК или КМ методом проточной цитометрии или на основании морфоиммуногистохимического исследования биоптата лимфоузла или трепанобиоптата КМ в соответствии с установленными критериями [72, 137, 138]. Стадия заболевания определялась на основании системы клинического стадирования K. Rai [233] и системы стадирования Ann Arbor в модификации Lugano [73] для ХЛЛ и ЛМЛ соответственно.

Из 409 пациентов, включенных в исследование, 8 (2%) в ЛТ1 получали ТА (для всех иБТК), на момент анализа данных у них не было зарегистрировано событий, поэтому анализ эффективности ЛТ1 среди них не проводился. Оставшиеся 401 пациент получали в ЛТ1 ХТ и ИХТ режимы. В зависимости от интенсивности схем лечения популяция пациентов была разделена на три подгруппы: 1) пациенты (n = 122, 30,4%), получавшие интенсивный режим (ИР), 2) пациенты (n = 161, 40,1%), получавшие неинтенсивные режимы (НИР), и 3) пациенты (n = 118, 29,4%), получавшие паллиативные режимы (ПР). К ИР отнесен

только полнодозный режим FCR. К НИР отнесены режимы FCR-lite, BR, ChlR, CHOP ± R, FC или флударабин в монорежиме. К ПР отнесены монотерапия ритуксимабом, монотерапия хлорамбуцилом, режим COP ± R. Характеристики указанных подгрупп и всей анализируемой популяции пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Исходная характеристика популяции пациентов, получавших в первой линии нетаргетную терапию

Параметр	Все пациенты (n = 401)	ИР (n = 122)	НИР (n = 161)	ПР (n = 118)	Значение p
Возраст на момент постановки диагноза, годы					
Медиана	61,4	55,1	63,9	67,3	**<0,0001**[1]
Диапазон	23,5–92,9	28,1–81,4	23,5–83,5	38,3–92,9	
Возраст на начало ЛТ1, годы					
Медиана	64,0	58,4	65,6	70,5	**<0,0001**[1]
Диапазон	23,5–93,0	28,2–82,0	23,5–88,3	42,2–93,0	
Возрастные группы на начало ЛТ1, годы					
< 65 лет, n (%)	211 (52,6)	96 (78,7)	73 (45,3)	42 (35,6)	**<0,0001**[2]
≥65 лет, n (%)	190 (47,4)	26 (21,3)	88 (54,7)	76 (64,4)	
Время от постановки диагноза до начала ЛТ1, мес.					
Медиана	13,0	10,2	12,2	18,7	0,181[1]
Диапазон	0,2–332,2	0,1–208,4	0,2–251,9	0,2–332,2	
Мужской пол, n (%)	211 (52,6)	67 (54,9)	88 (54,7)	56 (47,5)	0,409[2]
Исходная стадия заболевания по K. Rai, n (%)					
0	65 (16,2)	18 (14,8)	15 (9,3)	32 (27,1)	**0,002**[2]
I	90 (22,4)	24 (19,7)	40 (24,8)	26 (22,0)	
II	147 (36,7)	55 (45,1)	58 (36,0)	34 (28,8)	
III	49 (12,2)	12 (9,8)	24 (14,9)	13 (11,0)	
IV	32 (8,0)	6 (4,9)	14 (8,7)	12 (10,2)	
ЛМЛ (для всех ст. IV)	18 (4,5)	7 (5,7)	10 (6,2)	1 (0,8)	
Наличие АЦО в анамнезе (АИГА и/или ИТП), n (%)	55 (13,7)	3 (2,5)	24 (14,9)	28 (23,7)	**<0,0001**[2]
Генетические исследования выполнялось, n (% от всех пациентов)	145 (36,2)	60 (49,2)	62 (38,5)	23 (19,5)	**<0,0001**[2]
del11q вне КК, n (% от обследованных)	35 (24,1)	13 (21,7)	17 (27,4)	5 (21,7)	0,727[2]

Продолжение таблицы 1

Параметр	Все пациенты (n = 401)	ИР (n = 122)	НИР (n = 161)	ПР (n = 118)	Значение p
del17p/*TP53*^{mut} вне КК n (% от обследованных)	18 (12,4)	8 (13,3)	10 (16,1)	0 (0,0)	0,037[2]
СЦИ выполнялось, n (% от всех пациентов)	50 (12,4)	18 (14,8)	21 (13,0)	11 (9,3)	0,427[2]
КК высокого риска (≥ 3 поломок с del17p или ≥ 5 поломок), n (% от обследованных)	14 (28,0)	5 (27,8)	7 (33,3)	2 (18,9)	0,705[2]
Всего пациентов с известным ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	32 (22,1)	13 (21,7)	17 (27,4)	2 (8,7)	0,180[2]
Мутационный статус генов IGHV исследовался, n (% от всех пациентов)	81 (20,2)	35 (28,7)	25 (15,5)	21 (17,8)	**0,018[2]**
Немутированный вариант генов IGHV, n (% от обследованных)	58 (71,6)	27 (77,1)	21 (84,0)	10 (47,6)	**0,015[2]**
Поддерживающая терапия ритуксимабом после ЛТ1, n (%)	47 (11,5)	18 (14,8)	27 (16,8)	2 (1,7)	**<0,0001[2]**

Примечание: [1] — критерий Краскела–Уоллиса; [2] — критерий χ^2 Пирсона; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия; АЦО — аутоиммунные цитопенические осложнения; ИР — интенсивные режимы; ИТП — иммунная тромбоцитопения; КК — комплексный кариотип; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; ЛТ1 — линия терапии 1; НИР — неинтенсивные режимы; ПР — паллиативные режимы; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

Наличие АЦО констатировалось при верификации АИГА (положительный полиспецифический прямой антиглобулиновый тест, лабораторные маркеры гемолиза) [89, 208] и/или наличия установленных критериев вторичной ИТП при ХЛЛ [208].

К генетическим исследованиям отнесены FISH, секвенирование по Сэнгеру и СЦИ лимфоцитов ПК или КМ. Исследование FISH проводилось с использованием стандартной панели локус-специфичных зондов для определения делеций 13q14 (*DLEU*), 13q34 (*LAMP*), 11q22 (*ATM*), 17p13 (*TP53*) и трисомии 12-й хромосомы (*CEP12*). Секвенирование по Сэнгеру для поиска мутаций в гене *TP53*

выполнялось с включением всех кодирующих экзонов (со 2-го по 11-й) [195]. СЦИ выполнялось с применением 72-часового культурального протокола со специфическими митогенами Поквид (Pokeweed) или форбол-12-миристат-13-ацетатом (phorbol-12-myristate-13-acetate, TPA).

Генетические исследования выполнены 145 (36,2%) из анализируемых пациентов. В большинстве случаев (89,5%) всех генетических исследований проводился анализ FISH. У небольшого числа пациентов выполнялось определение мутационного статуса гена *TP53* методом секвенирования (15%). СЦИ было проведено трети пациентов с генетическими исследованиями (50/145, 34,5%). Наличие del17p определялось в большинстве случаев (n = 25) методом FISH с локус-специфичным зондом к гену *TP53* (17p13). Только в 2 случаях были выявлены мутации гена *TP53* методом секвенирования при отрицательном FISH. У 18/145 (12,4%) пациентов del17/*TP53*^{mut} были выявлены вне КК или при неизвестном статусе КК.

Наличие или отсутствие КК определялось методом СЦИ. Наличие КК устанавливалось при выявлении 3 и более структурных и/или количественных хромосомных аберраций. Одновременное выявление del17p и мутации в гене *TP53*, одновременное обнаружение аберраций в локусах 13q14 (DLEU) и 13q34 (LAMP), а также сбалансированные транслокации трактовались как одно событие. Среди обследованных пациентов КК был выявлен у 18/50 (36%) пациентов, получавших в ЛТ1 нетаргетные режимы. В качестве неблагоприятного прогностического фактора расценивались только случаи КК с 3–4 поломками, одной из которых является del17p, и все случаи с ≥ 5 поломками. Описанные варианты КК обозначены как КК высокого риска и выявлены у 14/50 (28,0%) пациентов анализируемой популяции.

Понятие «цитогенетический риск» (ЦГ-риск) определялось как наличие у пациента del17p и/или наличие мутаций в гене *TP53*, и/или наличие КК высокого риска. Из 145 обследованных пациентов он был выявлен у 32 (22,1%).

Иммуногенетический анализ степени соматической гипермутации генов IGHV клонального В-КР проводился согласно методике, рекомендуемой ERIC

[245]. Исследование было проведено 81 (20,2%) пациенту анализируемой популяции, у 58/81 (71,6%) из них выявлен вариант IGHV-UM.

В отношении таких исследуемых параметров как возраст на момент постановки диагноза, возраст на начало ЛТ1, возрастные подгруппы на начало ЛТ1, исходная стадия заболевания, АЦО в анамнезе, наличие генетических исследований, частота выявления альтераций *TP53*, частота исследования мутационного статуса IGHV и частота IGHV-UM в подгруппах пациентов была выявлена статистически значимая разница, что во многом непосредственно отражает выбор интенсивности режима ЛТ1.

2.2. Терапия первой линии хронического лимфолейкоза

Из 401 анализируемого пациента 122 (30,4%) в ЛТ1 получали терапию ИР комбинацией флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба (FCR) без изначально планируемой дозоредукции цитостатических агентов: циклофосфамид 250 мг/м^2 внутривенно (в/в) в дни 1–3, флударабин 25 мг/м^2 в/в для раствора и 40 мг/м^2 для пероральной (п/о) формы в дни 1–3, ритуксимаб 375 мг/м^2 в день 0 первого цикла, затем по 500 мг/м^2 в/в в день 1 циклов 2–6 с интервалом между циклами 28 дней. При наличии гематологической или иной токсичности редукция доз препаратов, назначение Г-КСФ, удлинение межкурсовых интервалов, прекращение терапии проводились на усмотрение лечащего врача. В данном исследовании учитывалось только окончательное прерывание терапии. Запланированный объем лечения (6 циклов) выполнен у 71 (57,9%) пациента. Тридцати одному (25,6%) пациенту проведено от 4 до 5 циклов FCR. Менее 4 циклов терапии получили 20 (16,5%) пациентов. В зависимости от числа фактически проведенных циклов терапии для дальнейшего анализа пациенты были разделены на 3 соответствующие подгруппы. Их исходные характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристики пациентов, получавших в первой линии терапии интенсивный режим

Параметр	Все пациенты (n = 122)	6 циклов FCR (n = 71)	4–5 циклов FCR (n = 31)	1–3 цикла FCR (n = 20)	Значение p
Возраст на момент постановки диагноза, годы					
Медиана	55,1	54,4	57,9	58,2	0,123[1]
Диапазон	28,2–81,4	28,2–73,1	34,9–75,4	40,0–81,4	
Возраст на начало ЛТ1, годы					
Медиана	58,4	56,5	58,8	63,1	0,119[1]
Диапазон	28,2–82,0	28,2–73,8	35,3–76,9	47,2–82,0	
Возрастные группы на начало ЛТ1, годы					
< 65 лет, n (%)	96 (78,7)	60 (84,5)	22 (71,0)	14 (70,0)	0,790[2]
≥ 65 лет, n (%)	26 (21,3)	11 (15,5)	9 (29,0)	6 (30,0)	
Время от постановки диагноза до начала ЛТ1, мес.					
Медиана	10,2	11,5	8,1	7,8	0,181[1]
Диапазон	0,1–208,4	0,2–183,7	0,1–108,1	0,1–208,4	
Мужской пол, n (%)	67 (54,9)	47 (66,2)	14 (45,2)	6 (30,0)	**0,007[2]**
Исходная стадия заболевания по K. Rai, n (%)					
0	18 (14,8)	12 (16,9)	4 (12,9)	2 (10,0)	0,944[2]
I	24 (19,7)	12 (16,9)	6 (19,4)	6 (30,0)	
II	55 (45,1)	33 (46,5)	14 (45,2)	8 (40,0)	
III	12 (9,8)	7 (9,9)	4 (12,9)	1 (5,0)	
IV	6 (4,9)	3 (4,2)	2 (6,5)	1 (5,0)	
ЛМЛ (для всех ст. IV)	7 (5,7)	4 (5,6)	1 (3,2)	2 (10,0)	
Наличие АЦО в анамнезе, n (%)	3 (2,5)	2 (2,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0,734[2]
Генетические исследования выполнялось, n (% от всех пациентов)	60 (49,2)	38 (53,5)	13 (41,9)	9 (45,0)	0,515[2]
del11q вне КК, n (% обследованных)	13 (21,7)	10 (26,3)	2 (15,4)	1 (11,1)	0,502[2]
del17p/*TP53*^{mut} вне КК n (% от обследованных)	8 (13,0)	4 (10,5)	3 (23,1)	1 (11,1)	0,162[2]
СЦИ выполнялось, n (% от всех пациентов)	18 (14,8)	11 (15,5)	3 (9,7)	4 (20,0)	0,576[2]

Продолжение таблицы 2

Параметр	Все пациенты (n = 122)	6 циклов FCR (n = 71)	4–5 циклов FCR (n = 31)	1–3 цикла FCR (n = 20)	Значение p
КК высокого риска (≥ 3 поломок с del17p или ≥ 5 поломок), n (% от обследованных)	5 (27,8)	3 (27,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	0,138[2]
Всего пациентов с известным ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	13 (21,7)	7 (18,4)	5 (38,5)	1 (11,1)	0,225[2]
Мутационный статус генов IGHV исследовался, n (% от всех пациентов)	35 (28,7)	21 (29,6)	7 (22,6)	7 (35,0)	0,612[2]
Немутированный вариант IGHV, n (% от обследованных)	27 (77,1)	15 (71,4)	7 (100,0)	5 (71,4)	0,274[2]

Примечание: [1] — критерий Краскела–Уоллиса; [2] — критерий χ^2 Пирсона; АЦО — аутоиммунные цитопенические осложнения; КК — комплексный кариотип; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; ЛТ1 — линия терапии 1; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

В отношении большинства параметров не наблюдалось значимых отличий в подгруппах пациентов. Исключение составил только пол пациентов: мужчин было больше (66,2%) среди завершивших запланированный объем лечения, что частично объясняется более молодым возрастом этой подгруппы и сокращением процента мужчин в более старших возрастных стратах согласно проведенному ранее анализу данной популяции пациентов [5].

Вторую группу (n = 161, 40,1%) составили пациенты, получавшие НИР в качестве ЛТ1. К НИР отнесены: FCR-lite (режим FCR с редукцией доз флударабина и циклофосфамида), BR (бендамустин, ритуксимаб), ChlR (хлорамбуцил, ритуксимаб), CHOP ± R (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон в сочетании с ритуксимабом или без него), FC (флударабин, циклофосфамид) и флударабин в монорежиме. Режим FCR-lite: ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в в день 0 цикла 1 и 500 мг/м^2 в/в в дни 1, 5 или дни 1, 15 циклов 2–6, циклофосфамид 150 мг/м^2 в/в в дни 1–3, флударабин 20 мг/м^2 п/о в дни 1–3 циклов 1–6; интервал между циклами 28 дней. Режим BR: ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в в день

0 цикла 1 и 500 мг/м^2 в/в в день 1 циклов 2–6, бендамустин 90 мг/м^2 в/в в дни 1–2 циклов 1–6; интервал между циклами 28 дней. Режим ChlR: ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в в день 0 цикла 1 и 500 мг/м^2 в/в в день 1 циклов 2–6, хлорамбуцил 10 мг/м^2 п/о в дни 1–7 циклов 1–6; интервал между циклами 28 дней. Режим CHOP ± R: циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в в день 1, доксорубицин 50 мг/м^2 в/в в день 1, винкристин 1,4 мг/м^2 (не более 2 мг) в/в в день 1, преднизолон 60 мг/м^2 в/в или 100 мг п/о в дни 1–5 циклов 1–6 в сочетании с ритуксимабом 375мг/м2 в/в в день 0 цикла 1 и в день 1 циклов 2–6 или без него; интервал между циклами 21 день. Режим FC: флударабин 25 мг/м^2 в/в в дни 1–3, циклофосфамид 250 мг/м^2 в/в в дни 1–3 циклов 1–6; интервал между циклами 28 дней. Монотерапия флударабином: флударабин 20 мг/м^2 в/в в дни 1–5 или 40 мг/м^2 п/о в дни 1–5 циклов 1–6; интервал между циклами 28 дней. Редукция доз препаратов, удлинение межкурсовых интервалов, назначение Г-КСФ, прекращение терапии проводились на усмотрение лечащего врача. Исходные характеристики этой группы пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Характеристики пациентов, получавших в первой линии терапии неинтенсивные режимы

Параметр	Все пациенты (n = 161)	FCR-lite (n = 22)	BR (n = 84)	ChlR (n = 12)	CHOP ± R (n = 24)	FC/F (n = 19)	Значение p
Возраст на момент постановки диагноза, годы							
Медиана	63,9	64,8	64,5	68,1	55,9	62,0	**0,009[1]**
Диапазон	23,4–83,5	35,3–82,4	38,9–83,5	52,2–78,7	23,5–77,7	44,8–83,4	
Возраст на начало ЛТ1, годы							
Медиана	65,6	67,3	66,6	72,0	56,2	64,2	**0,002[1]**
Диапазон	23,5–88,3	36,4–83,8	39,0–88,3	52,4–85,8	23,5–78,1	44,8–83,5	
Возрастные группы на начало ЛТ1, годы							
< 65 лет, n (%)	73 (45,3)	8 (36,4)	33 (39,3)	4 (33,3)	18 (75,0)	10 (52,6)	**0,021[2]**
≥ 65 лет, n (%)	88 (54,7)	14 (63,6)	51 (60,7)	8 (66,7)	6 (25,0)	9 (47,4)	

Продолжение таблицы 3

Параметр	Все пациенты (n = 161)	FCR-lite (n = 22)	BR (n = 84)	ChlR (n = 12)	CHOP ± R (n = 24)	FC/F (n = 19)	Значение p
Время от постановки диагноза до начала ЛТ1, мес.							
Медиана	12,2	13,3	18,3	24,2	1,3	8,1	**0,002[1]**
Диапазон	0,2–251,9	0,4–67,4	0,2–151,5	1,8–137,5	0,5–87,7	0,1–251,9	
Мужской пол, n (%)	88 (54,7)	15 (68,2)	44 (52,4)	6 (50,0)	15 (62,5)	8 (42,1)	0,447[2]
Исходная стадия заболевания по K. Rai, n (%)							0,181[2]
0	15 (9,3)	4 (18,2)	8 (9,5)	1 (8,3)	1 (4,2)	1 (5,3)	
I	40 (24,8)	7 (31,8)	22 (26,2)	5 (41,7)	3 (12,5)	3 (15,8)	
II	58 (36,0)	5 (22,7)	32 (38,1)	5 (41,7)	6 (25,0)	10 (52,6)	
III	24 (14,9)	4 (18,2)	11 (13,1)	1 (8,3)	5 (20,8)	3 (15,8)	
IV	14 (8,7)	1 (4,5)	7 (8,3)	0 (0,0)	4 (16,7)	2 (10,5)	
ЛМЛ (для всех ст. IV)	10 (6,2)	1 (4,5)	4 (4,8)	0 (0,0)	5 (20,8)	0 (0,0)	
Наличие АЦО, n (%)	24 (14,9)	0 (0,0)	15 (17,9)	2 (16,7)	5 (20,8)	2 (10,5)	0,248[2]
Генетические исследования выполнялись, n (% от всех пациентов)	62 (38,5)	10 (45,5)	40 (47,6)	5 (41,7)	6 (25,0)	1 (5,3)	**0,007[2]**
del11q вне КК, n (% от обследованных)	17 (27,4)	2 (20,0)	12 (30,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	0,378
del17p/*TP53*^{mut} вне КК, n (% от обследованных)	10 (16,1)	1 (10,0)	8 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,299
СЦИ выполнялось, n (% от всех пациентов)	21 (13,0)	4 (18,2)	12 (14,3)	1 (8,3)	4 (16,7)	0 (0,0)	0,408
КК высокого риска (≥ 3 поломок с del17p или ≥ 5 поломок), n (% от обследованных)	7 (31,8)	0 (0,0)	5 (38,5)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0,361
Всего с ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	17 (27,4)	1 (10,0)	13 (32,5)	1 (20,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0,615

Продолжение таблицы 3

Параметр	Все пациенты (n = 161)	FCR-lite (n = 22)	BR (n = 84)	ChlR (n = 12)	CHOP ± R (n = 24)	FC/F (n = 19)	Значение p
Статус генов IGHV исследовался, n (% от всех пациентов)	25 (15,5)	3 (13,6)	18 (21,4)	1 (8,3)	2 (8,3)	1 (5,3)	0,264
Немутированный вариант IGHV, n (% от обследованных)	21 (84,0)	2 (66,7)	16 (88,9)	1 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	0,543

Примечание: [1] — критерий Краскела–Уоллиса; [2] — критерий χ^2 Пирсона; АЦО — аутоиммунные цитопенические осложнения; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; ЛТ1 — линия терапии 1; КК — комплексный кариотип; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

Среди анализируемых подгрупп значимое отличие наблюдалось в возрастных характеристиках, что может быть обусловлено тем, что режим CHOP ввиду потенциальной токсичности чаще назначался более молодым пациентам. Отличие среди подгрупп пациентов по медиане времени до начала терапии (для всех анализируемых подгрупп она составила порядка 10 мес., в то время как для подгруппы, получавшей режим CHOP ± R, — всего 1,3 мес.) может быть связано с тем, что данный режим чаще назначался более молодым пациентам с активным ХЛЛ и продвинутыми стадиями заболевания (20/24, 83,3% имели ≥ 3 ст. по Rai), что побуждало клиницистов как можно быстрее приступать к лечению.

Значимой оказалась разница по частоте выполнения генетических исследований: гораздо реже они проводились в подгруппах пациентов, получавших режим CHOP и режимы на основе флударабина без ритуксимаба. Частично это можно объяснить тем, что режим CHOP ± R в основном назначался пациентам с ЛМЛ (соответственно у пациентов не было лимфоцитоза в ПК, а выполнение FISH на материале лимфоузла, очевидно, не всегда было доступно). Режимы на основе флударабина без ритуксимаба как правило назначалось до 2007 г., когда цитогенетические исследования не были широко доступны.

Третью группу составили пациенты (n = 118, 29,4%), которым в ЛТ2 проводились ПР хлорамбуцилом в монорежиме (n = 70), ритуксимабом в монорежиме (n = 37) или режимом COP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) в комбинации с ритуксимабом или без него (n = 11). Хлорамбуцил в монорежиме (Chl) назначался в непрерывном режиме в фиксированной дозе 10 мг п/о однократно в неделю и проводилась до прогрессирования заболевания (ПЗ) или до неприемлемой токсичности. Ритуксимаб в монорежиме (R) назначался в/в в дозе 375 мг/м^2 или 500 мг/м^2 (по решению лечащего врача) с интервалом между введениями 2 месяца. Количество введений назначалось на усмотрение лечащего врача. Режим COP ± R: циклофосфамид 750 мг/м^2 в день 1, доксорубицин 50 мг/м^2 в/в в день 1, винкристин 1,4 мг/м^2 (не более 2 мг) в/в в день 1, преднизолон 40 мг/м^2 п/о в дни 1–5 в сочетании с ритуксимабом 375 мг/м^2 в/в в день 0 цикла 1 и в день 1 циклов 2–6 или без него; интервал между циклами 21 день.

Редукция доз препаратов, удлинение межкурсовых интервалов, назначение Г-КСФ, прекращение терапии проводились на усмотрение лечащего врача. Исходные характеристики этой группы пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Характеристики пациентов, получавших в первой линии терапии паллиативные режимы

Параметр	Все пациенты (n = 118)	Chl (n = 70)	R (n = 37)	COP ± R (n = 11)	Значение p
Возраст на момент постановки диагноза, годы					
Медиана	67,3	67,7	65,7	68,0	0,961[1]
Диапазон	38,3–92,9	38,3–92,9	46,5–85,6	45,1–79,7	
Возраст на начало ЛТ1, годы					
Медиана	70,5	70,9	70,1	69,2	0,805[1]
Диапазон	42,2–93,0	42,2–93,0	47,1–85,7	45,2–79,9	
Время от постановки диагноза до начала ЛТ1, мес.					
Медиана	18,7	20,8	20,1	2,4	0,071[1]
Диапазон	0,1–332,2	0,5–332,2	0,1–227,3	0,2–107,7	

Продолжение таблицы 4

Параметр	Все пациенты (n = 118)	Chl (n = 70)	R (n = 37)	COP ± R (n = 11)	Значение p
Возрастные группы на начало ЛТ1, годы					
< 65 лет, n (%)	42 (35,6)	27 (38,6)	11 (29,7)	4 (36,4)	0,661[2]
≥ 65 лет, n (%)	76 (64,4)	43 (61,4)	26 (70,3)	7 (63,6)	
Мужской пол, n (%)	56 (47,5)	33 (47,1)	18 (48,6)	5 (45,5)	0,979[2]
Исходная стадия заболевания по K. Rai, n (%)					**0,001[2]**
0	32 (27,1)	27 (38,6)	5 (13,5)	0 (0,0)	
I	26 (22,0)	13 (18,6)	11 (29,7)	2 (18,2)	
II	34 (28,8)	19 (27,1)	10 (27,0)	5 (45,5)	
III	13 (11,0)	6 (8,6)	7 (18,9)	0 (0,0)	
IV	12 (10,2)	5 (7,1)	4 (10,8)	3 (27,3)	
ЛМЛ (для всех ст. IV)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	
Наличие АЦО, n (%)	28 (23,7)	8 (11,4)	16 (43,2)	4 (36,4)	**0,001[2]**
Генетические исследования выполнялись, n (% от всех пациентов)	23 (19,5)	7 (10,0)	14 (37,8)	2 (18,2)	**0,003[2]**
del11q вне КК, n (% от обследованных)	5 (21,7)	1 (14,3)	3 (21,4)	1 (50,0)	0,588[2]
del17p/*TP53*^{mut} вне КК, n (% от обследованных)	0	0	0	0	–
СЦИ выполнялось, n (% от всех пациентов)	11 (9,3)	2 (2,9)	8 (21,6)	1 (9,1)	**0,006[2]**
КК высокого риска (≥ 3 поломок с del17p или ≥ 5 поломок), n (% от обследованных)	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (100,0)	0,077[2]
Всего пациентов с известным ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	2 (8,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (50,0)	0,082[2]
Мутационный статус генов IGHV исследовался, n (% от всех пациентов)	21 (17,8)	11 (15,7)	10 (27,0)	0 (0,0)	0,093[2]
Немутированный вариант IGHV, n (% от обследованных)	10 (47,6)	5 (45,5)	5 (50,0)	–	0,835[2]

Примечание: [1] — критерий Краскела–Уоллиса; [2] — критерий χ^2 Пирсона; АЦО — аутоиммунные цитопенические осложнения; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; ЛТ1 — линия терапии 1; КК — комплексный кариотип; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

Статистически значимое отличие в характеристиках анализируемых подгрупп выявлено по параметру исходной стадии заболевания, что связано со значительно меньшим количеством пациентов с ранними (≤ I по Rai) стадиями среди получавших режим COP ± R в сравнении с получавшими хлорамбуцил и ритуксимаб: 18,2% против 57,2% и 43,2% соответственно. Также выявлено статистически значимое отличие среди пациентов по параметру наличия АЦО: среди получавших ритуксимаб в монорежиме и режим COP ± R, на их долю приходилось более 35%, в то время как среди получавших хлорамбуцил — менее 12%. Значимое отличие наблюдалось также по частоте выполнения генетических исследований: менее 20% пациентов были обследованы в подгруппах монотерапии хлорамбуцилом и режима COP ± R и порядка 40% в подгруппе монотерапии ритуксимабом. Частично это объясняется тем, что введение ритуксимаба требовало госпитализаций, и выполнение дорогостоящего обследования было возможно за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС), в то время как монотерапия хлорамбуцилом проводилась как правило амбулаторно, а до 2021 г. в Санкт-Петербурге не было возможности назначения молекулярно-генетического и цитогенетического обследования амбулаторным пациентам с ХЛЛ за счет ОМС.

Токсичность и НЯ для всех включенных в исследование пациентов подразделялась на гематологическую (миелотоксические цитопении) и негематологическую (любая другая токсичность). Наличие токсичности, а также степень её тяжести определялись в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), исходя из зафиксированных в медицинской документации фактов развития НЯ или при анализе лабораторных показателей из первичной медицинской документации.

2.3. Оценка эффективности терапии и структура ответа

Поскольку данное исследование является полностью ретроспективным, за ответ на терапию принимались данные, полученные непосредственно лечащим

врачом при оценке результатов физикального обследования и клинического анализа крови. Части пациентов на усмотрение лечащего врача и с учетом возможностей лечебного учреждения, осуществляющего наблюдение, выполнялись лучевые методы исследования с целью оценки динамики вовлеченных лимфатических зон и морфологическое исследование КМ для подтверждения полноты ремиссии.

Достижение ПО констатировалось при исчезновении всех проявлений заболевания. То есть должны были отсутствовать конституциональные симптомы, абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ) в ПК не должно было превышать 4×10^9/л, уровень тромбоцитов должен быть выше 100×10^9/л, нейтрофилов — более $1{,}5 \times 10^9$/л и гемоглобин — более 110 г/л; при физикальном обследовании не должно было выявляться лимфаденопатии, спленомегалии и гепатомегалии. Исследование КМ для подтверждения ПО не требовалось.

Под ЧО понимался регресс объема опухолевой массы в виде редукции АЧЛ в ПК более чем на 50% от исходного уровня с приростом уровня гемоглобина и/или тромбоцитов как минимум на 50% от исходного уровня в случае их исходного снижения; редукция размеров ранее увеличенных лимфоузлов и селезенки должна была быть не мнее 50% от исходных размеров. При ЧО указанные параметры должны были сохраняться как минимум в течение 2 месяцев после окончания терапии.

При наличии любого из следующих признаков: увеличение АЧЛ ≥ 50% по сравнению с исходным уровнем, увеличение размеров лимфоузлов, гепато- и/или спленомегалия ≥ 50% от исходных размеров, появление новых очагов опухолевого роста или появление ассоциированной с ХЛЛ цитопении (снижение количества тромбоцитов ≥ 50% и/или уровня гемоглобина ≥ 20 г/л по сравнению с исходным уровнем) констатировалось ПЗ.

Стабилизация заболевания (СЗ) констатировалась у больных, которые не удовлетворяли критериям ЧО, но не имели очевидных признаков ПЗ.

Рецидив ХЛЛ констатировался только у пациентов, которые ранее достигли ПО или ЧО, в срок не ранее чем через 6 мес. от последнего введения препаратов при терапии фиксированными по длительности режимами.

Резистентное заболевание (РЗ) регистрировалось, если у пациента наблюдались СЗ или ПЗ во время лечения или в течение 6 мес. от последнего введения препаратов.

Структура ответа на терапию определялась на основании данных документированного ответа, оцененного в течение 6 месяцев от окончания фиксированной по длительности терапии. В случае терапии непрерывными режимами (хлорамбуцил в монорежиме, иБТК) ответом считался наилучший зафиксированный в медицинской документации ответ в течение 1 года от начала терапии. Наилучший ответ определялся как фаза лечения, на которой не наблюдается дополнительного улучшения в течение по крайней мере 2 мес. продолжающейся терапии [138]. ЧОО определялась как сумма ПО и ЧО на терапию. Неудача лечения определялась как сумма ответов, определенных как ПЗ, СЗ, рецидив заболевания или рефрактерность к терапии.

2.4. Рецидивы и прогрессирование хронического лимфолейкоза

У 249 (60,9%) из 409 включенных в исследование пациентов задокументировано ПЗ. Шестидесяти семи (26,9%) из них лечение не проводилось: 52 (77,6%) умерли без назначения терапии, 14 (20,9%) продолжали наблюдаться ввиду отсутствия критериальных показаний к терапии, одна пациентка (1,5%) отказалась от лечения.

Лекарственную терапию по поводу рецидивов или ПЗ получали 182 (73,1%) пациента. Двоим из них была инициирована ЛТ2, но на момент анализа данных не была завершена. В анализ эффективности лекарственной терапии рецидивов и прогрессирования ХЛЛ включены 180 последовательных пациентов, завершивших фиксированные по длительности режимы ЛТ2 или продолжающие получать непрерывное лечение. Сводная структура исследования представлена на рисунке 2.

Для анализа эффективности режимов ЛТ2 пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от варианта проводимой терапии. Первую группу (n = 120, 66,7%) составили пациенты, получавшие ЦР (FCR, FCR-lite, BR, FC/F, CHOP ± R, ChlR). Вторую группу (n = 39, 21,6%) составили пациенты, получавшие ПР (монотерапия хлорамбуцилом, монотерапия ритуксимабом, режим COP ± R). Третью группу (n = 21, 11,7%) составили пациенты, получавшие режимы на основе ТА: ибрутиниб (n = 17), акалабрутиниб (n = 3), венетоклакс (n = 1). Исходные характеристики пациентов, получавших ЛТ2, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Исходные характеристики пациентов, получавших терапию второй линии

Параметр	Все пациенты (n = 180)	ЦР (n = 120)	ПР (n = 39)	ТА (n = 21)	Значение p
Возраст на момент постановки диагноза, годы					
Медиана	59,6	57,7	64,4	55,8	**0,006**[1]
Диапазон	23,5–85,4	23,5–81,0	38,3–85,4	29,8–74,6	
Возраст на начало ЛТ2, годы					
Медиана	65,0	63,6	70,5	61,7	**0,002**[1]
Диапазон	24,4–89,4	24,4–84,7	40,8–89,4	31,9–77,2	
Время от постановки диагноза до начала ЛТ2, мес.					
Медиана	46,4	46,9	51,4	32,0	0,294[1]
Диапазон	3,0–307,7	3,0–307,7	7,3–269,6	4,3–231,3	
Время от окончания ЛТ1 до начала ЛТ2					
Медиана	19,6	22,8	17,4	13,9	0,051[1]
Диапазон	0,0–168,8	0,0–129,7	0,9–97,2	0,7–168,8	
Время до прогрессирования от начала ЛТ1					
Медиана	25,4	27,1	23,0	12,6	**0,012**[1]
Диапазон	1,8–281,5	2,0–281,5	2,9–125,1	1,8–164,4	
Раннее прогрессирование, n (%)	82 (45,6)	46 (38,3)	20 (51,3)	16 (76,2)	**0,004**[2]

Продолжение таблицы 5

Параметр	Все пациенты (n = 180)	СР (n = 120)	ПР (n = 39)	ТА (n = 21)	Значение p
Возрастные группы на начало ЛТ2, годы					
< 65 лет, n (%)	90 (50,0)	66 (55)	13 (33,3)	11 (52,4)	0,061[2]
≥ 65 лет, n (%)	90 (50,0)	54 (45,0)	26 (66,7)	10 (47,6)	
Мужской пол, n (%)	99 (55,0)	74 (61,7)	12 (30,8)	13 (61,9)	**0,003[2]**
Исходная стадия заболевания по K. Rai, n (%)					0,102[2]
≤ II	133 (73,9)	92 (76,7)	24 (61,5)	17 (81,0)	
≥ III	37 (20,6)	20 (16,7)	14 (35,9)	3 (14,3)	
ЛМЛ (для всех ст. IV)	10 (5,6)	8 (6,7)	1 (2,6)	1 (4,8)	
4–6 циклов FCR в ЛТ1, n (%)	36 (20,0)	28 (23,3)	4 (10,3)	4 (19,0)	0,312[2]
НИР в ЛТ1, n (%)	102 (56,7)	65 (54,2)	23 (59,0)	14 (66,7)	
ПР в ЛТ1, n (%)	42 (23,3)	27 (22,5)	12 (30,8)	3 (14,3)	
Генетические исследования выполнялись, n (% от всех пациентов)	132 (73,3)	88 (73,3)	25 (64,1)	19 (90,5)	0,088[2]
del11q вне ЦГ-риска, n (% от обследованных)	19 (14,4)	13 (14,8)	3 (212,0)	3 (15,7)	0,637[2]
del17p/*TP53*^{mut} вне КК или статус КК неизвестен n (% от обследованных)	30 (22,7)	18 (20,5)	5 (20,0)	7 (36,8)	0,074[2]
СЦИ выполнялось, n (% от общего числа пациентов)	68 (37,8)	45 (37,5)	11 (28,2)	12 (57,1)	0,087[2]
КК высокого риска (≥3 поломок с del17p или ≥5 поломок), n (% от обследованных СК)	35 (51,5)	27 (60,0)	4 (36,4)	4 (33,3)	0,143[2]
Всего пациентов с ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	68 (51,5)	48 (54,5)	9 (36,0)	11 (57,9)	0,218[2]

Примечание: [1] — критерий Краскела–Уоллиса; [2] — критерий χ^2 Пирсона; КК — комплексный кариотип; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; ЛТ1 — линия терапии 1; ЛТ2 — линия терапии 2; НИР — неинтенсивные режимы; ПР — паллиативные режимы; СР — стандартные режимы; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ТА — таргетные агенты; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

По исходным характеристикам статистически значимые отличия выявлены в подгруппах по параметру возраста на момент постановки диагноза и на момент

начала ЛТ2, что объясняется более пожилым возрастом пациентов, получавших ПР. Значимые отличия наблюдались по параметру времени от начала ЛТ1 до прогрессирования ХЛЛ: оно оказалось существенно меньше в подгруппе пациентов, получавших ТА, что, вероятно, было одним из поводов назначения этого варианта терапии. Статистически значимое отличие было в подгруппах по гендерным характеристикам: среди пациентов, получавших ПР, процент мужчин оказался почти в 2 раза ниже в сравнении с двумя остальными подгруппами. Это может объясняться большей медианой возраста на начало терапии в данной подгруппе и меньшим процентом мужчин в этой возрастной страте, как было оговорено ранее.

2.5. Прогноз пациентов с рецидивами и прогрессированием

Среди 180 пациентов с рецидивами ХЛЛ две линии терапии проведены 84 (47%) пациентам, три — 54 (30%), четыре и более — 42 (23%) пациентам. Медиана наблюдения за пациентами с рецидивами ХЛЛ, получавшими ≥2 линий терапии, составила 36,1 мес.

В зависимости от характера проводимой терапии по поводу рецидивов и прогрессирования на всех этапах лечения все пациенты (n = 180), получившие две и более линии терапии, были разделены на 2 клинические группы. Пациенты первой группы (n = 113, 62,8%) получали в качестве второй и последующих линий только ХТ и/или ИХТ, то есть нетаргетную терапию (нТТ). Пациенты второй группы (n = 67, 37,2%) получили на любом из этапов лечения рецидивов заболевания терапию на основе ТА. Медиана числа линий терапии в анамнезе до назначения таргетного препарата — 3 (1–9).

Восемьдесят пять пациентов (47%) из всей популяции остаются живы, 95 (53%) умерли. В группе получавших нТТ остаются живы 46 (41%), умерли 67 (59%) пациентов. В группе получавших ТА остаются живы 39 (58%), умерли 28 (42%) пациентов. Характеристики описанных групп пациентов в отношении анализируемых факторов прогноза представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Исходные характеристики пациентов, получавших терапию по поводу рецидивов и прогрессирования ХЛЛ

Параметр	Все (n = 180)		Значение p
	нТТ (n = 113)	ТА (n = 67)	
Возраст на начало ЛТ2, годы			
Медиана	66	65	0,218[1]
Диапазон	30–89	27–82	
Мужской пол, n (%)	60 (53)	39 (58)	0,325[1]
Медиана времени от постановки диагноза до ЛТ2	47,4	46,6	0,162[2]
Диапазон	7,1–311,9	0,9–234,5	
Исходная стадия заболевания по K. Rai, n (%)			
0	16 (14,2)	5 (7,5)	0,216[1]
I	26 (23,0)	11 (16,4)	
II	40 (35,4)	35 (52,2)	
III	15 (13,3)	7 (10,4)	
IV	11 (9,7)	4 (6,0)	
ЛМЛ (для всех ст. IV)	5 (4,4)	5 (7,5)	
Достижение ответа на ЛТ1 (ЧО и ПО), n (%)	75 (66%)	45 (67%)	0,850[1]
Раннее (< 24 мес.) прогрессирование после ЛТ1, n (%)	44 (39%)	36 (54%)	0,937[1]
Цитогенетические исследования выполнялись, n (% от всех пациентов)	71 (63%)	61 (91%)	0,796[1]
СЦИ выполнялось, n (% от обследованных)	26 (37%)	40 (66%)	0,404[1]
del17p/*TP53*^{mut} вне КК или при неизвестном статусе КК, n (% от обследованных)	16 (23%)	19 (31%)	0,758[1]
≥ 3 хромосомных аберраций с del17p/*TP53*^{mut}, n (% от обследованных)	11 (15%)	15 (25%)	
≥ 5 хромосомных аберраций без del17p/*TP53*^{mut}, n (% от обследованных)	3 (4%)	5 (8%)	
Всего случаев КК высокого риска	14 (19%)	20 (33%)	0,809[1]
Всего пациентов с ЦГ-риском (del17p и/или КК), n (% от обследованных)	30 (42%)	39 (65%)	0,814[1]

Продолжение таблицы 6

Параметр	Все (n = 180)		Значение p
	нТТ (n = 113)	ТА (n = 67)	
Мутационный статус IGHV исследован, n (%)	15 (13%)	29 (43%)	0,476[1]
Немутированный вариант IGHV, n (% от обследованных)	8 (53%)	26 (90%)	0,919[1]

Примечание: [1] — критерий χ^2 Пирсона; [2] — критерий U Манна–Уитни; КК — комплексный кариотип; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; ЛТ1 — линия терапии 1; ЛТ2 — линия терапии 2; нТТ — нетаргетная терапия; ПО — полный ответ; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ТА — таргетные агенты; ЧО — частичный ответ; ЦГ-риск — цитогенетический риск.

По анализируемым факторам не было выявлено статистически значимой разницы в группах пациентов, получавших нТТ и ТА.

2.6. Математическая обработка результатов исследования

Для анализа результатов исследования использовались методы описательной, непараметрической и параметрической статистики согласно международным рекомендациям по обработке и представлению данных с учетом особенностей медико-биологических исследований. Результаты исследования анализировались с учетом типов статистических данных [3]. Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов χ^2 Пирсона и точного теста Фишера. Непрерывные переменные оценивались с помощью непараметрических ранговых тестов: U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллеса. Для выявления линейной связи между непараметрическими величинами использовался ранговый корреляционный метод Спирмена.

При описании групп пациентов и полученных данных использовались число наблюдений, пропорции, медианы, диапазоны значений и 95% ДИ.

Для анализа выживаемости использовался метод Каплана–Майера с применением параметрических и ранговых тестов для оценки достоверности

различий при сравнительном однофакторном анализе [165]. Статистическая значимость различий между кривыми выживаемости определялась с помощью логрангового критерия. Различия в результатах анализа оценивались как статистически значимые при значениях $p < 0,05$.

БПВ пациентов определялась как интервал времени от начала соответствующей линии терапии до задокументированного рецидива, прогрессирования заболевания или смерти от любой причины в зависимости от того, что случилось раньше. Пациенты, в отношении которых не произошло события, цензурировались на момент последнего контакта.

Интервал времени до начала терапии оценивался как промежуток времени между датами постановки диагноза и начала ЛТ1.

ОВ пациентов определялась как время от начала соответствующей линии терапии до смерти от любой причины. Пациенты, в отношении которых не произошло события, цензурировались на момент последнего контакта.

ОВ при анализе влияния ЦГ-риска на клинический прогноз оценивалась как время от выявления неблагоприятного кариотипа или констатации его отсутствия до смерти от любой причины или последнего контакта с пациентом. В случае наличия серийного исследования цитогенетического профиля в течение заболевания с отсутствием выявленных маркеров ЦГ-риска в качестве первоначальной точки отсчета для ОВ бралось первое исследование.

В результате предварительного однофакторного анализа с оценкой БПВ методом Каплана–Майера с использованием параметрических и ранговых тестов были выявлены факторы, которые имели значимые различия в двух группах для зависимой переменной.

На втором этапе значение данных факторов исследовалось в многофакторном анализе посредством создания регрессионной модели Кокса для исследуемой зависимой переменной [283]. Поскольку переменные ЦГ-риска, числа линий терапии и характера проводимой терапии имели разные значения в разные периоды времени и не были систематически связаны со временем, для анализа степени значимости этих предикторов использовался регрессионный анализ

пропорциональных рисков Кокса с временно-зависимыми переменными [283]. В анализе использовались одногодичные временные интервалы за период общей 6-летней выживаемости.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ SPSS v. 26.0 (SPSS, Inc., Chicago, Ill) и «R» v.3.6.3. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

ГЛАВА 3.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

3.1. Варианты режимов и структура ответа на первую линию терапии хронического лимфолейкоза

Медиана времени наблюдения за 409 пациентами от постановки диагноза составила 78,4 мес. (диапазон: 2,0–344,5), от начала ЛТ1 — 45,5 мес. (диапазон: 0,9–291,7). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 61,4 года (диапазон: 23,5–92,9) и на начало ЛТ1 — 63,8 года (диапазон: 23,5–93,0). Медиана БПВ для всей популяции составила 38,6 мес. (диапазон: 32,8–44,4), медиана ОВ — 104,4 мес. (диапазон: 88,3–120,4). На момент обработки данных 168 (41,1%) пациентов умерли, 241 (58,9%) оставались живы. Частота назначения и варианты режимов ЛТ1 представлены на рисунке 3.

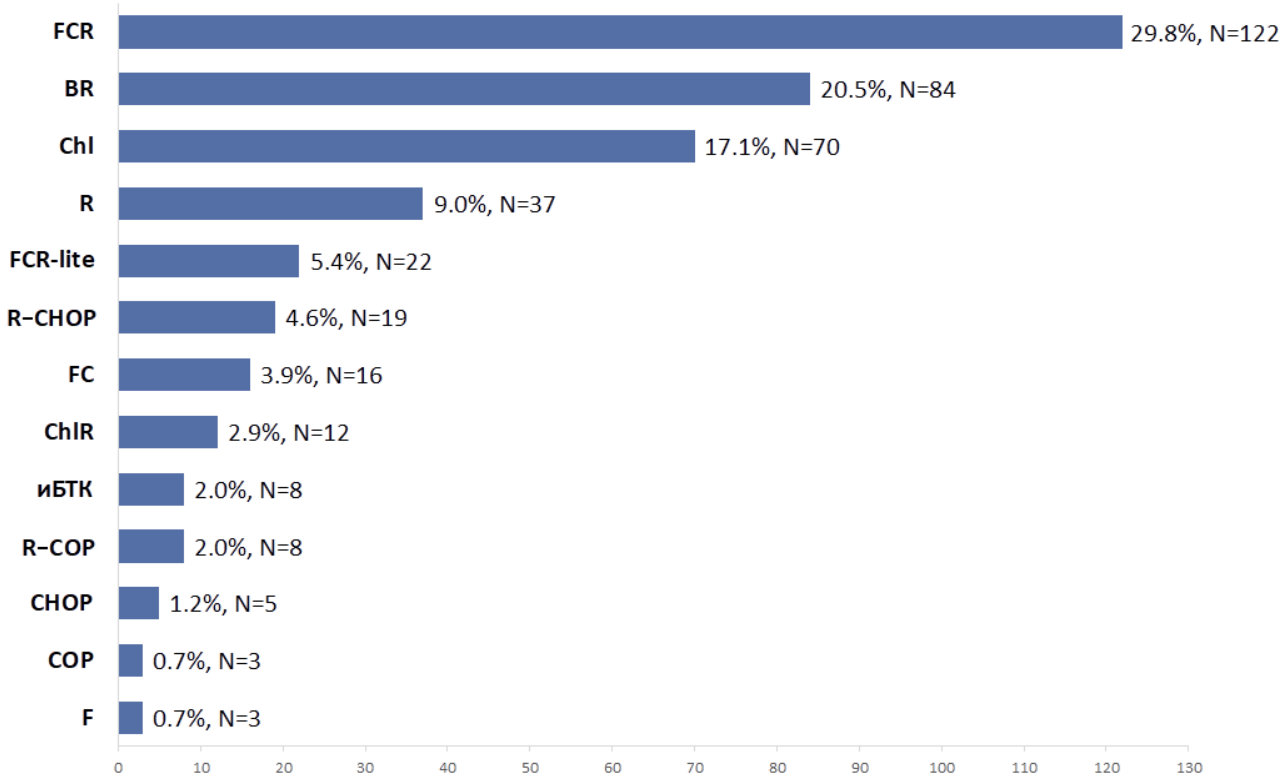


Рисунок 3 — Частота и варианты назначения режимов первой линии терапии хронического лимфолейкоза

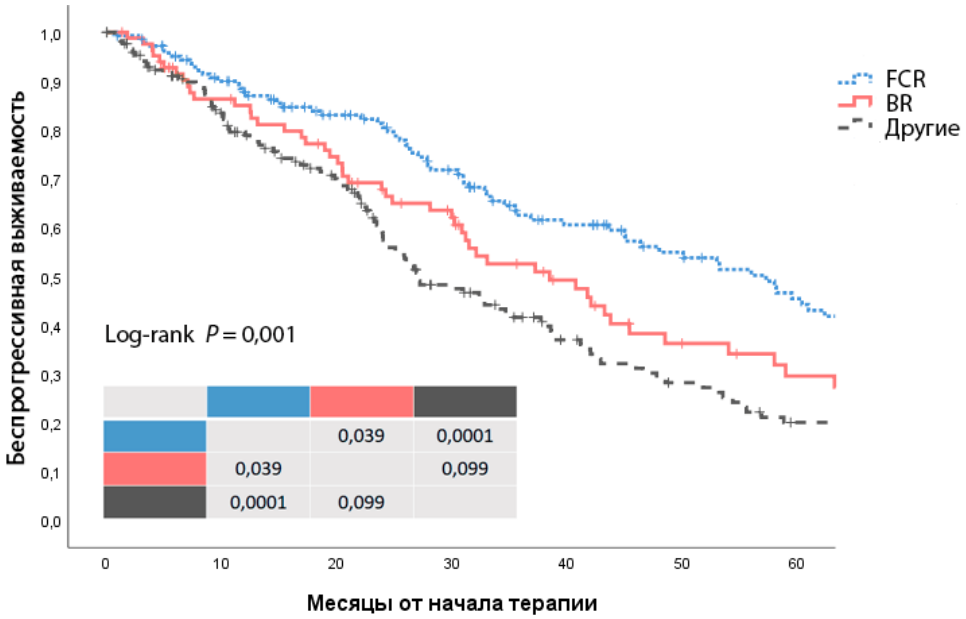
Наиболее часто назначаемыми режимами ЛТ1 были FCR (n = 122, 29,8%), BR (n = 84, 20,5%), монотерапия хлорамбуцилом (n = 70, 17,1%), монотерапия ритуксимабом (n = 37, 9,0%) и режим FCR-lite (n = 22, 5,4%). На долю каждого из остальных режимов приходилось менее 5%, в том числе ТА назначались в ЛТ1 лишь 8 пациентам (2,0%), причем не было случаев назначения режимов на основе блокаторов BCL2 в ЛТ1. В связи с отсутствием среди пациентов, получающих в ЛТ1 ТА, анализируемых событий эффективность терапии в этой подгруппе не оценивалась.

Медиана времени от постановки диагноза до начала ЛТ1 нетаргетными режимами составила 13 мес. (диапазон: 0,4–332,2). Исходные характеристики этой группы пациентов представлены в таблице 1. Среди пациентов наблюдалось некоторое преобладание мужчин: 211 (52,6%). Лиц старше 65 лет было менее половины — 190 (47,4%) пациентов.

С учетом частоты назначения режимов FCR и BR в клинической практике РФ, стран Европы и США и имеющихся разноречивых данных при сравнении их эффективности [103, 22, 198], а также в качестве предварительного этапа для дальнейшего исследования эффективности нетаргетных режимов проведен сравнительный анализ эффективности терапии в подгруппах пациентов, получавших режим FCR (n = 122), режим BR (n = 84) и все остальные режимы (n = 195) в ЛТ1.

При терапии режимами FCR и BR наблюдалась сопоставимая ЧОО — 85,2% и 83,3% соответственно. Однако частота ПО оказалась более чем в 2 раза выше на режиме FCR: 50,8% против 22,6% на режиме BR. Остальные режимы позволяли достигнуть общий ответ лишь у половины пациентов (ЧОО = 49,7%), при этом на долю ПО приходилось всего 13,8%.

При анализе БПВ (рисунок 4) наибольшую эффективность продемонстрировал режим FCR: медиана составила 57,3 мес. (95% ДИ 47,4–67,2), в то время как среди пациентов, получавших режим BR, медиана БПВ составила 40,8 мес. (95% ДИ 29,4–52,1), а при назначении остальных вариантов лечения — 27,2 мес. (95% ДИ 21,9–32,5).



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
FCR	122	68 (55,7)	54 (44,3)	57,3 (47,4 – 67,2)
BR	84	48 (57,1)	36 (42,9)	40,8 (29,4 – 52,1)
Другие	195	133 (68,2)	62 (31,8)	27,2 (21,9 – 32,5)

Рисунок 4 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов, получивших режим FCR, BR и другие нетаргетные режимы в первой линии терапии

Преимущество режима FCR оказалось статистически значимым как в сравнении с другими режимами (p = 0,0001), так и в сравнении с режимом BR (p = 0,039). Значимой разницы при сравнении медиан БПВ пациентов, получавших режим BR, и пациентов, получавших другие ХТ и ИХТ режимы, не было (p = 0,099).

Медианы ОВ пациентов, получавших FCR и BR в ЛТ1, составили 111,4 и 83,6 мес. соответственно, но разница не была статистически значимой (p = 0,25).

У пациентов, получавших фиксированные по длительности режимы (n = 294, 71,9%), выполнить запланированный объем лечения (6 циклов терапии) удалось в 202 случаях (68,7%). Разница медиан БПВ оказалась высоко статистически значимой (p < 0,0001) и составила 45,4 мес. (95% ДИ 36,9–54,0) в случае выполнения запланированного объема лечения и 27,0 мес. (95% ДИ 20,2–33,8) при проведении менее 6 циклов терапии. Выполнение запланированного объема лечения также влияло на ОВ пациентов: в случае проведения 6 циклов терапии

медиана ОВ достигала 112,9 мес. (95% ДИ 88,0–137,8), а в случае проведения менее 6 циклов терапии — лишь 74,2 мес. (95% ДИ 42,4–106,1), p = 0,0002.

Исходя из рассмотренных выше литературных данных об эффективности ХТ и ИХТ режимов в ЛТ1, а также на основании предварительной оценки эффективности режимов FCR и BR в данном исследовании, анализируемая популяция пациентов была разделена на подгруппы в зависимости от интенсивности проводимых режимов: ИР (режим FCR, n = 122), НИР (режимы BR, FCR-lite, ChlR, CHOP ± R, FC/F, n = 161) и ПР (хлорамбуцил в монорежиме, ритуксимаб в монорежиме, COP ± R, n = 118).

3.2. Эффективность режима FCR в первой линии терапии хронического лимфолейкоза

Медиана наблюдения за всей когортой пациентов (n = 122) от начала ЛТ1 составила 46,7 мес. (0,9–180,9). Тридцать восемь (31,1%) из этих пациентов умерли, 84 (68,9%) оставались живы. Исходные характеристики этих пациентов представлены в таблице 2. Медиана возраста на начало ЛТ1 составила 55,1 (диапазон: 28,2–81,4), медиана времени от постановки диагноза до начала ЛТ1 — 10,2 мес. (диапазон: 0,1–208,4). Медиана БПВ этих пациентов достигала 57,3 мес. (95% ДИ 47,4–67,2), и медиана ОВ — 111,4 мес. (95% ДИ 27,0–181,4).

Все 6 циклов терапии получили 71 (58,2%) пациент. Остальным 51 (41,8%) пациенту запланированный объем терапии выполнен не был: 4–5 циклов проведено 31 (25,4%) пациенту, ≤ 3 циклов — 20 (16,4%) пациентам. Из общей когорты у 62 (50,8%) пациентов были задокументированы ПО, у 42 (34,4%) — ЧО. У остальных 18 (14,7%) пациентов констатированы неудачи лечения: у 11 (9,0%) — СЗ и у 7 (5,7%) — ПЗ. Структура ответа на терапию в зависимости от числа проведенных циклов лечения отражена на рисунке 5.

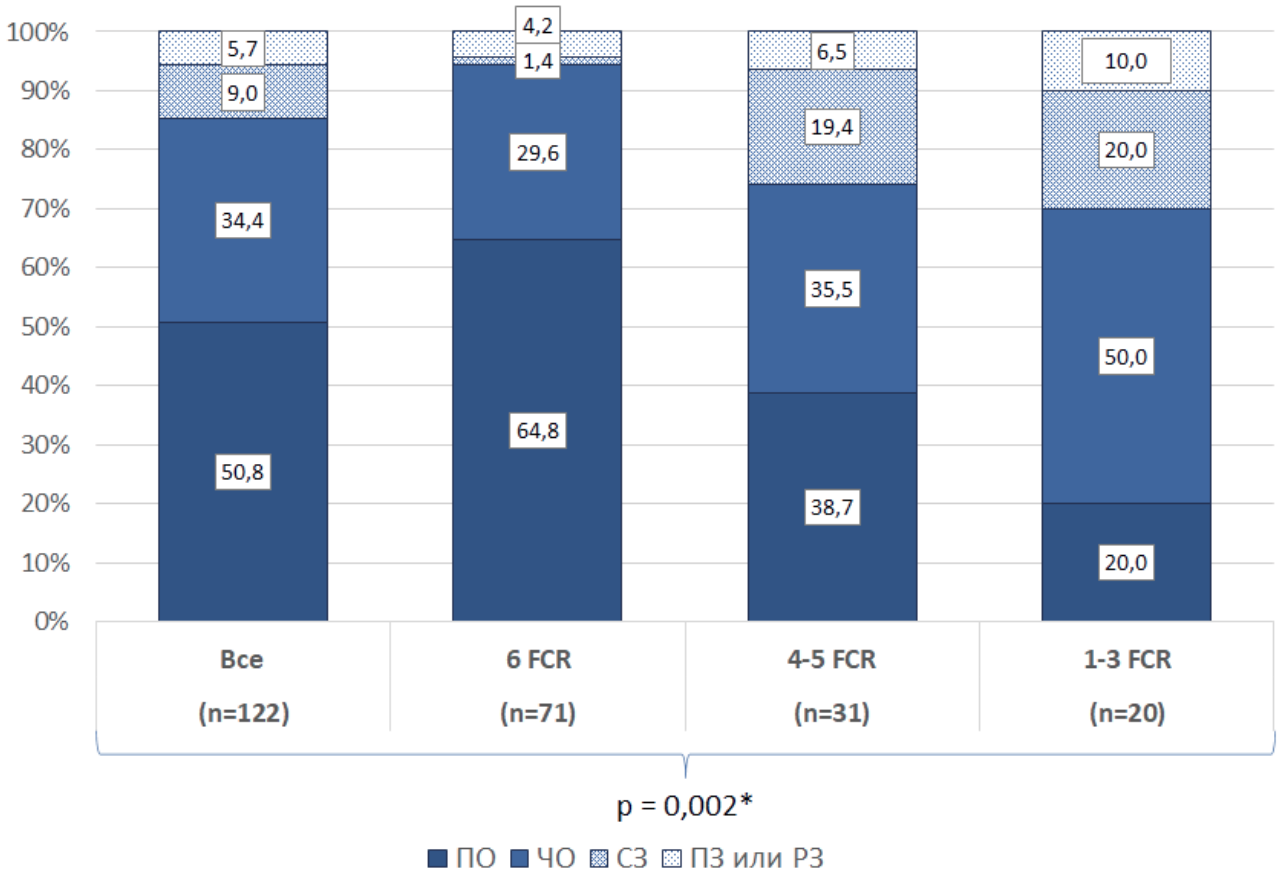


Рисунок 5 — Структура ответа на терапию пациентов, получавших в первой линии режим FCR в зависимости от числа проведенных циклов

Примечание: * — критерий Краскела–Уоллиса; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; РЗ — резистентное заболевание; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

В структуре ответа была выявлена статистически значимая разница (p = 0,002) в зависимости от числа проведенных циклов FCR. Наибольшее число ответивших на терапию пациентов и наибольшая доля ПО были в подгруппе пациентов, завершивших 6 циклов: ЧОО 94,4% (ПО 64,8%, ЧО 29,6%). Частота неудач лечения среди этих пациентов составила всего 5,6%. При сокращении числа циклов до 4–5 на долю общего ответа приходилось уже 74,2% (ПО 38,7%, ЧО 35,5%), а частота неудач лечения возрастала до 25,9%. При выполнении ≤ 3 циклов FCR ЧОО существенно не отличалась от таковой при проведении 4–5 циклов и составляла 70%, однако частота ПО уменьшалась до 20%, на долю ЧО приходилось уже 50%, а доля неудач лечения увеличивалась до 30%. При анализе корреляции

числа проведенных циклов терапии и структуры ответа выявлена статистически значимая (p = 0,00001) двусторонняя корреляция на уровне 0,01 (коэффициент корреляции Пирсона 0,383).

Среди причин преждевременного прекращения лечения у 51 (41,8%) пациента доминировала гематологическая токсичность. Она регистрировалась у 33 (65%) из них. Реже причиной сокращения объема терапии была негематологическая токсичность, которая регистрировалась у 9 (17%) пациентов. Неудачи лечения явились причиной прекращения терапии у 6 пациентов (12%). Три пациента (6%) отказались от продолжения лечения. Структура причин преждевременного прекращения лечения представлена на рисунке 6.

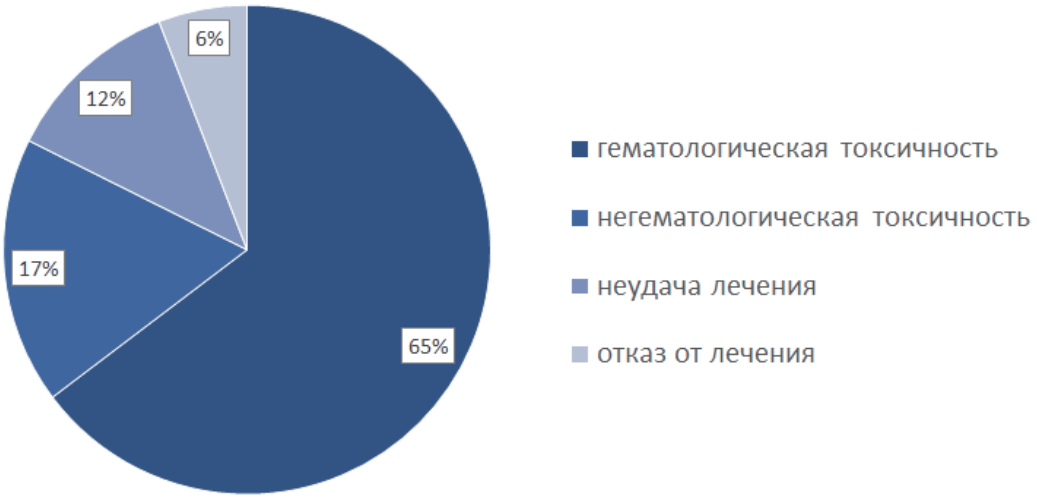


Рисунок 6 — Причины преждевременного прекращения терапии первой линии режимом FCR

В 18 случаях (14,8%) после завершения лечения пациентам назначалась поддерживающая терапия ритуксимабом: в 17 случаях при достигнутом общем ответе и в 1 случае при СЗ.

Причинами проведения менее 4 циклов FCR были: гематологическая токсичность (n = 11, 52%; 10 случаев нейтропения 3–4 ст., 1 случай парциальной красноклеточной аплазии), негематологическая токсичность (n = 4, 24%; 2 случая

реактивации вирусного гепатита В, 1 случай нефропатии, 1 случай кардиопатии), неудача лечения (n = 3, 14%) и отказ от лечения (n = 2, 10%).

Анализ значимости влияния клинических факторов на БПВ и ОВ выполнялся с помощью оценки выживаемости методом Каплана–Майера (таблица 7).

Таблица 7 — Значимость влияния клинических факторов на длительность беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов при терапии режимом FCR

Фактор	Значение p*	
	БПВ	ОВ
< 65 лет против ≥ 65 лет на начало терапии	0,791	0,438
Пол	0,586	0,188
Исходная стадия заболевания ≥ II по Rai	0,461	0,965
Исходная стадия заболевания ≥ III по Rai	**0,089**	0,920
Время от постановки диагноза до начала терапии < 24 мес.	0,583	0,580
Время от постановки диагноза до начала терапии < 12 мес.	**0,063**	0,920
Время от постановки диагноза до начала терапии < 6 мес.	0,366	0,445
Преждевременное завершение лечения	**0,037**	0,158
6 циклов FCR против 4–5 циклов FCR	0,396	0,705
4–5 циклов FCR против 1–3 циклов FCR	**0,047**	0,154
4–6 циклов FCR против 1–3 циклов FCR	**0,001**	**0,011**
Гематологическая токсичность	0,949	0,891
Негематологическая токсичность	0,852	0,816
Достижение полного ответа против частичного ответа	**< 0,0001**	**< 0,0001**
Поддерживающая терапия ритуксимабом	0,586	**0,031**

Примечание: * — Log-rank тест; БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

В подавляющем большинстве случаев (n = 119, 97,5%) режим FCR назначался пациентам без АЦО, в связи с чем этот фактор не включался в анализ.

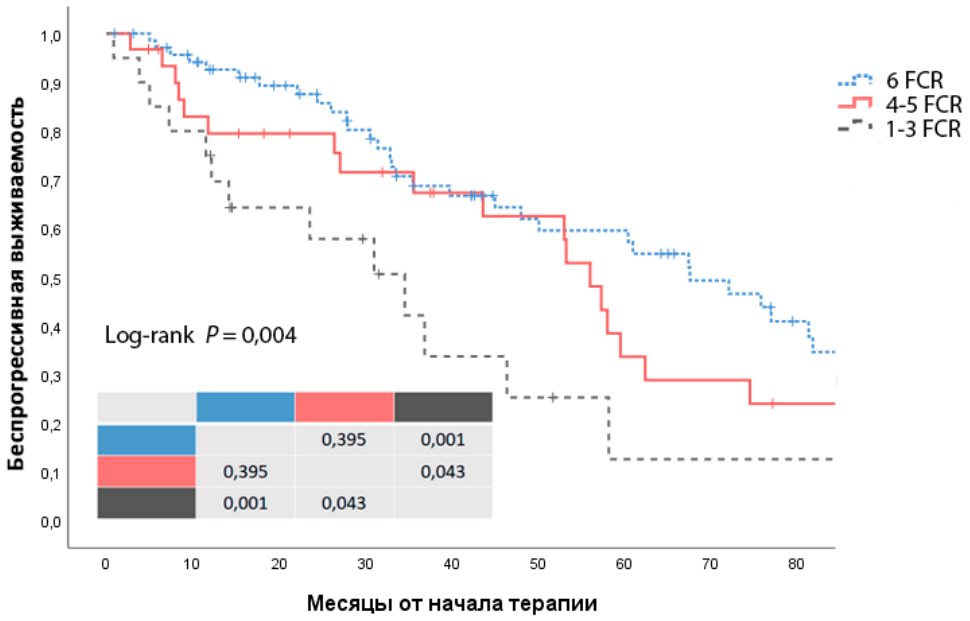
Среди исследуемых факторов в рамках однофакторного анализа влияние на БПВ со значимостью < 0,1 оказывали исходная стадия ХЛЛ ≥ III по Rai (p = 0,089), время от постановки диагноза до начала ЛТ1 < 12 мес. (p = 0,063),

преждевременное завершение лечения (p = 0,037), число проведенных циклов FCR 4–5 против 1–3 (p = 0,047) и 4–6 против 1–3 (p = 0,001), а также достижение ПО против ЧО (p < 0,0001).

Для пациентов с цитопеническими стадиями ХЛЛ (≥ III по Rai, n = 25) в дебюте заболевания медиана БПВ составила 43,6 мес. (95% ДИ 21,5–65,7), в то время как для остальных пациентов (n = 97) медиана БПВ достигала 60,4 мес. (95% ДИ 49,3–71,6). У пациентов с показаниями к терапии в течение 12 месяцев от постановки диагноза (n = 66, 54,1%) медиана БПВ оказалась значимо хуже (46,4 мес.; 95% ДИ 9,2–63,6), чем у пациентов с показаниями к терапии, возникшими позже 1 года от поставки диагноза (62,4 мес.; 95% ДИ 41,8–83,0).

Обращает на себя внимание то, что медиана возраста на начало терапии была меньше (56,5 лет) у пациентов, завершивших 6 циклов терапии, имела тенденцию к повышению (58,8 лет) у пациентов, получивших 4–5 цикла и была максимальной (63,1 год) у пациентов, получивших менее 4 циклов FCR. При анализе линейной связи между переменными возраста на начало ЛТ1 и количества проведенных циклов терапии выявлена значимая двусторонняя корреляция на уровне 0,05 (коэффициент корреляции Спирмена 0,186), p = 0,04.

Невыполнение запланированного объема лечения у 51 (41,8%) пациента привело к уменьшению БПВ до 46,4 мес. (95% ДИ 26,3–66,5), в то время как у пациентов, получивших 6 циклов терапии медиана БПВ составила 67,6 мес. (95% ДИ 50,9–84,3), p = 0,037. Статистически значимое ухудшение БПВ наблюдалось у пациентов, получивших ≤ 3 циклов FCR, в сравнении с пациентами, получившими 4–5 циклов (p = 0,043) и в сравнении с пациентами, получившими 6 циклов FCR (p = 0,001). При проведении 4–5 циклов терапии не отмечено значимого ухудшения БПВ пациентов по сравнению с теми, кто получил 6 циклов терапии: медианы составили 56,0 мес. (95% ДИ 50,0–62,0) и 67,6 мес. (95% ДИ 50,9–84,3) соответственно (p = 0,395). Кривые БПВ пациентов в зависимости от числа проведенных циклов режима FCR представлены на рисунке 7.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
6 FCR	71	36 (50,7)	35 (49,3)	67,6 (50,9–84,3)
4-5 FCR	31	18 (58,0)	13 (41,9)	56,0 (50,0–62,0)
1-3 FCR	20	14 (70,0)	6 (30,0)	34,6 (17,0–52,1)

Рисунок 7 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов, получивших режим FCR в первой линии терапии, в зависимости от количества циклов терапии

Глубина ответа на ЛТ1 оказалась наиболее значимым (p < 0,0001) фактором, влияющим на БПВ. Среди 104 (85,2%) пациентов, ответивших на режим FCR, достижение ПО, было ассоциировано с лучшей БПВ в сравнении с достижением лишь ЧО: медианы БПВ составили 81,3 мес. (95% ДИ 57,7–105,0) и 35,6 мес. (95% ДИ 29,0–42,1) соответственно, p < 0,0001.

Из 104 пациентов, ответивших на терапию, 17 (16,3%) в дальнейшем получали поддерживающую терапию ритуксимабом. Среди них не было выявлено преимущества в прогнозе БПВ по сравнению с пациентами, которым не проводилась поддерживающая терапия (n= 87, 83,7%): медианы составили 61,0 и 62,4 мес. соответственно (p = 0,586).

Таким образом, по результатам однофакторного анализа возраст, пол, наличие гематологической или негематологической токсичности, проведение поддерживающей терапии ритуксимабом не влияли на прогноз БПВ пациентов.

Предикторы прогноза, показавшие статистическую значимость < 0,1 в однофакторном анализе, были выбраны для многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков рецидивов и прогрессирования ХЛЛ. Из двух статистически значимых факторов числа циклов FCR в первой линии (4–5 циклов и 4–6 циклов) выбран наиболее значимый (4–6 циклов FCR, p = 0,001).

Независимыми факторами, ассоциированными со снижением риска прогрессирования ХЛЛ, оказались только два из анализируемых: проведение 4–6 циклов в сравнении с проведением ≤ 3 циклов FCR в ЛТ1 (ОР 0,452; [95% ДИ 0,222–0,921], p = 0,029) и достижение ПО на терапию в сравнении с достижением ЧО (ОР 0,196; [95% ДИ 0,104–0,371], p < 0,0001).

При однофакторном анализе клинических параметров, потенциально влияющих на ОВ (таблица 7), статистически значимыми оказались проведение не менее 4 циклов FCR, достижение ПО ответа на терапию и проведение поддерживающей терапии ритуксимабом после достижения ответа на индукционную терапию. Среди пациентов, получавших 4–6 циклов FCR, медиана ОВ составила 112,9 мес. (95% ДИ 83,9–141,9) и значимо (p = 0,011) превосходила ОВ пациентов, получивших 1–3 цикла FCR, у которых она составила 62,9 мес. (95% ДИ 22,6–103,2). Достижение ПО статистически значимо (p < 0,0001) улучшало ОВ в сравнении с достижением лишь ЧО: медианы составили 170,7 мес. (95% ДИ 107,6–233,8) и 62,9 мес. (95% ДИ 32,8–93,0) для соответствующих подгрупп пациентов. Среди 17 пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом после достижения ответа на индукционную терапию, медиана ОВ составила 170 мес. (ДИ не вычисляем из-за наличия всего 1 события). Медиана ОВ оставшихся 104 пациентов составила 105,6 мес. (95% ДИ 77,9–133,2), p = 0,031. Эти параметры были включены в многофакторный регрессионный анализ.

Независимыми, статистически значимыми факторами, ассоциированными с уменьшением риска летальности, стали: проведение в первой линии не менее 4 циклов FCR (ОР 0,38; [95% ДИ 0,15–0,95], p = 0,039) и достижение ПО в сравнении с достижением частичного ответа (ОР 0,15; [95% ДИ 0,07–0,34],

p < 0,0001). Фактор проведения поддерживающей терапии утратил свое благоприятное влияние на ОВ в многофакторном анализе.

Таким образом, при анализе клинических факторов прогноза режим FCR показал достаточно высокую эффективность в ЛТ1 как для БПВ, так и для ОВ. Независимую значимость в качестве факторов и предотвращающих рецидив, и снижающих риск летальности, стали проведение не менее 4 циклов терапии режимом FCR и достижение ПО на терапию ЛТ1.

3.3. Эффективность неинтенсивных режимов в первой линии терапии хронического лимфолейкоза

Пациенты (n = 161), которым в качестве ЛТ1 назначались режимы FCR-lite (n = 22), BR (n = 84), ChlR (n = 12), CHOP ± R (n = 24), FC и монотерапия флударабином (n = 19), объединены в группу получивших НИР. Исходные характеристики этих пациентов представлены в таблице 3. Медиана наблюдения за данной группой от начала ЛТ1 составила 45,5 мес. (диапазон: 0,7–291,7), медиана времени от постановки диагноза до начала терапии — 12,2 мес. (диапазон: 0,2–251,9). Медиана возраста на начало терапии первой линии составила 65,6 лет (диапазон: 23,5–88,3). Шестьдесят шесть (41%) пациентов из этой когорты умерли, 95 (59%) оставались живы. В общей когорте отмечалось преобладание мужчин (n = 88, 54,7%). Наибольшее число пациентов исходно имели I (n = 40, 24,8%) и II (n = 58, 36,0%) стадии заболевания по Rai. Среди всей анализируемой популяции пациентов именно в этой подгруппе был наибольший процент пациентов с ЛМЛ (n = 10, 6,2%).

Структура ответа среди пациентов, получавших НИР в ЛТ1, в зависимости от варианта лечения представлена на рисунке 8.

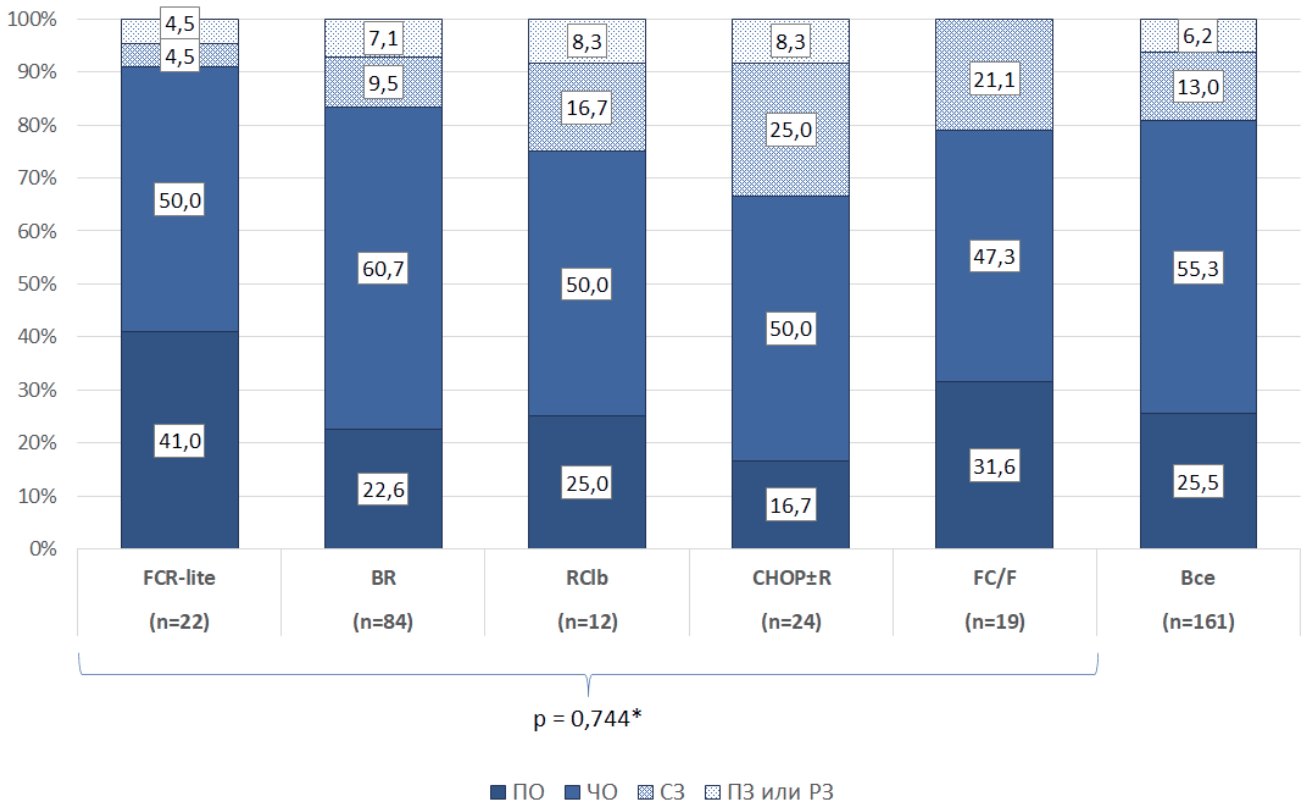
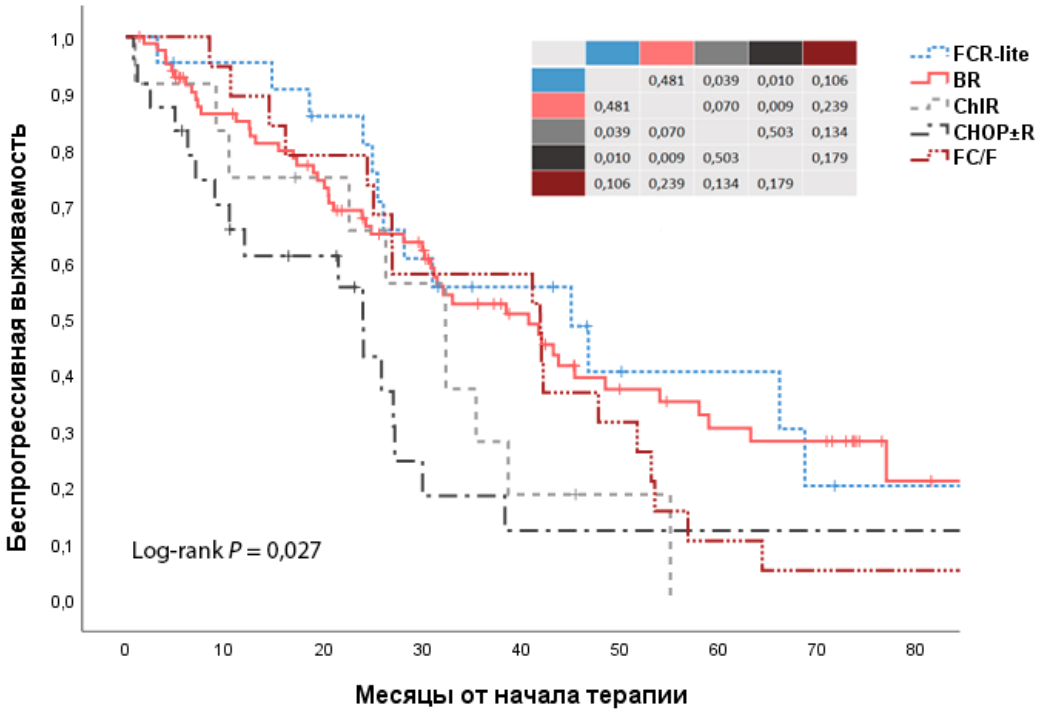


Рисунок 8 — Структура ответа на неинтенсивные режимы терапии первой линии

Примечание: * — критерий Краскела–Уоллиса; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; РЗ — резистентность заболевания; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

Лучшая ЧОО оказалась среди пациентов, получавших режимы на основе флударабина и бендамустина. В подгруппе пациентов, получавших FCR-lite, общий ответ достигал 91% (ПО 41,0%, ЧО 50%), на долю неудач лечения пришлось всего 9% (СЗ 4,5%, ПЗ 4,5%). Среди пациентов, получавших режим FC или флударабин в монорежиме, ЧОО составила 79% (ПО 31,6%, ЧО 47,3%), число неудач лечения возрастало до 21,1% (СЗ 21,1%, ПЗ не регистрировалось). В подгруппе пациентов, получавших BR, на долю общего ответа приходилось 83,3% (ПО 22,6%, ЧО 60,7%) и на долю неудач лечения — 16,6% (СЗ 9,5%, ПЗ 7,1%). Среди пациентов, получавших режим ChlR, ЧОО составила 75% (ПО 25%, ЧО 50%), доля неудач лечения составила 25% (СЗ 16.7%, ПЗ 8,3%). Наихудшие результаты по ЧОО показал режим CHOP ± R: на долю общего ответа пришлось 66,7% (ПО 16,7%, ЧО 50,0%), частота неудач лечения достигала 33,3% (СЗ 25%, ПЗ

8,3%). Среди всех пациентов, получивших НИР, ЧОО составила 80,8% (ПО 25,5% и ЧО 55,3%), а на долю неудач лечения пришлось 19,2% (СЗ 13,0% и ПЗ 6,2%). При сравнительном анализе структуры ответа в подгруппах пациентов не выявлено статистически значимой разницы (p = 0,744). Кривые БПВ пациентов в зависимости от вариантов, проводимых режимов, представлены на рисунке 9.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
FCR-lite	22	13 (59,1)	9 (40,9)	45,1 (21,1 – 69,1)
BR	84	48 (57,1)	36 (42,9)	40,8 (29,4 – 52,1)
ChlR	12	10 (83,3)	2 (16,7)	32,4 (22,8 – 41,9)
CHOP±R	24	18 (75,0)	6 (25,0)	24,0 (19,5 – 28,4)
FC/F	19	19 (100,0)	0 (0,0)	42,0 (20,5 – 63,4)

Рисунок 9 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов, получавших неинтенсивные режимы в первой линии терапии

Медиана БПВ для всех пациентов этой группы составила 32,4 мес. (95% ДИ 25,4–39,3). Наилучшая БПВ была среди получавших режимы на основе флударабина и режим BR: при назначении режима FCR-lite медиана БПВ составила 45,1 мес. (95% ДИ 21,1–69,1), при назначении режима FC или монотерапии флударабином — 42,0 мес. (95% ДИ 20,5–63,4), при терапии режимом BR — 40,8

мес. (95% ДИ 29,4–52,1). Медиана БПВ пациентов, получавших режим ChlR, составила 32,4 мес. (95% ДИ 22,8–41,9) и статистически значимо уступала БПВ пациентов, получавших FCR-lite (p = 0,039), но не имела значимых отличий в сравнении с остальными режимами. Наихудшие результаты в качестве ЛТ1 продемонстрировал режим CHOP ± R: медиана БПВ составила всего 24,0 мес. (95% ДИ 19,5–28,4) и значимо отличалась от медиан БПВ пациентов, получавших режимы FCR-lite и BR (p = 0,010 и p = 0,009 соответственно), хотя не было выявлено значимых отличий при попарном сравнении БПВ с режимами ChlR (p = 0,503) и FC/F (p = 0,179).

Медиана ОВ в группе пациентов, получавших НИР, составила 111,1 мес. (95% ДИ 82,1–140,0) и не отличилась статистически значимо в зависимости от варианта проводимой терапии, в том числе при попарном сравнении.

В однофакторном анализе выполнена оценка значимости влияния ряда клинических факторов на БПВ и ОВ при терапии НИР в ЛТ1 (таблица 8).

Таблица 8 — Значимость влияния клинических факторов на длительность беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов при терапии неинтенсивными режимами

Фактор	Значение p*	
	БПВ	ОВ
< 65 лет против ≥ 65 лет на начало терапии	0,336	**0,013**
Пол	0,155	0,111
Исходная стадия заболевания ≥ II по Rai	**0,003**	**0,077**
Исходная стадия заболевания ≥ III по Rai	**< 0,0001**	**< 0,0001**
Время от постановки диагноза до начала терапии < 24 мес.	**0,096**	0,714
Время от постановки диагноза до начала терапии < 12 мес.	0,138	0,740
Время от постановки диагноза до начала терапии < 6 мес.	0,145	0,423
Наличие аутоиммунных цитопенических осложнений	0,200	0,719
Преждевременное завершение лечения	**0,018**	**0,0003**

Продолжение таблицы 8

Фактор	Значение p*	
	БПВ	ОВ
Гематологическая токсичность	0,969	0,917
Негематологическая токсичность	0,779	**0,002**
Достижение полного ответа против частичного ответа	**0,015**	0,640
Поддерживающая терапия ритуксимабом	**0,002**	0,194

Примечание: * — Log-rank тест; БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

Влияние на БПВ со статистической значимостью $p < 0,1$ оказывали исходная стадия заболевания (≤ I против ≥ II и ≤ II против ≥ III), время от постановки диагноза до начала терапии < 24 мес., преждевременное завершение лечения, достижение ПО против ЧО и проведение поддерживающей терапии ритуксимабом.

Медиана БПВ пациентов с исходной стадией ХЛЛ ≤ I по Rai составила 45,3 мес. (95% ДИ 25,1–65,7), а пациентов со стадией ≥ II — 30,9 мес. (95% ДИ 26,3–35,4), $p = 0,003$. С учетом более значимой разницы ($p < 0,0001$) медиан БПВ пациентов с исходной стадией ≤ II по Rai 38,7 мес. (95% ДИ 27,6–49,8) против 25,9 мес. при ≥ III (95% ДИ 22,0–29,7), последний фактор выбран для включения в многофакторный анализ.

Среди пациентов, нуждающихся в терапии в течение 24 мес. от постановки диагноза, прогноз оказался хуже в сравнении с пациентами, у которых показания к терапии появлялись позднее 2 лет: медианы БПВ составили 30,9 и 41,2 мес. соответственно ($p = 0,096$). Преждевременное завершение лечения значимо ($p = 0,018$) ухудшало БПВ: медианы составили 26,3 мес. (95% ДИ 21,1–31,5) и 38,5 мес. (95% ДИ 28,5–48,5) для пациентов незавершивших и завершивших планируемые 6 циклов терапии соответственно. Достижение ПО значимо ($p = 0,015$) улучшало прогноз пациентов в сравнении с достижением лишь ЧО: медианы БПВ составили 55,1 мес. (95% ДИ 28,2–82,1) против 32,4 мес. (95% ДИ 23,7–41,0) соответственно.

Среди пациентов, достигших ответ на индукционную терапию (n = 131), поддерживающая терапия ритуксимабом (n = 24, 18,3%) статистически значимо улучшала БПВ (медиана не достигнута) против медианы 38,7 мес. (95% ДИ 29,6–47,8) у пациентов (n = 107), не получавших поддерживающую терапию.

Пол, возраст, наличие АЦО, время до начала ЛТ1 < 6 мес. и < 12 мес., наличие гематологической и негематологической токсичности в качестве причин преждевременного прекращения лечения не имели значимого влияния на БПВ.

В многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков прогрессирования ХЛЛ были включены факторы, показавшие статистическую значимость на уровне p < 0,1 в однофакторном анализе: исходная стадия заболевания ≤ II против ≥ III по Rai (p < 0,0001), время до начала ЛТ1 < 24 мес. против ≥ 24 мес.(p = 0,096), преждевременное завершение лечения (p = 0,018), достижение ПО против достижения ЧО (p = 0,015) и поддерживающая терапия ритуксимабом (p = 0,002).

Независимыми факторами, значимо ассоциированными со снижением риска рецидива и прогрессирования ХЛЛ по результатам многофакторного анализа, стали более ранняя (≤ II в сравнении с ≥ III) стадия в дебюте заболевания (ОР 0,57; [95% ДИ 0,34–0,96], p = 0,034), достижение ПО в сравнении с достижением лишь ЧО (ОР 0,46; [95% ДИ 0,27–0,80], p = 0,005) и проведение поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов, достигших ответ на индукционную терапию (ОР 0,31; [95% ДИ 0,13 –0,74], p = 0,008). Время до начала ЛТ1 и фактор преждевременного прекращения лечения не показали независимого влияния на прогноз БПВ среди пациентов, получавших НИР.

В однофакторном анализе предикторов ОВ (таблица 8) статистическую значимость продемонстрировали возраст на начало ЛТ1 < 65 против ≥ 65 (p = 0,013), исходная стадия заболевания ≤ II против ≥ III по Rai (p << 0,0001), преждевременное завершение лечения (p = 0,0003) и наличие негематологической токсичности (p = 0,002).

Независимое прогностическое значение в многофакторном регрессионном анализе показали только два параметра: исходная стадия ≤ II по Rai была

ассоциирована со снижением риска летальности (ОР 0,35; [95% ДИ 0,20–0,60], p = 0,0001) и преждевременное завершение лечения было ассоциировано с увеличением риска смерти (ОР 2,63; [95% ДИ 1,52–4,54], p = 0,001). Возраст ≥ 65 лет и прерывание терапии по причине негематологической токсичности не показали независимой значимости в многофакторном анализе.

По результатам проведенного выше анализа достижение ПО в сравнении с ЧО и проведение поддерживающей терапии ритуксимабом было ассоциировано со снижением риска прогрессирования ХЛЛ, более ранняя исходная стадия заболевания значимо улучшала прогноз БПВ и ОВ, а преждевременное завершение лечения (по любым причинам) было ассоциировано с повышением риска как прогрессирования ХЛЛ, так и летального исхода.

3.4. Эффективность паллиативных режимов в первой линии терапии хронического лимфолейкоза

Пациенты (n = 118), которым в качестве ЛТ1 проводилась монотерапия хлорамбуцилом (n = 70), ритуксимабом (n = 37) или режим COP ± R (n = 11), объединены в группу получивших ПР. Медиана наблюдения за этими пациентами от момента постановки диагноза составила 79,0 мес. (диапазон: 2,0–344,4), от начала лечения — 35,3 мес. (диапазон: 0,6–291,7). Медиана возраста на начало ЛТ1 среди этой популяции пациентов составила 70,5 лет (диапазон: 42,2–93,0) и медиана времени от постановки диагноза до начала ЛТ1 — 18,7 мес. (диапазон: 0,2–332,2). На момент обработки данных 64 (54,2%) пациента умерли, 54 (45,8%) оставались живы. Исходные характеристики этой группы пациентов представлены в таблице 4.

Структура ответа на терапию среди пациентов, получавших в первой линии ПР представлена на рисунке 10.

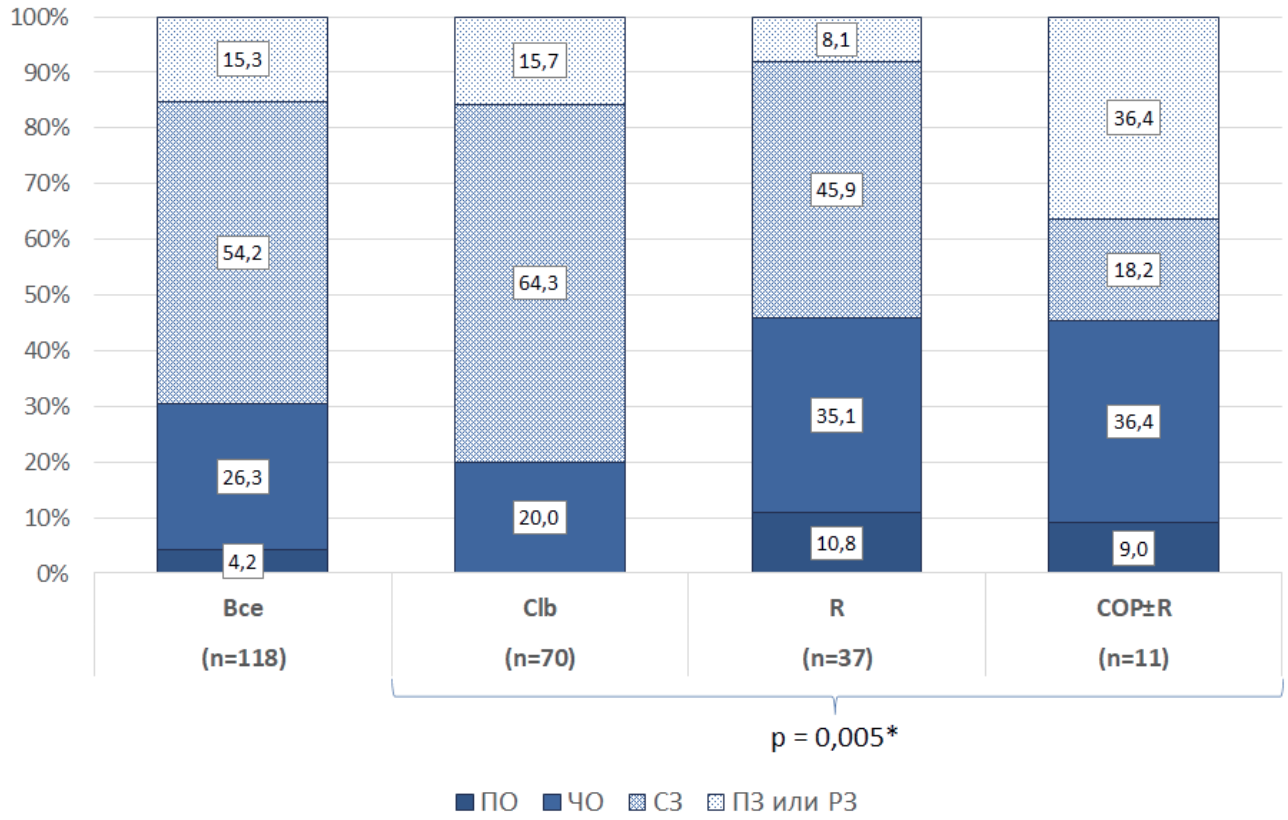
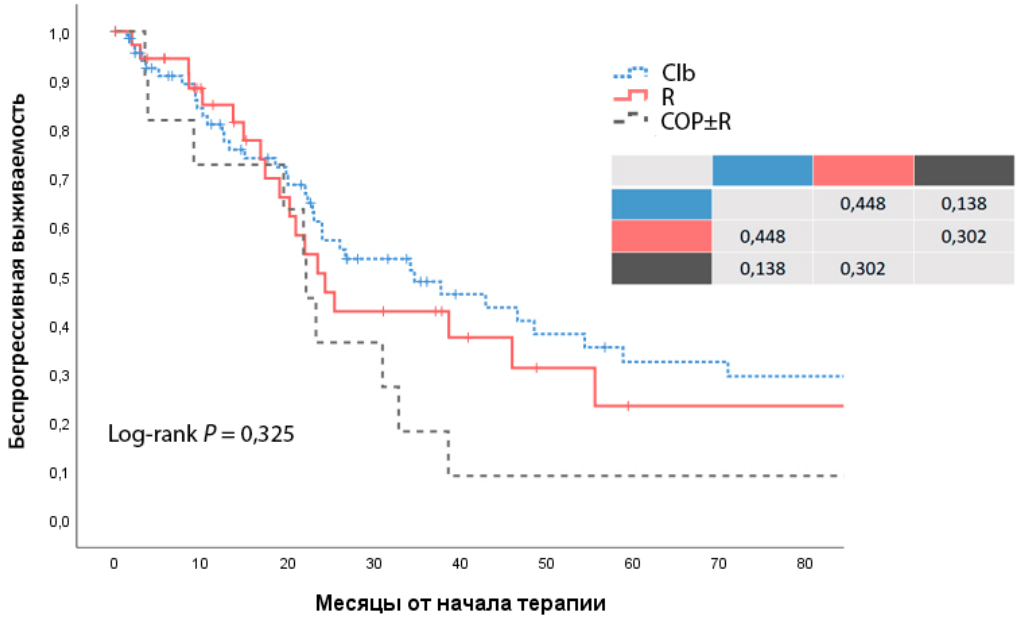


Рисунок 10 — Структура ответа на паллиативные режимы первой линии

Примечание: * — критерий Краскела–Уоллиса; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; РЗ — резистентность заболевания; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

Для всех 118 пациентов ЧОО составила 30,5% (ПО 4,2%, ЧО 26,3%). Неудачи лечения были зарегистрированы в 69,5% случаях (СЗ 54,2%, ПЗ 15,3%). В группе пациентов, получавших хлорамбуцил (n=70, 59,3%) не было задокументировано ПО, а на долю ЧО пришлось 20%. У большинства этих пациентов ответ оценивался как СЗ (64,3%), у 15,7% констатирована резистентность к проводимой терапии. Среди 37 (31,4%) пациентов, получавших монотерапию ритуксимабом, ЧОО составила 45,9% (ПО 10,8%, ЧО 35,1%). Неудачи лечения документированы у 54% (СЗ 45,9%, ПЗ 8,1%). В подгруппе пациентов, получавших режим COP ± R (n = 11, 9,3%), ЧОО составила 45,4% (ПО 9%, ЧО 36,4%). Неудачи лечения были констатированы у оставшихся 54,6% пациентов (СЗ 18,2%, ПЗ 36,4%). В структуре ответа выявлена статистически значимая разница в подгруппах (p = 0,005), что объясняется сравнительно небольшой выборкой пациентов, получавших режим COP ± R.

Для всей популяции пациентов, получавших ПР, медиана БПВ составила 26,0 мес. (95% ДИ 15,8–36,3). Не было выявлено статистически значимой разницы прогноза в подгруппах пациентов в зависимости от варианта проводимой паллиативной терапии, в том числе при попарном сравнении. Медиана БПВ пациентов, получавших хлорамбуцил в монорежиме, составила 34,7 мес. (95% ДИ 15,5–53,8), получавших ритуксимаб — 24,3 мес. (95% ДИ 18,9–29,8), режим COP ± R — 22,1 мес. (95% ДИ 18,1–26,2). Кривые БПВ пациентов, получавших ПР в ЛТ1, отражены на рисунке 11.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
Clb	70	43 (61,4)	27 (38,6)	34,7 (15,5 – 53,8)
R	37	20 (54,1)	17 (45,9)	24,3 (18,9 – 29,8)
COP±R	11	10 (90,9)	1 (9,1)	22,1 (18,1 – 26,2)

Рисунок 11 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов, получивших в первой линии паллиативные режимы

Для всей популяции пациентов, получавших ПР в ЛТ1, медиана ОВ составила 80,9 мес. (95% ДИ 46,8–114,9). Не было выявлено статистически значимой (p = 0,631) разницы прогноза в подгруппах пациентов в зависимости от варианта ПР, в том числе при попарном сравнении. Для пациентов, получавших хлорамбуцил, ритуксимаб и режим COP ± R, медианы ОВ составили 102,2 мес.

(95% ДИ 68,7–135,7), 56,8 мес. (95% ДИ 27,5–86,1) и 60,6 мес. (95% ДИ 0,0–159,2) соответственно.

В однофакторном анализе выполнена оценка значимости влияния ряда клинических факторов на БПВ и ОВ при терапии ПР в ЛТ1 (таблица 9).

Таблица 9 — Значимость влияния клинических факторов на длительность беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов при терапии паллиативными режимами

Фактор	Значение p*	
	БПВ	ОВ
< 65 лет против ≥ 65 лет на начало терапии	0,290	**<0,0001**
Пол	0,208	0,103
Исходная стадия заболевания ≥ II по Rai	**0,049**	**0,058**
Исходная стадия заболевания ≥ III по Rai	**0,063**	**0,0001**
Время от постановки диагноза до начала терапии < 24 мес.	0,147	0,266
Время от постановки диагноза до начала терапии < 12 мес.	0,506	0,139
Время от постановки диагноза до начала терапии < 6 мес.	0,145	0,237
Наличие аутоиммунных цитопенических осложнений	0,118	0,647
Гематологическая токсичность	0,413	0,193
Негематологическая токсичность	0,466	0,123
Достижение полного ответа против частичного ответа	0,962	0,261

Примечание: * — Log-rank тест; БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

В однофакторном анализе потенциальных предикторов БПВ статистическую значимость имел только параметр исходной стадии заболевания (≤ I против ≥ II по Rai): медианы составили 38,7 мес. (95% ДИ 21,0–56,3) против 22,3 мес. (95% ДИ 20,7–24,0) соответственно (p = 0,049). Ввиду наличия всего одного потенциально значимого фактора многофакторный анализ предикторов БПВ в этой группе не проводился.

В однофакторном анализе клинических параметров, потенциально влияющих на ОВ, статистически значимыми оказались возраст на начало терапии

< 65 лет против ≥ 65 лет (p < 0,0001) и исходная стадия ХЛЛ ≤ II против ≥ III по Rai (p = 0,0001). Эти параметры были включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса. Независимое прогностическое значение показали оба параметра. Возраст ≥ 65 лет был ассоциирован с увеличением риска летальности (ОР 3,642; [95% ДИ 2,02–6,55], p < 0,0001) и стадия ≤ II по Rai в дебюте ХЛЛ была ассоциирована с улучшением прогноза ОВ (ОР 0,316; [95% ДИ 0,18–0,56], p < 0,0001).

Таким образом, при анализе эффективности ПР в ЛТ1 не было выявлено преимущества ни одного из режимов как для БПВ, так и для ОВ. Ни один из анализируемых факторов не оказывал значимого независимого влияния на прогноз БПВ. Независимыми факторами значимо улучшающими прогноз ОВ были возраст моложе 65 лет и исходная стадия ХЛЛ ≤ II по Rai.

Из проанализированных вариантов лечения (ИР, НИР, ПР) только для ПР возраст оказался независимым фактором, ассоциированным с увеличением риска летальности.

3.5. Структура ответа и клинический прогноз пациентов в зависимости от интенсивности режима терапии первой линии

Из анализа эффективности нетаргетной терапии в ЛТ1 были исключены пациенты (n = 20), получившие менее 4 циклов полнодозного режима FCR, поскольку такой объем терапии был расценен как неудача лечения. Медиана наблюдения за оставшимися 381 пациентами составила 50,4 мес. (диапазон: 0,2–291,7), медиана возраста на начало ЛТ1 среди этих пациентов составила 64,3 года (диапазон: 23,5–93,0), медиана времени от постановки диагноза до начала первого лечения составила 13,4 мес. (диапазон: 0,1–332,2)

Структура ответа в зависимости от интенсивности режимов первой линии отражена на рисунке 12.

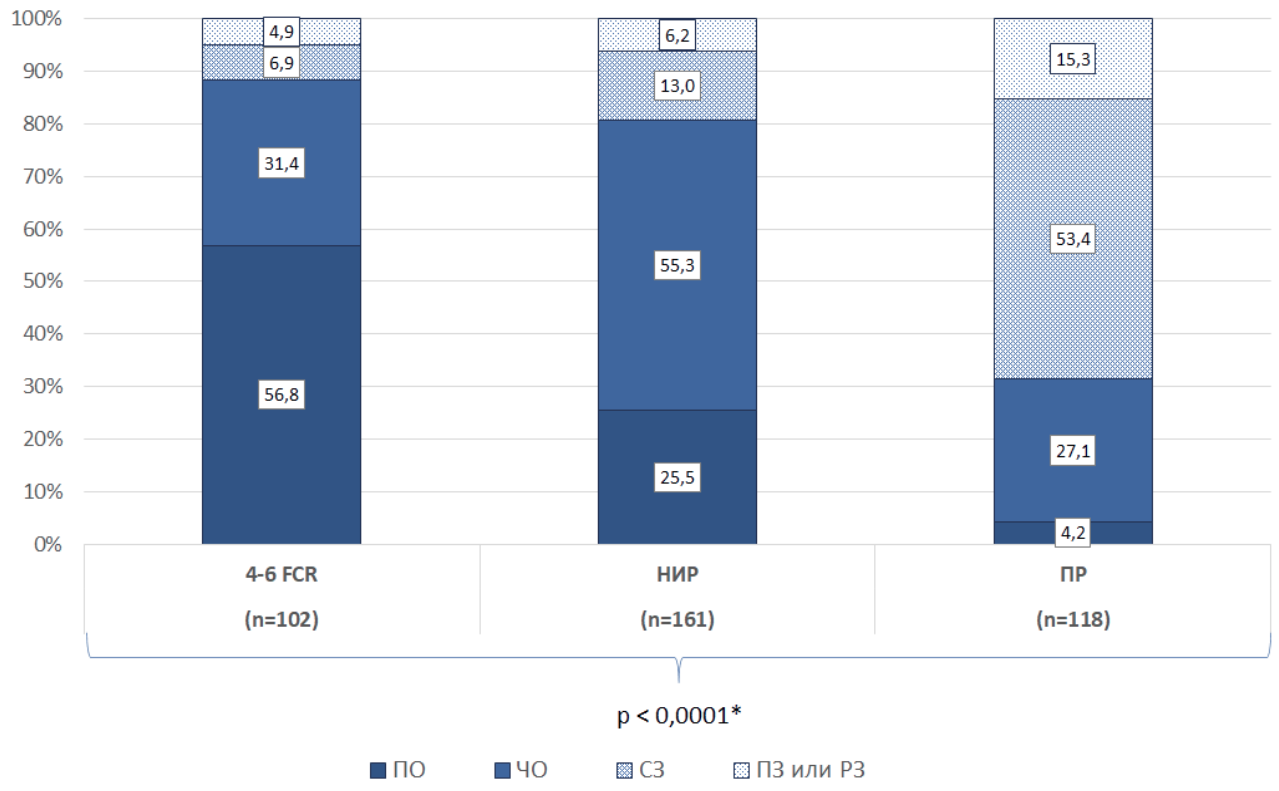


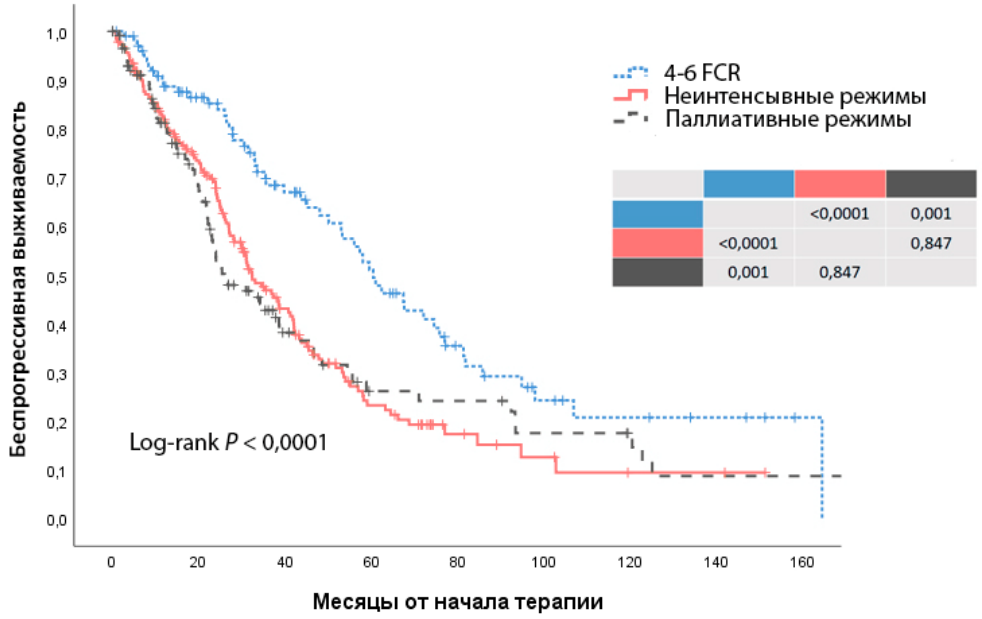
Рисунок 12 — Структура ответа в зависимости от интенсивности режимов первой линии

Примечание: * — критерий Хи-квадрат; НИР — неинтенсивные режимы; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; ПР — паллиативные режимы; РЗ — резистентность заболевания; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

В ходе сравнительного анализа эффективности ЛТ1 по частоте ответа среди групп пациентов, получивших ИР (4–6 циклов FCR; n = 102), НИР (FCR-lite, BR, ChlR, CHOP ± R, FC, F; n = 161) и ПР (хлорамбуцил, ритуксимаб, COP ± R; n = 118), выявлена статистически значимая (p < 0,0001) разница в структуре ответов. В когорте пациентов, получавших ИР, ЧОО достигала 88,2% (ПО 56,8%, ЧО 31,4%), неудачи лечения составили 11,8% (СЗ 6,9%, ПЗ и РЗ 4,9%). В случае назначения НИР ЧОО составляла 80,8% (ПО 25,5%, ЧО 55,3%), на долю неудач лечения приходилось 19,2% (СЗ 13,0%, ПЗ или РЗ 6,2%). Среди пациентов, получавших ПР, ЧОО составила всего 31,3% (ПО 4,2%, ЧО 27,1%), а на долю неудач лечения приходилось 68,7% (СЗ 53,4%, ПЗ или РЗ 15,3%).

При сравнительном исследовании эффективности ЛТ1 в зависимости от интенсивности применяемых в ЛТ1 режимов (рисунок 13) медианы БПВ

пациентов, получавших ИР, НИР и ПР, составили 60,4 мес. (95% ДИ 48,7–72,1), 32,4 мес. (95% ДИ 26,3–38,4) и 26,0 мес. (95% ДИ 16,6–35,4 мес.) соответственно. Медиана БПВ пациентов, получавших ИР, с высокой статистической значимостью отличалась от медиан БПВ пациентов, получивших НИР ($p << 0,001$) и ПР ($p = 0,001$), в то время как среди пациентов, получавших НИР и ПР, не было выявлено значимой разницы БПВ ($p = 0,847$) при попарном сравнении. Четырехлетняя БПВ пациентов, получавших в ЛТ1 ИР, НИР и ПР составила 67,0%, 42,4% и 38,2% соответственно.

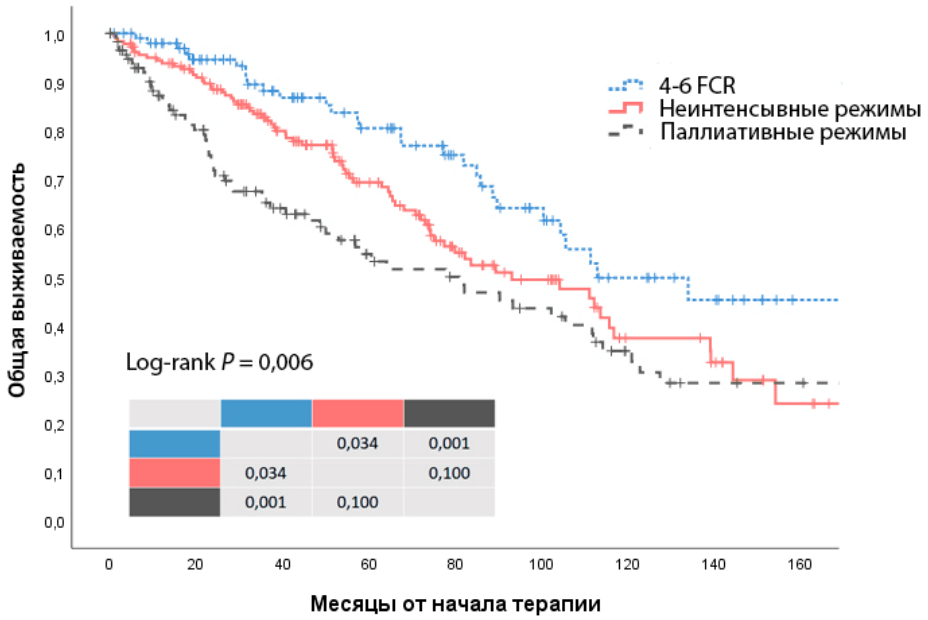


	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
4-6 FCR	102	54 (52,9)	48 (47,1)	60,4 (48,7 – 72,1)
НИР	161	122 (75,8)	39 (24,2)	32,4 (26,3 – 38,4)
ПР	118	73 (61,9)	45 (38,1)	26,0 (16,6 – 35,4)

Рисунок 13 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов в зависимости от интенсивности режимов первой линии

При сравнительном исследовании ОВ (рисунок 14) в зависимости от интенсивности режимов ЛТ1 среди пациентов, получавших ИР, НИР и ПР, медианы составили 112,9 мес. (95% ДИ 83,9–141,9), 93,1 мес. (95% ДИ 65,5–120,7) и 80,9 мес. (95% ДИ 49,3–112,4) соответственно. Статистически значимой

оказалась разница ОВ пациентов, получивших ИР в сравнении с НИР (p = 0,034) и ПР (p = 0,001), и не было выявлено значимой разницы медиан ОВ пациентов, получавших НИР и ПР (p = 0,1) при попарном сравнении. Четырехлетняя ОВ пациентов, получавших в ЛТ1 ИР, НИР и ПР составила 86,8%, 79,3% и 62,9% соответственно.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
4-6 FCR	102	30 (29,4)	72 (70,6)	112,9 (83,9 – 141,9)
НИР	161	75 (46,6)	86 (53,4)	93,1 (65,5 – 120,7)
ПР	118	64 (54,2)	54 (45,8)	80,9 (49,3 – 112,4)

Рисунок 14 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от интенсивности режимов первой линии

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и преимущество режима FCR как по БПВ, так и по ОВ в сравнении со всеми остальными вариантами нетаргетной терапии, проводимой в ЛТ1.

3.6. Анализ влияния клинических и биологических маркеров прогноза на эффективность нетаргетной терапии первой линии хронического лимфолейкоза

В однофакторном анализе выполнена оценка значимости клинических и биологических параметров, потенциально влияющих на БПВ и ОВ пациентов, получавших первую линию терапии ХЛЛ (таблица 10).

Таблица 10 — Значимость влияния клинических и биологических факторов на длительность беспрогрессивной и общей выживаемости в результате терапии первой линии

Фактор	Значение p*	
	БПВ	ОВ
< 65 лет против ≥ 65 лет на начало терапии	0,297[2]	**< 0,0001**
Мужской пол	**0,074[2]**	**0,013**
Исходная стадия заболевания ≤ II по Rai	**0,003**	**0,074**
Время от постановки диагноза до начала терапии < 24 мес.	**0,083**	0,683
Время от постановки диагноза до начала терапии < 12 мес.	**0,057**	0,343
Время от постановки диагноза до начала терапии < 6 мес.	0,222	0,694
Преждевременное завершение лечения	**0,0004**	**0,0002**
4–6 циклов FCR против остальной терапии	**< 0,0001**	**0,006**
Достижение полного ответа против частичного ответа	**< 0,0001**	**0,0002**
Поддерживающая терапия ритуксимабом	**0,001**	**0,003**
Поддерживающая терапия ритуксимабом при достигнутом ответе	**0,006**	**0,005**
Вариант без мутаций генов IGHV	**0,003**	**0,087**
Наличие del11q вне комплексного кариотипа	0,404	0,379
Наличие del17p и/или мутации *TP53* вне комплексного кариотипа	0,821	0,175
Наличие комплексного кариотипа высокого риска	**< 0,0001**	**< 0,0001**

Примечание: * — Log-rank тест; БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

В отношении БПВ среди клинических предикторов потенциальное значение имели как мужской пол (p = 0,074), исходная стадия заболевания ≤ II (p = 0,003), время от постановки диагноза до начала терапии < 12 мес. (p = 0,057),

преждевременное завершение терапии (p = 0,0004), проведение в ЛТ1 4–6 циклов FCR в сравнении с остальными режимами (p < 0,0001), достижение ПО в сравнении с ЧО (p < 0,0001), проведение поддерживающей терапии ритуксимабом при достижении ответа на ЛТ1 (p = 0,006), проведение поддерживающей терапии независимо от достижения ответа на ЛТ1 (p = 0,001, фактор выбран для включения в многофакторный анализ ввиду большей статистической значимости).

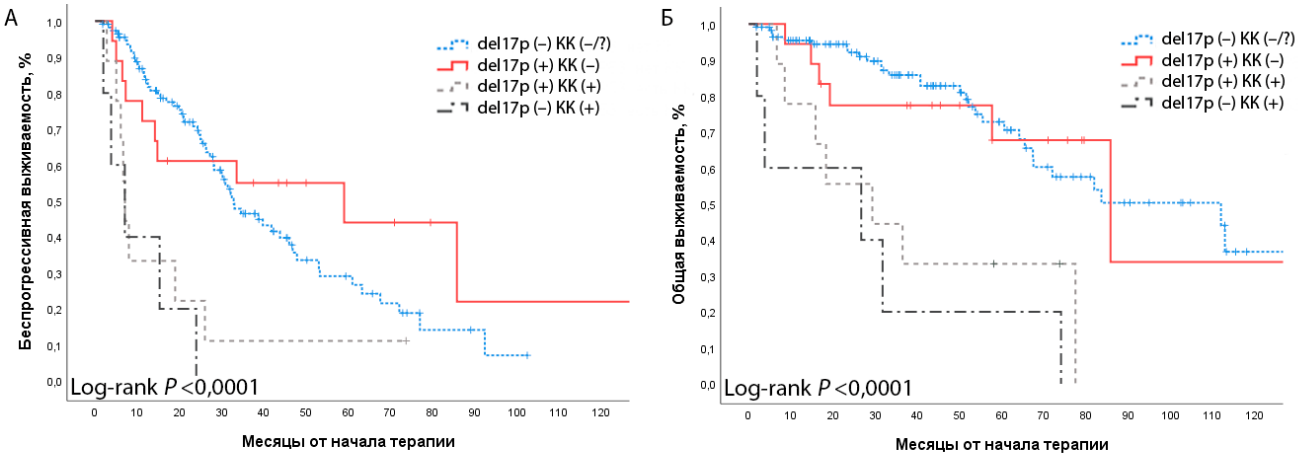
Потенциальное влияние на прогноз ОВ среди клинических факторов оказывали возраст < 65 против ≥ 65 (p < 0,0001), мужской пол (p = 0,013), исходная стадия ≤ II (p = 0,074), преждевременное завершение терапии (p = 0,0002), проведение 4–6 циклов FCR в сравнении с другими вариантами нетаргетного лечения (p = 0,006), достижение ПО в сравнении с ЧО (p = 0,0002), проведение поддерживающей терапии ритуксимабом независимо от достигнутого ответа (p = 0,003, фактор выбран для включения в многофакторную модель) и при достижении ответа на индукционную терапию (p = 0,005).

В зависимости от наличия факторов ЦГ-риска и степени исследования генетического профиля (FISH, n = 145; СЦИ, n = 50) пациенты были разделены на 4 группы. Первую группу составили пациенты (n = 113), у которых не было del17p и КК или статус КК был неизвестен, т.к. не выполнялось СЦИ: del17p (–) КК (–/?). Вторую группу составили пациенты (n = 18) с del17p вне КК: del17p (+) КК (–). Третью группу составили пациенты (n = 9) и с del17p, и с КК: del17p (+) КК (+). Четвертую группу составили пациенты (n = 5) без del17p, но с КК (≥ 5 альтераций): del17p (–) КК (+).

БПВ пациентов с del17p (+) КК (–) не имела значимого (p = 0,338) отличия от БПВ пациентов с del17p (–) КК (–/?): медианы составили 59,0 мес. (95% ДИ 0,0–121,1) и 32,8 мес. (95% ДИ 24,7–41,0) соответственно. При этом имелось значимое отличие прогноза БПВ среди пациентов с del17p (–) КК (–/?) и пациентов с del17p (+) КК (–) в сравнении с группой del17p (+) КК (+) (p = 0,002) и с группой del17p (–) КК (+) (p <0,0001). Прогноз БПВ пациентов с КК был одинаково неблагоприятен независимо от наличия дефектов *TP53*: медианы БПВ составили

всего порядка 7 мес. и не имели статистически значимого отличия (p = 0,488). Кривые БПВ этих пациентов представлены на рисунке 15А.

Наличие КК демонстрировало отрицательное прогностическое значение для ОВ: среди пациентов с del17p (–) КК (–/?) (медиана ОВ 111,9 мес., 95% ДИ 59,5–164,4) и пациентов с del17p (+) КК (–) (медиана ОВ 85,8 мес., 95% ДИ 45,5–126,1) прогноз был значимо (p < 0,0001) лучше в сравнении с пациентами с del17p (–) КК (+) (медиана ОВ 29,3 мес., 95% ДИ 0,0–61,4) и с пациентами del17p (+) КК (+) (медиана ОВ 26,7 мес., 95% ДИ 0,0–75,8). Кривые ОВ этих пациентов представлены на рисунке 15А.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана БПВ (95% ДИ, месяцы)
del17p (–) КК (–/?)	113	63 (55,8)	50 (44,2)	32,8 (24,7 – 41,0)
del17p (+) КК (–)	18	10 (55,6)	8 (44,4)	59,0 (0,0 – 121,1)
del17p (+) КК (+)	9	8 (88,9)	1 (11,1)	7,1 (5,8 – 8,3)
del17p (–) КК (+)	5	5 (100,0)	0 (0,0)	7,0 (0,0 – 14,0)

	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана ОВ (95% ДИ, месяцы)
del17p (–) КК (–/?)	113	30 (26,5)	83 (73,5)	111,9 (59,5 – 164,4)
del17p (+) КК (–)	18	6 (33,3)	12 (66,7)	85,8 (45,5 – 126,1)
del17p (+) КК (+)	9	7 (77,8)	2 (22,2)	29,3 (0,0 – 61,4)
del17p (–) КК (+)	5	5 (100,0)	0 (0,0)	26,7 (0,0 – 75,8)

Рисунок 15 — Беспрогрессивная (А) и общая (Б) выживаемость пациентов, получавших в первой линии нетаргетную терапию, в зависимости от цитогенетического риска

Среди биологических предикторов в однофакторном анализе значимое влияние на БПВ показали вариант ХЛЛ с IGHV-UM (p = 0,003) и КК высокого риска (p < 0,0001). Наличие del11q и del17p вне КК не имели значимого влияния на прогноз БПВ. Потенциальное прогностическое значение в отношении ОВ имели IGHV-UM (p = 0,087) и наличие КК высокого риска (p < 0,0001). Клинические и

биологические факторы со значимостью p < 0,1 были включены в многофакторные анализы пропорциональных рисков прогрессирования и смерти после первой линии терапии ХЛЛ (таблица 11).

Таблица 11 — Многофакторный анализ предикторов беспрогрессивной и общей выживаемости в результате терапии первой линии

Фактор (% доступных данных)	БПВ ОР (95% ДИ)	P	ОВ ОР (95% ДИ)	P
Возраст на начало терапии (100)				
< 65	1		1	
≥ 65	0,735 (0,51–1,06)	0,10	1,22 (0,76–1,95)	0,417
Пол (100)				
женский	1		1	
мужской	1,28 (0,89–1,83)	0,18	1,96 (1,20–3,21)	**0,007**
Стадия по Rai (100)				
0–II	1		1	
III–IV	1,52 (1,02–2,26)	**0,039**	1,43 (0,82–2,49)	0,206
Время до начала терапии (100)				
≥ 12 месяцев	1		1	
< 12 месяцев	1,50 (1,05–2,14)	**0,026**	1,08 (0,68–1,70)	0,756
Статус генов IGHV (17,5)				
IGHV-M	1		1	
IGHV-UM	3,02 (1,43–6,36)	**0,004**	5,11 (0,64–40,54)	0,123
Генетические параметры				
FISH (36,2)				
Нет del17p	1		1	
Есть del17p	1,06 (0,63–1,80)	0,821	1,55 (0,82–2,94)	0,178
Стандартное кариотипирование (12,4)				
Нет КК / КК низкого риска	1		1	
КК высокого риска	3,88 (2,13–7,09)	**<0,001**	4,54 (2,33–8,86)	**<0,001**
Вариант терапии (100)				
4–6 FCR	1		1	
FCR-lite	1,55 (0,84–2,88)	0,162	1,80 (0,87–3,71)	0,111
BR	1,60 (1,07–2,38)	0,021	1,63 (0,95–2,83)	0,079

Продолжение таблицы 11

Фактор (% доступных данных)	БПВ ОР (95% ДИ)	P	ОВ ОР (95% ДИ)	P
CHOP±R	3,20 (1,85–5,53)	<0,001	1,39 (0,68–2,86)	0,371
Хлорамбуцил	1,54 (1,02–2,31)	0,040	1,76 (1,08–2,89)	0,024
Ритуксимаб	2,11 (1,24–3,56)	0,006	3,02 (1,63–5,57)	<0,001
Неинтенсивные режимы	1,93 (1,34–2,69)	**<0,001**	1,53 (0,99–2,36)	0,055
Паллиативные режимы	1,75 (1,22–2,50)	**0,002**	2,01 (1,29–3,12)	**0,002**
Объем терапии (100)				
Завершен	1		1	
Не завершен	1,36 (0,92–2,01)	0,122	2,25 (1,38–3,64)	**0,001**
Общий ответ на терапию (67,6)				
Полный ответ	1		1	
Частичный ответ	2,93 (1,95–4,41)	**<0,001**	2,01 (1,23–3,30)	**0,005**
Поддерживающая терапия R (100)				
Не проводилась	1		1	
Проводилась	0,44 (0,24–0,78)	**0,005**	0,26 (0,09–0,74)	**0,011**

Примечание: БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ДИ — доверительный интервал; КК — комплексный кариотип; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Из клинических факторов независимое отрицательное прогностическое значение продемонстрировали исходная стадия ХЛЛ ≥ III по Rai (ОР 1,52; [95% ДИ 1,02–2,26], p = 0,039) и время до начала ЛТ1 < 12 мес. (ОР 1,5; [95% ДИ 1,05–2,14], p = 0,026).

Среди вариантов проводимой нетаргетной терапии в ЛТ1 все опции, кроме режима FCR-lite, ухудшали БПВ в сравнении с проведением 4–6 циклов FCR. Проведение НИР было с высокой статистической значимостью ассоциировано с ухудшением БПВ (ОР 1,93; [95% ДИ 1,34–2,69], p < 0,001). Проведение паллиативной терапии в ЛТ1 также статистически значимо было ассоциировано с увеличением риска прогрессирования ХЛЛ (ОР; 1,75 [95% ДИ 1,22–2,50], p = 0,002). Достижение лишь ЧО в сравнении с ПО значимо ухудшало БПВ (ОР 2,93; [95% ДИ 1,95–4,41], p < 0,001). Только проведение поддерживающей терапии

ритуксимабом стало единственным фактором, ассоциированным с уменьшением риска прогрессирования ХЛЛ (ОР 0,44; [95% ДИ 0,24–0,78], p = 0,005).

Из биологических факторов, ассоциированных с ухудшением БПВ, независимую значимость в ходе многофакторного регрессионного анализа показали вариант ХЛЛ с IGHV-UM (ОР 3,02; [95% ДИ 1,43–6,36], p = 0,004) и наличие КК высокого риска (ОР 3,88; [95% ДИ 2,13–7,09], p < 0,001).

При многофакторном анализе пропорциональных рисков летального исхода после ЛТ1 из клинических факторов только мужской пол был ассоциирован с увеличением риска смерти (ОР 1,96; [95% ДИ 1,20–3,21], p = 0,007). Проведение НИР в ЛТ1, показавшее значимое отрицательное влияние на БПВ, не достигло независимой статистической значимости по влиянию на ОВ, а проведение ПР, также как и для БПВ, было значимо ассоциировано с ухудшением ОВ (ОР 2,01 [95% ДИ 1,29–3,12], p = 0,002). С увеличением риска летальности были ассоциированы невыполнение запланированного объема ЛТ1 (ОР 2,25 [95% ДИ 1,38–3,64], p = 0,001) и достижение лишь ЧО в сравнении с ПО (ОР 2,01 [95% ДИ 1,23–3,30], p = 0,005). Проведение поддерживающей терапии ритуксимабом значимо снижало риск летальности (ОР 0,26; [95% ДИ 0,09–0,74], p = 0,011) после ЛТ1.

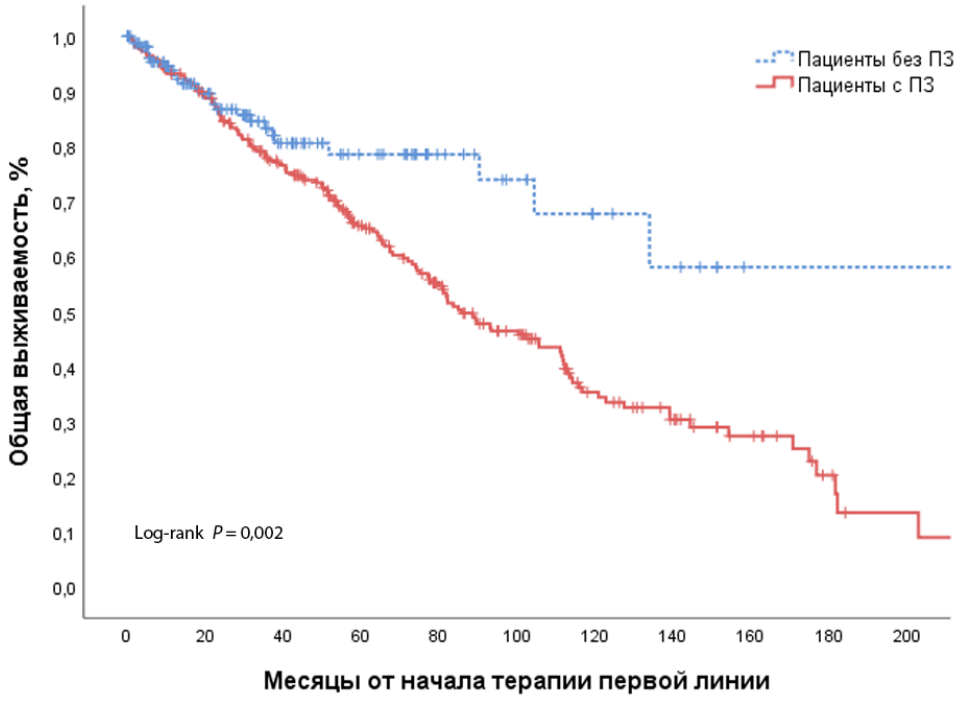
Среди биологических факторов наличие варианта IGHV-UM в многофакторном анализе утратило статистически значимое влияние на ОВ. Единственной биологической характеристикой, независимо от других факторов ассоциированной с повышением риска летальности, был КК высокого риска (ОР 4,54; [95% ДИ 2,33–8,86], p < 0,001).

Изложенный выше анализ показывает, что независимыми факторами, ассоциированным с ухудшением БПВ после ЛТ1, стали цитопенические стадии в дебюте ХЛЛ, время от постановки диагноза до начала терапии менее 1 года, любые варианты нетаргетной терапии, кроме 4–6 циклов FCR, ХЛЛ с вариантом IGHV-UM и наличие КК высокого риска. Среди значимых независимых факторов, повышающих риск летального исхода после ЛТ1, были мужской пол и невыполнение исходно запланированного объема лечения.

ГЛАВА 4.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

4.1. Выживаемость пациентов после прогрессирования хронического лимфолейкоза в результате первой линии терапии

Медиана ОВ 409 пациентов, получавших лекарственное лечение ХЛЛ в ЛТ1, составила 104,4 мес. (95% ДИ 88,3–120,4). Менее половины пациентов (n = 160, 39,1%) не имели ПЗ после ЛТ1. Медиана их ОВ не была достигнута за период наблюдения с медианой 45,5 месяцев. Кривые выживаемости пациентов с ПЗ и без ПЗ представлены на рисунке 16.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
Без прогрессирования	160	26 (16,2)	134 (83,8)	Не достигнута
С прогрессированием	249	142 (57,0)	107 (43,0)	85,8 (68,1 – 103,5)
Все	409	168 (41,1)	241 (58,9)	104,4 (88,3 – 120,4)

Рисунок 16 — Общая выживаемость пациентов, получивших терапию первой линии в зависимости от наличия и отсутствия прогрессирования ХЛЛ

Примечание: ПЗ — прогрессирование заболевания.

Среди пациентов без ПЗ у 130 (81,3%) был достигнут ответ на первичную терапию, из них 34% получали в ЛТ1 ИР и еще 5% — ТА. У 30 (18,8%) из 160 пациентов без ПЗ был известен статус IGHV, и только у 11 (36,7%) из обследованных пациентов был вариант IGHV-M. У 67 (41,9%) был по крайней мере частично известен генетический профиль, при этом факторы ЦГ-риска (альтерации *TP53* и/или КК) имелись лишь у 12 (17,9%) из обследованных пациентов (9 случаев дефектов *TP53* вне КК и 3 случая КК высокого риска). Трое (2 с КК, 1 с del17p вне КК) из этих пациентов с ЛТ1 получали ТА. Оставшаяся 1 пациентка с КК высокого риска после достижения ЧО на терапию шестью циклами BR получала поддерживающую терапию ритуксимабом. Остальные 8 пациентов с альтерациями *TP53* в 4 случаях получили 4-6 циклов FCR, в 3 случаях 6 циклов BR и в 1 случае 6 циклов ChlR.

У 249 (60,9%) пациентов после ЛТ1 задокументировано ПЗ. Медиана времени до прогрессирования этих пациентов составила 25,4 мес. (диапазон: 0,8–281,5). Медиана их ОВ составила 85,8 мес. (95% ДИ 68,1–103,5) и значимо ($p = 0,002$) отличалась от медианы ОВ пациентов без ПЗ (рисунок 16). Медиана ОВ после прогрессирования составила 53,5 мес. (95% ДИ: 43,1–63,8).

С учетом ограниченных и неоднозначных литературных данных относительно прогностического значения сроков ПЗ при ХЛЛ [280, 22], проведен анализ выживаемости пациентов в зависимости от времени до ПЗ. Не было выявлено статистически значимой разницы ($p = 0,17$) медиан ОВ пациентов при времени от начала ЛТ1 до ПЗ < 36 мес. в сравнении с ОВ пациентов, у которых ПЗ наступила в сроки ≥ 36 мес.: медианы составили 48,4 мес. (95% ДИ 37,6–59,1) и 73,6 мес. (95% ДИ 47,5–99,8) соответственно. Однако при анализе с границей сроков раннего и позднего прогрессирования 24 месяца от начала ЛТ1 имелась статистически значимая ($p = 0,049$) разница: при ПЗ до 24 мес. медиана ОВ составила 41,2 мес. (95% ДИ: 30,0–52,5), а при ПЗ позднее 24 мес. — 72,4 мес. (95% ДИ 49,5–95,2).

Исходя из проведенного анализа в данном исследовании в качестве неблагоприятного прогностического фактора выделен срок ПЗ < 24 мес. от начала

ЛТ1. Сто четырнадцать (27,9%) из 249 пациентов с ПЗ утратили ответ на ЛТ1 в сроки < 24 мес. от ее начала и 135 (33,0%) — в скрои ≥ 24 мес. Таким образом на случаи раннего ПЗ пришлось порядка половины (45,8%) всех случаев утраты ответа на первичную терапию. Статус 409 пациентов относительно утраты ответа на ЛТ1, раннего и позднего ПЗ отражен на рисунке 17.

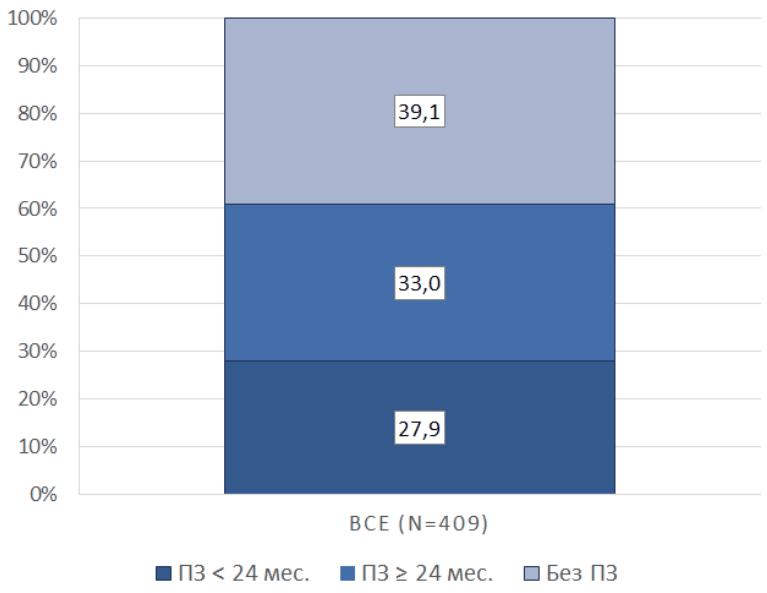


Рисунок 17 — Частота и сроки рецидивов после первой линии терапии

Примечание: ПЗ — прогрессирование заболевания.

Длительность удержания ответа на изначальную терапию коррелировала с ее интенсивностью и, в свою очередь, эффективностью. Так, на долю ИР ЛТ1 как для пациентов с поздним ПЗ, так и для пациентов без ПЗ пришлось порядка 34%. В то время как на долю ИР в ЛТ1 при раннем ПЗ пришлось всего 19%. Среди пациентов с поздним ПЗ в ЛТ1 реже назначались ПР, однако для пациентов без ПЗ частота назначения ПР приближалась к их частоте назначения у пациентов с ранним ПЗ: 28 и 34% соответственно. Это может свидетельствовать в пользу гетерогенности биологических характеристик ХЛЛ среди этих подгрупп пациентов. Выявлена сильная двусторонняя корреляция на уровне 0,01 (коэффициент корреляции Пирсона 0,326) между наличием ЦГ-риска и ранним ПЗ (p = 0,002).

4.2. Структура ответа и клинический прогноз пациентов в зависимости от варианта терапии второй линии

Медиана наблюдения за 180 пациентами (исходные характеристики представлены в таблице 5) от начала ЛТ2 составила 35,4 мес. (диапазон: 0,8–174,9), медиана возраста на начало ЛТ2 — 65 лет (диапазон: 24–89), медиана БПВ после режимов ЛТ1 — 25,4 мес. (диапазон: 0,8–281,5), медиана времени от последнего введения препарата режима ЛТ1 до начала ЛТ2 — 19,6 мес. (диапазон: 0,2–168,8). Варианты режимов ЛТ2 и частота их назначения представлены на рисунке 18.

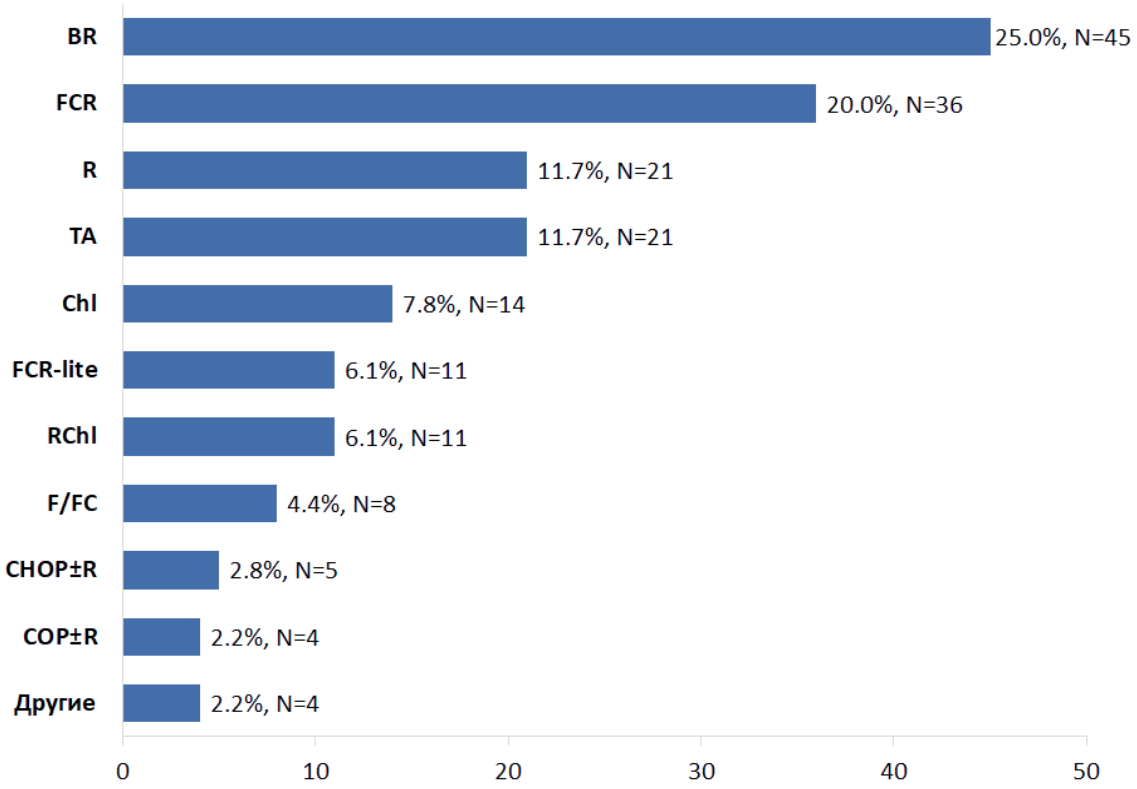


Рисунок 18 — Частота и варианты назначения режимов второй линии терапии хронического лимфолейкоза

Наиболее часто назначаемыми в ЛТ2 режимами оставались иммунохимиотерапевтические. С частотой ≥ 20% назначались только режимы BR (n = 45, 25%) и FCR (n = 36, 20%). Всего на долю СР приходилось 66,7% (n = 120),

на долю ПР — 21,7% (n = 39), на долю ТА — 11,7% (n = 21). Среди ТА в ЛТ2 назначались ибрутиниб (n = 17), акалабрутиниб (n = 3) и венетоклакс (n = 1).

Структура ответа (рисунок 19) значимо отличалась в зависимости от варианта ЛТ2 (p < 0,0001). Наибольшая ЧОО (81,0%) была при терапии ТА, в то время как на долю неудач лечения приходилось всего 19,0%. При проведении СР на долю общих ответов приходилось 60,8% и на долю неудач лечения 39,2%. При проведении ПР ЧОО составила всего 23,0%, а неудачи лечения были в 77,0%.

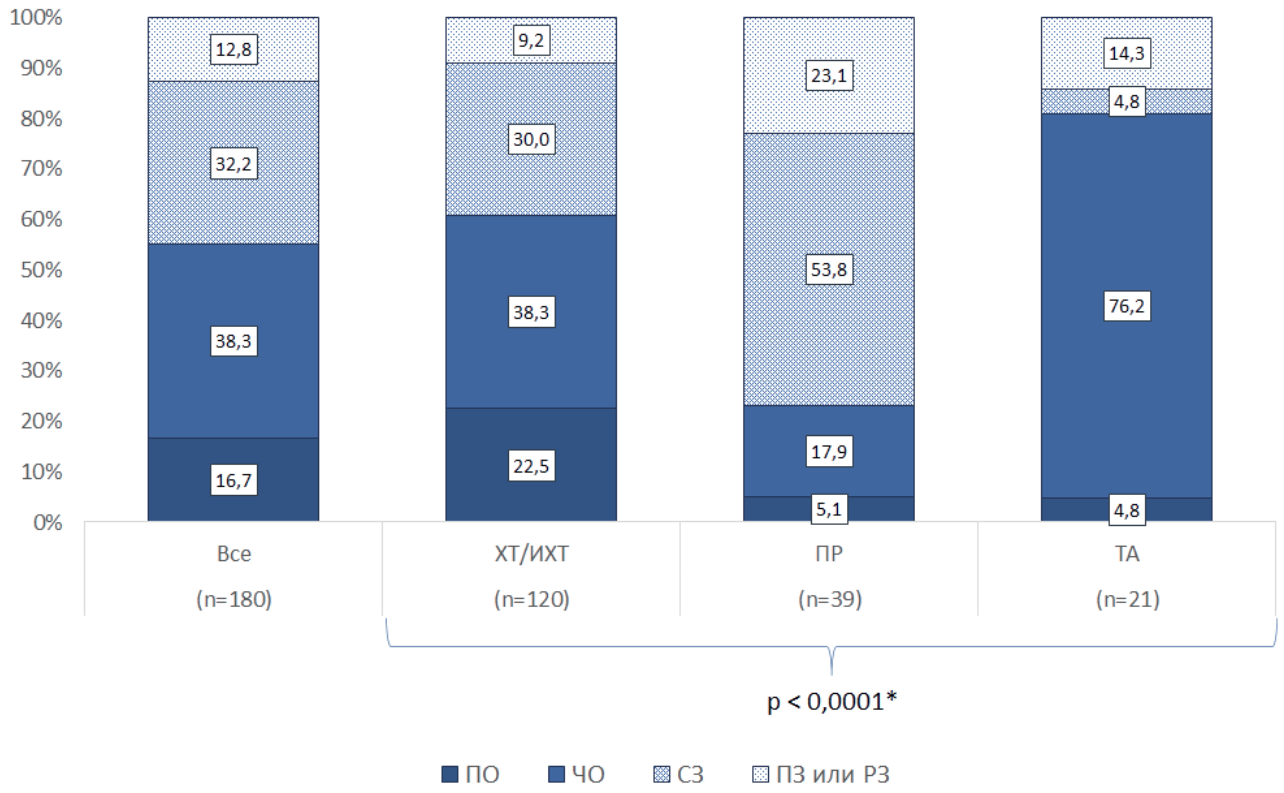


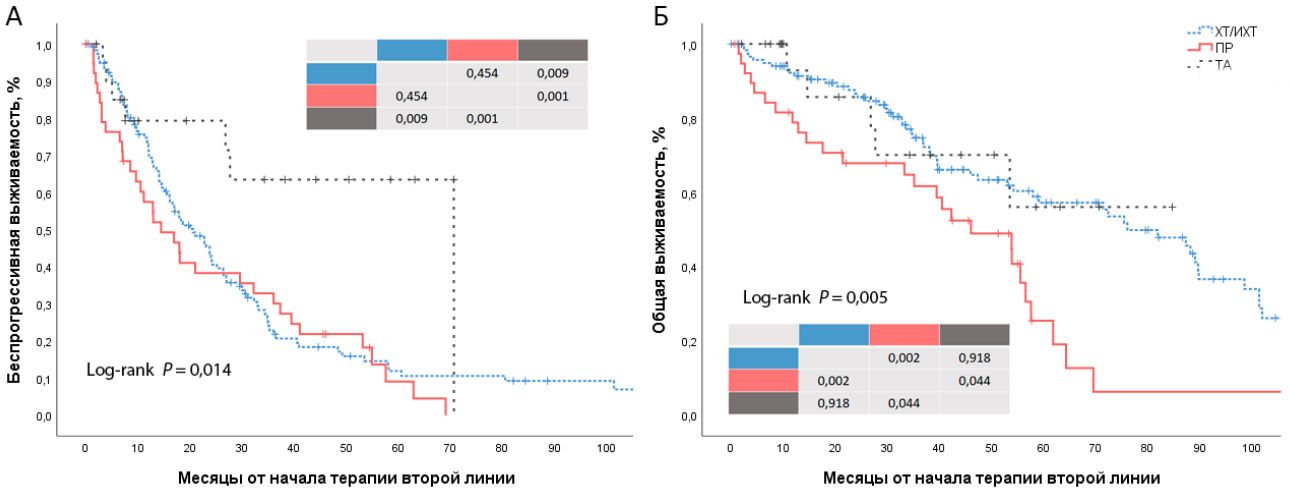
Рисунок 19 — Структура ответа на варианты режимов второй линии терапии

Примечание: * — критерий Краскела–Уоллиса; ПР — паллиативные режимы; ТА — таргетные агенты; ХТ/ИХТ — химиотерапия или иммунохимиотерапия.

При анализе БПВ (рисунок 20А) наилучший прогноз был среди пациентов, получавших ТА. Их медиана БПВ составила 70,7 мес., в то время как среди пациентов, получавших СР, — 20,5 мес. (95% ДИ 15,4–25,7), а среди пациентов, получавших ПР, — всего 14,4 мес. (95% ДИ 6,4–22,5). Имелись статистически значимые отличия при попарном сравнении медиан БПВ пациентов, получавших

ТА и СР (p = 0,009), а также ТА и ПР (p = 0,001). При этом значимой разницы БПВ пациентов, получавших СР и ПР не было (p = 0,454).

При анализе ОВ (рисунок 20Б) статистически значимой была разница медиан ОВ пациентов, получавших СР и ПР (p = 0,002), а также ТА и ПР (p = 0,044). Медиана ОВ пациентов, получавших терапию ТА, не была достигнута, а пациентов, получавших СР, составила 76,1 мес., однако статистически значимой разницы в прогнозе этих групп пациентов не было (p = 0,918).



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
ХТ/ИХТ	120	97 (47,5)	23 (19,2)	20,5 (15,4 – 25,7)
ПР	39	34 (66,7)	5 (12,8)	14,4 (6,4 – 22,5)
ТА	21	7 (23,8)	14 (66,7)	70,7
Все	180	138 (48,9)	42 (23,3)	21,0 (15,8 – 26,2)

	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
ХТ/ИХТ	120	57 (47,5)	63 (52,5)	76,1 (59,9 – 92,3)
ПР	39	26 (66,7)	13 (33,3)	46,1 (24,9 – 67,2)
ТА	21	5 (23,8)	16 (76,2)	Не достигнута
Все	180	88 (48,9)	92 (51,1)	61,8 (47,1 – 76,5)

Рисунок 20 — Беспрогрессивная (А) и общая (Б) выживаемость пациентов в зависимости от варианта терапии второй линии

Примечание: ПР — паллиативные режимы; ТА — таргетные агенты; ХТ/ИХТ — химиотерапия, иммунохимиотерапия.

4.3. Клинические и биологические факторы, влияющие на эффективность терапии первого прогрессирования хронического лимфолейкоза

Среди исследуемых факторов, потенциально влияющих на БПВ, в рамках однофакторного анализа выявлена прогностическая значимость цитопенических стадий в дебюте ХЛЛ (p = 0,064), наличия del17p вне КК (p = 0,018), наличия КК

высокого риска (p = 0,001) и проведения любой нТТ в сравнении с терапией ТА (p = 0,005).

Среди факторов, показавших значимое влияние на ОВ в однофакторном анализе, были возраст ≥ 65 лет (p = 0,035), наличие del17p вне КК (p = 0,09) и наличие КК высокого риска (p = 0,03). Значимость анализируемых клинических и биологических прогностических факторов для БПВ и ОВ отражена в таблице 12.

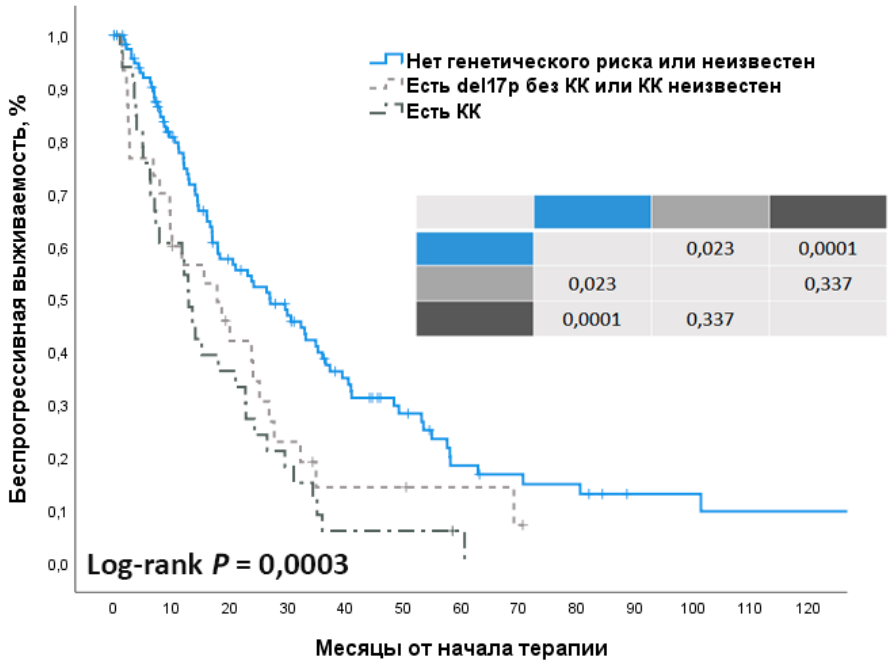
Таблица 12 — Значимость влияния клинических и биологических факторов на длительность беспрогрессивной и общей выживаемости в результате нетаргетной терапии во второй линии

Фактор	Значение p*	
	БПВ	ОВ
< 65 лет против ≥ 65 лет на начало терапии	0,760	**0,035**
Мужской пол	0,229	0,353
Исходная стадия заболевания ≤ II по Rai против ≥ III	**0,064**	0,169
ПО против ЧО на ЛТ1	0,340	0,732
Время до прогрессирования <24 мес.	0,939	0,757
Del11q	0,544	0,481
Del17p вне КК или статус КК неизвестен	**0,023**	**0,022**
КК высокого риска	**0,0001**	**0,006**
Назначение ТА в ЛТ2	**0,005**	0,525

Примечание: * — Log-rank тест; БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ИР — интенсивные режимы; КК — комплексный кариотип; ЛТ1 — линия терапии 1; НИР — неинтенсивные режимы; ОВ — общая выживаемость; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; FCR — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб

В зависимости от наличия факторов ЦГ-риска и степени исследования генетического профиля (FISH, n = 132; СЦИ, n = 68) вся когорта пациентов, получавших лекарственную терапию по поводу первого прогрессирования ХЛЛ, была разделена на три группы. Первую группу составили пациенты (n = 117), у которых не было del17p и КК или статус КК был неизвестен, т.к. не выполнялось СЦИ: del17p (–) КК (–/?). Вторую подгруппу составили пациенты (n = 30) с

наличием del17p вне КК или статус КК был неизвестен: del17p (+) КК (–/?). Третью подгруппу составили пациенты (n = 33), у которых был выявлен КК высокого риска — КК (+). Кривые БПВ этих пациентов представлены на рисунке 21.



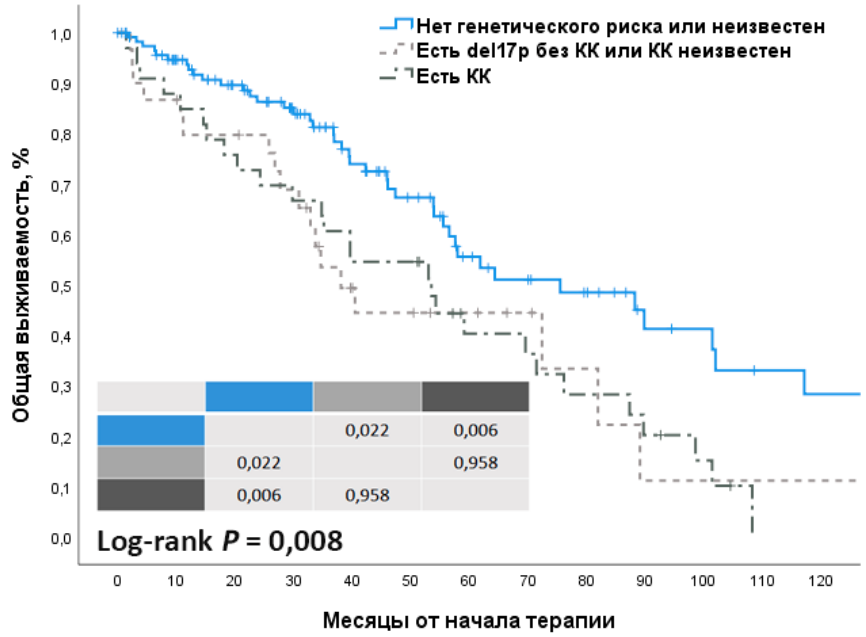
	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	медиана (95% ДИ, месяцы)
Нет генетического риска или неизвестен	117	81 (69,2)	36 (30,8)	27,0 (16,8 – 37,2)
Del17p без КК илиКК неизвестен	30	25 (83,3)	5 (16,7)	17,8 (7,4 – 28,2)
Есть КК	33	32 (97,0)	1 (3,0)	12,9 (10,4 – 15,5)
Все	180	138 (76,7)	42 (23,3)	21,0 (15,8 – 26,2)

Рисунок 21 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов, получавших вторую линию терапии, в зависимости от генетического риска

Примечание: КК — комплексный кариотип.

Медиана БПВ пациентов с del17p (–) КК (–/?) составила 27 мес. (95% ДИ 16,8–37,2) и была значимо лучше, как в сравнении с пациентами с del17p (+) КК (–/?) (медиана БПВ 17,8 мес. [95% ДИ 7,4–28,2], p = 0,023), так и в сравнении с пациентами с КК (+) (12,9 мес. [95% ДИ 10,4–15,5], p = 0,0001). При этом разницы БПВ среди пациентов с группы del17p (+) КК (–/?) и группы КК (+) не было (p = 0,337).

Среди аналогичных групп пациентов проанализирован прогноз ОВ в зависимости от параметров ЦГ-риска. Кривые их ОВ представлены на рисунке 22.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
Нет генетического риска или неизвестен	117	43 (36,8)	74 (63,2)	75,5 (38,0 – 113,0)
Del17p без КК илиКК неизвестен	30	18 (60,0)	12 (40,0)	38,1 (28,3 – 47,8)
Есть КК	33	27 (81,8)	6 (18,2)	53,5 (33,2 – 73,8)
Все	180	88 (48,9)	92 (51,1)	61,8 (47,1 – 76,5)

Рисунок 22 — Общая выживаемость пациентов, получавших вторую линию терапии, в зависимости от генетического риска

Примечание: КК — комплексный кариотип.

Медиана ОВ пациентов с del17p (–) КК (–/?) составила 75,5 мес. (95% ДИ 38,0–113,0) и была значимо лучше в сравнении с пациентами группы del17p (+) КК (–/?) (медиана ОВ 38,1 мес. [95% ДИ 28,3–47,8], p = 0,022) и группы КК (+) (медиана ОВ 53,5 мес. [95% ДИ 33,2–73,8], p = 0,006). При этом, как и в прогнозе БПВ, разницы среди пациентов с ЦГ-риском в прогнозе ОВ не было (p = 0,958).

Предикторы прогноза БПВ и ОВ, показавшие в однофакторном анализе статистическую значимость p < 0,1, были включены в многофакторный анализ

пропорциональных рисков прогрессирования и летальности после ЛТ2 (таблица 13).

Таблица 13 — Многофакторный анализ предикторов беспрогрессивной и общей выживаемости в результате терапии второй линии

Клинический фактор	**БПВ ОР (95% ДИ)**	*P*	**ОВ ОР (95% ДИ)**	*P*
Возраст на начало ЛТ2 ≥ 65 лет			1,98 (1,26–3,10)	**0,003**
III–IV стадия по Rai в дебюте	1,71 (1,14–2,57)	**0,01**	–	–
Del17p вне КК или статус КК неизвестен	2,53 (1,55–4,13)	**<0,001**	2,53 (1,41–4,53)	**0,002**
КК высокого риска	2,31 (1,46–3,67)	**<0,001**	2,45 (1,45–4,14)	**0,001**
Таргетный агент в ЛТ2	0,24 (0,10–0,54)	**0,001**	–	–

Примечание: БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ДИ — доверительный интервал; КК — комплексный кариотип; ЛТ1 — линия терапии 1; ЛТ2 — линия терапии 2; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Значимыми независимыми факторами, ассоциированными с ухудшением БПВ, были III и IV ст. по Rai в дебюте ХЛЛ (ОР 1,24; [95% ДИ 0,86–1,77], p = 0,01), наличие del17p вне КК или при неизвестном статусе КК (ОР 2,53; [95% ДИ 1,55–4,13], p < 0,001) и наличие КК высокого риска (ОР 2,31; [95% ДИ 1,46–3,67], p < 0,001). Независимым фактором, ассоциированным со снижением риска прогрессирования, было назначение в ЛТ2 терапии ТА (ОР 0,24; [95% ДИ 0,10–0,54], p = 0,001).

Независимое значение, ассоциированное с ухудшением ОВ после ЛТ2, показали возраст ≥ 65 лет (ОР 1,98; [95% ДИ 1,126–3,10], p = 0,003), наличие del17p вне КК или при неизвестном статусе КК (ОР 2,53; [95% ДИ 1,41–4,53], p = 0,002) и наличие КК высокого риска (ОР 2,45; [95% ДИ 1,45–4,14], p = 0,001)

Резюмируя проведенный анализ, стоит подчеркнуть, что наилучшую эффективность в ЛТ2 по ЧОО, БПВ и ОВ продемонстрировали режимы на основе ТА, и назначение их в качестве терапии первого прогрессирования ХЛЛ показало

независимую значимость, ассоциированную со снижением риска дальнейшего прогрессирования ХЛЛ. Независимым фактором, ассоциированными с ухудшением БПВ, было наличие III и IV стадий в дебюте заболевания, а независимым фактором, значимо ухудшающим прогноз ОВ, был возраст ≥ 65 лет. Наличие ЦГ-риска (наличие del17p вне КК и КК высокого риска) показало значимое независимое отрицательное влияние и на БПВ, и на ОВ.

ГЛАВА 5.
ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

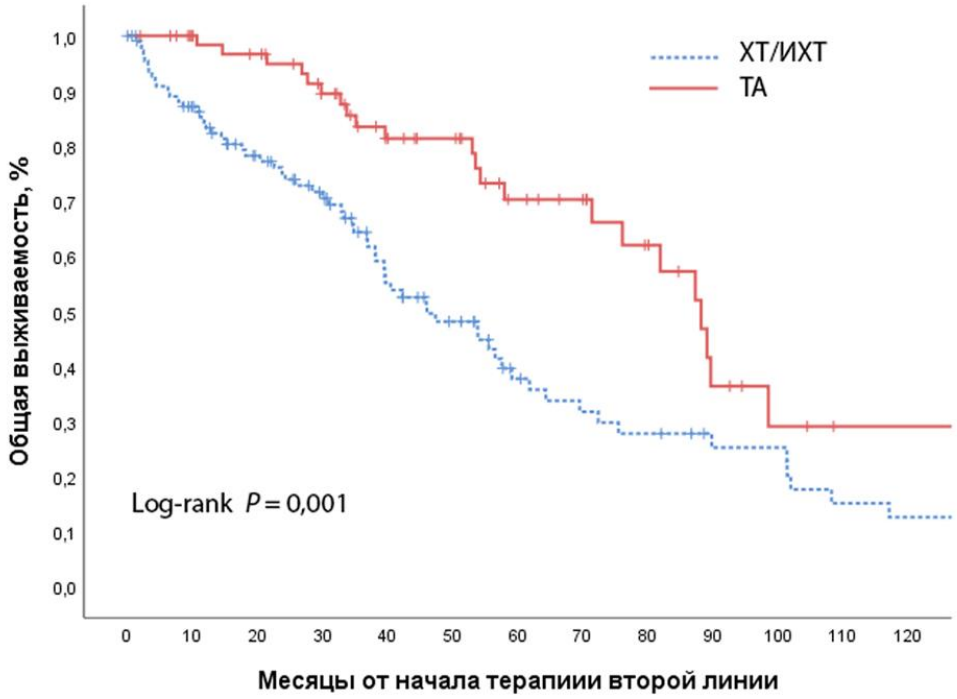
5.1. Общая выживаемость пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза

Медиана наблюдения за пациентами с рецидивами ХЛЛ, получавшими 2 и более линии терапии, составила 36,1 мес. (диапазон: 0,1–183,6). На момент анализа данных 85 (47%) пациентов оставались живы, 95 (53%) умерли. Исходные характеристики 180 пациентов в зависимости от дальнейшей терапии представлены в таблице 6.

Для 113 (63%) пациентов, получавших на всех этапах лечения только нТТ, медиана наблюдения составила 32,9 мес. (диапазон: 0,1–183,6), медиана возраста на начало ЛТ2 — 66 лет (диапазон: 30–89 лет). На момент анализа данных 46 (41%) пациентов этой группы оставались живы, 67 (59%) умерли.

Для 67 (37%) пациентов, получавших на любом этапе лечения после первого рецидива заболевания ТА, медиана наблюдения составила 44,5 мес. (диапазон: 2,0–134,7), медиана наблюдения от начала приема ТА — 20,5 мес. (диапазон: 0,7–84,7 мес.), медиана возраста пациентов к началу приема ТА — 65 лет (диапазон: 27–82 года), медиана числа предшествующих линий терапии до начала таргетной терапии — 3 (диапазон: 1–9). На момент анализа данных 39 (58%) пациентов этой группы оставались живы, 28 (42%) умерли.

Медиана ОВ всех 180 пациентов, получавших лечение по поводу рецидива ХЛЛ составила 61,8 мес. (95% ДИ 47,1–76,5). Медиана ОВ пациентов, получавших только нТТ составила 46,0 мес. (95% ДИ 31,3–60,8), а медиана ОВ пациентов, получавших после рецидива на любом этапе лечения ТА, значимо отличалась ($p = 0,001$) и составила 88,2 мес. (95% ДИ 79,3–97,0) Кривые ОВ этих пациентов представлены на рисунке 23.



	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
Химиотерапия/иммунохимиотерапия	113	66 (58,4)	47 (41,6)	46,0 (31,3 – 60,8)
Таргетные агенты	67	22 (32,8)	45 (67,2)	88,2 (79,3 – 97,0)
Все	180	88 (48,9)	92 (51,1)	61,8 (47,1 – 76,5)

Рисунок 23 — Общая выживаемость пациентов, получавших после рецидива нетаргетную терапию и таргетные агенты

Примечание: ИХТ — иммунохимиотерапия; ТА — таргетные агенты; ХТ — химиотерапия.

Однофакторный анализ влияния клинических и биологических параметров на ОВ пациентов, получавших лекарственную терапию по поводу рецидивов ХЛЛ, представлен в таблице 14.

Таблица 14 — Значимость влияния клинических и биологических факторов на общую выживаемость в результате нетаргетной и таргетной терапии после рецидива ХЛЛ

Фактор	Нетаргетная терапия	Таргетная терапия
	Значение p*	
Возраст на начало терапии < 65 против ≥ 65 лет	0,910	**0,002**
Мужской пол	0,235	0,664
Второй рак: есть против нет	0,796	0,925

Продолжение таблицы 14

Фактор	Нетаргетная терапия	Таргетная терапия
	Значение p*	
Исходная стадия по Rai ≤ II против ≥ III	**0,024**	0,146
Ответ на ЛТ1: есть против нет	**0,067**	0,248
СР против ПР в ЛТ1	0,136	0,718
4–6 FCR в ЛТ1 против остальных режимов	0,403	0,755
Число проведенных линий терапии 2, 3 против ≥ 4	**0,092**	0,143
Поддерживающая терапия ритуксимабом после ЛТ1	0,436	0,697
Раннее прогрессирование после терапии 1-й линии	**0,073**	0,518
IGHV-UM против IGHV-M	0,116	0,922
Del11q	0,292	0,518
Del17p вне КК или КК неизвестен	**0,009**	**0,083**
Неблагоприятная генетика (del11q и/или del17p)	0,191	0,256
КК высокого риска	**0,038**	**0,026**

Примечание: * — Log-rank тест; ЛТ1 — линия терапии 1; КК — комплексный кариотип; ПР — паллиативные режимы; СР — стандартные режимы; IGHV-M — мутированный вариант генов IGHV; IGHV-UM — немутированный вариант генов IGHV; FCR — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб

Из потенциально прогностически значимых клинических параметров возраст, пол, наличие второго рака, глубина ответа на ЛТ1, вариант ЛТ1, проведение поддерживающей терапии ритуксимабом не имели статистического значения в качестве предикторов ОВ как для пациентов, получавших нТТ, так и для пациентов, получавших ТА.

Значимыми в отношении ОВ для пациентов, получавших нТТ, оказалась только исходная стадия заболевания ≤ II против ≥ III по Rai (p = 0,024). Приближались к статистически значимым параметры наличия ответа на ЛТ1 (p = 0,067), число проведенных линий терапии (p = 0,092) и раннее прогрессирование после ЛТ1 (p = 0,073).

Среди анализируемых биологических параметров статистически значимое влияние на прогноз ОВ у пациентов, получавших нТТ, было наличие del17p

(p = 0,009) и КК высокого риска (p = 0,038). Все остальные анализируемые биомаркеры (мутационный статус генов IGHV, наличие del11q) не имели значимого влияния на прогноз.

При терапии ТА единственный клинический фактор, имеющий значимость в прогнозе ОВ при однофакторном анализе, был возраст пациентов на начало терапии ≥ 65 лет (p = 0,002). Из биологических предикторов значимое влияние на прогноз ОВ оказывало наличие КК высокого риска (p = 0,026). Близким к статистически значимому было влияние на прогноз наличия del17p вне КК или при неизвестном статусе КК (p = 0,083)

5.2. Цитогенетический профиль и его влияние на отдаленный прогноз при рецидивах хронического лимфолейкоза

Фактор ЦГ-риска анализировался с учетом четырех вариантов значения переменной: 1) цитогенетический риск исключен, т.е. проводилось исследование FISH и проводилось СЦИ (del17p (–) КК (–)); 2) исключены только альтерации гена *TP53*, т. е. проводилось только исследование FISH, а СЦИ не выполнялось, вследствие чего статус КК был неизвестен (del17p (–) КК (?)); 3) пациенты с альтерациями гена *TP53* и отсутствием КК или неизвестным статусом по КК, т. е. проводилось исследование FISH и были выявлены дефекты гена *TP53*, а также методом СЦИ был исключен КК, или СЦИ не проводилось, и статус КК остался неизвестным (del17p (+) КК (–/?)); 4) пациенты у которых был выявлен КК высокого риска, т.е. проводилось СЦИ (КК (+)).

Кривые ОВ пациентов с известным или частично известным генетическим профилем, получавших по поводу рецидивов ХЛЛ нТТ или ТА, представлены на рисунках 24А и 24Б соответственно.

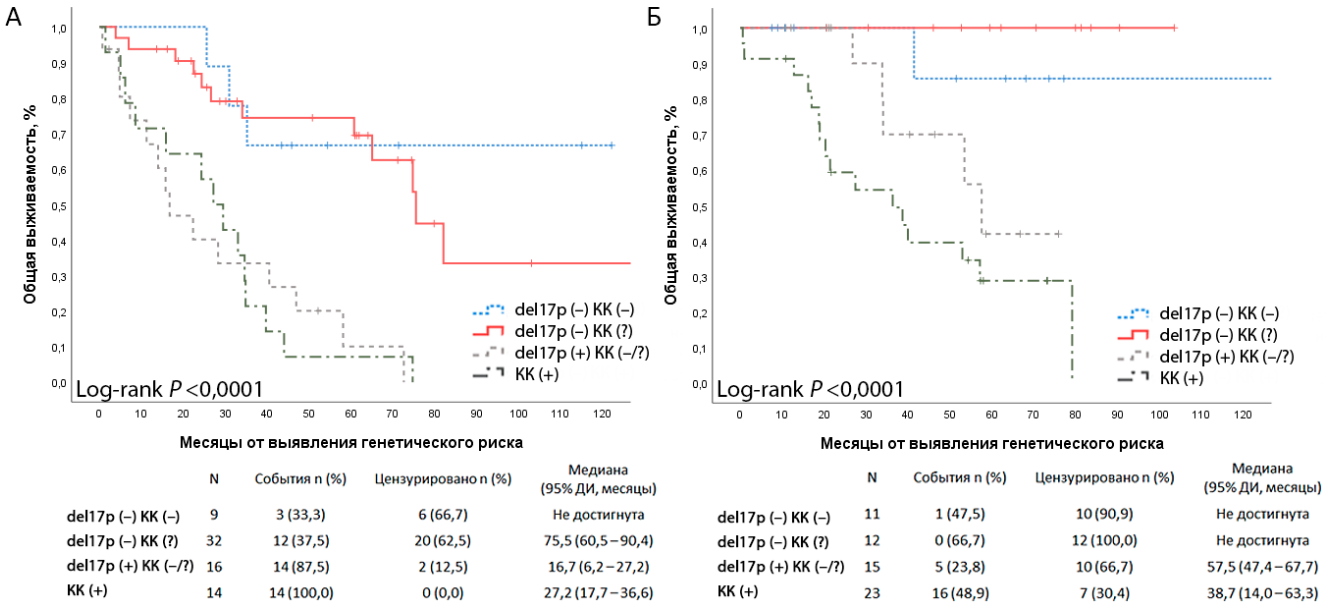


Рисунок 24 — Общая выживаемость пациентов с известным или частично известным генетическим профилем в зависимости от проведения нетаргетной (А) или таргетной (Б) терапии при рецидивах

Примечание: КК — комплексный кариотип.

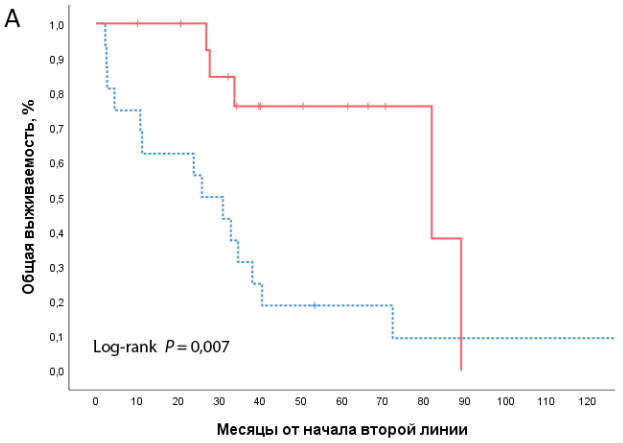
Среди пациентов, получавших только нТТ, наилучший прогноз (медиана ОВ не достигнута) оказался среди пациентов с исключенным ЦГ-риском (n = 9), т. е. среди тех, кому выполнялось и FISH исследование, и СЦИ. Хуже был прогноз у пациентов (n = 32), которым была исключена del17p (выполнялся FISH), но не был исключен КК (не выполнялось СЦИ). Их медиана ОВ составила 75,5 мес. (95% ДИ 60,5–90,4). Наихудший прогноз был у пациентов с ЦГ-риском: при наличии del17p вне КК или при неизвестном статусе КК (n = 16) медиана ОВ составила всего 16,7 мес. (95% ДИ 6,2–27,2), а среди пациентов с КК высокого риска — 27,2 мес. (95% ДИ 17,7–36,6). Причем медианы ОВ двух последних подгрупп пациентов не имели статистически значимого отличия (p = 0,97).

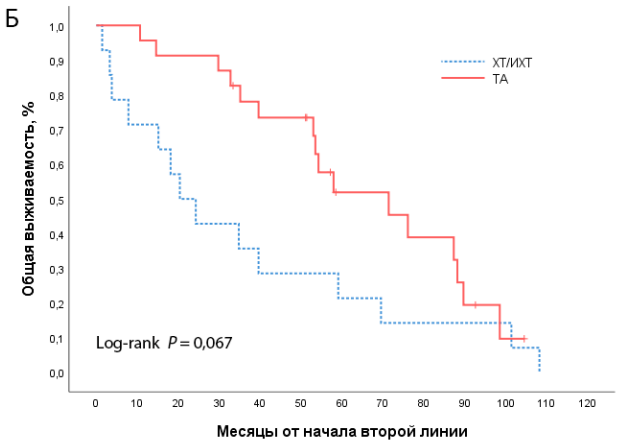
Для пациентов, получавших ТА на каком-либо из этапов лечения после рецидива, прогноз также отличался в зависимости от наличия ЦГ-риска и степени его исследования. При отсутствии ЦГ-риска (n = 11) медиана ОВ пациентов не была достигнута. При отсутствии del17p, но неизвестном статусе по КК (n = 12) прогноз пациентов также был благоприятным (медиана ОВ не достигнута). При

наличии дефектов гена *TP53* и отсутствии или неизвестном статусе КК (n = 15) медиана ОВ составила 57,5 мес. (95% ДИ 47,4–67,7), а при наличии КК (n = 23) — 38,7 мес. (95% ДИ 14,0–63,3). Разница медиан выживаемости пациентов с наличием ЦГ-риска не была статистической значимости (p = 0,117).

В ходе однофакторного анализа прогноза ОВ в зависимости от ЦГ-риска и получаемой терапии выявлена значимая (p = 0,007) разница медиан выживаемости среди пациентов с del17p (+) КК (–/?): 25,8 мес. (95% ДИ 11,8–39,8) при назначении нТТ против 81,9 мес. (95% ДИ 13,4–150,4) при назначении ТА. Кривые ОВ этих пациентов представлены на рисунке 25А

Среди пациентов с КК, получавших нТТ, медиана ОВ составила 20,4 мес. (95% ДИ 9,1–31,7), а среди получавших ТА, — 71,4 мес. (95% ДИ 30,4–78,1). Однако статистической значимости прогноза пациентов с КК в зависимости от варианта терапии достигнуто не было (p = 0,067). Кривые ОВ этих пациентов представлены на рисунке 25Б.





	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
ХТ/ИХТ	16	14 (87,5)	2 (12,5)	25,8 (11,8–39,8)
ТА	15	5 (33,3)	10 (66,7)	81,9 (13,4–150,4)
Все	31	19 (61,3)	12 (38,7)	38,1 (28,1–48,0)

	N	События n (%)	Цензурировано n (%)	Медиана (95% ДИ, месяцы)
ХТ/ИХТ	14	14 (100,0)	0 (0,0)	20,4 (9,1–31,7)
ТА	23	16 (69,6)	7 (30,4)	71,4 (45,1–97,7)
Все	37	30 (81,1)	7 (18,9)	54,2 (30,4–78,1)

Рисунок 25 — Общая выживаемость пациентов, получавших нетаргетную или таргетную терапию по поводу рецидивов, в зависимости от генетического профиля: с del17p вне КК или с неизвестным статусом КК (А) и с КК (Б)

Примечание: ИХТ — иммунохимиотерапия; КК — комплексный кариотип; ТА — таргетные агенты; ХТ — химиотерапия.

С учетом результатов однофакторного анализа (таблица 14) потенциальных предикторов ОВ пациентов с рецидивами ХЛЛ для многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков с временно-зависимыми переменными были выбраны параметры со значимостью $p < 0{,}1$. Ими стали наличие ответа на ЛТ1, число проведенных линий терапии (2–3 и ≥ 4), возраст ≥ 65 лет, наличие ЦГ-риска. Вариант терапии за весь период времени после рецидива (нТТ или ТА) был включен в многофакторный анализ как потенциальный предиктор ОВ. Результаты регрессионного анализа с временно-зависимыми переменными в отношении общей 6-летней выживаемости представлены на рисунке 26.

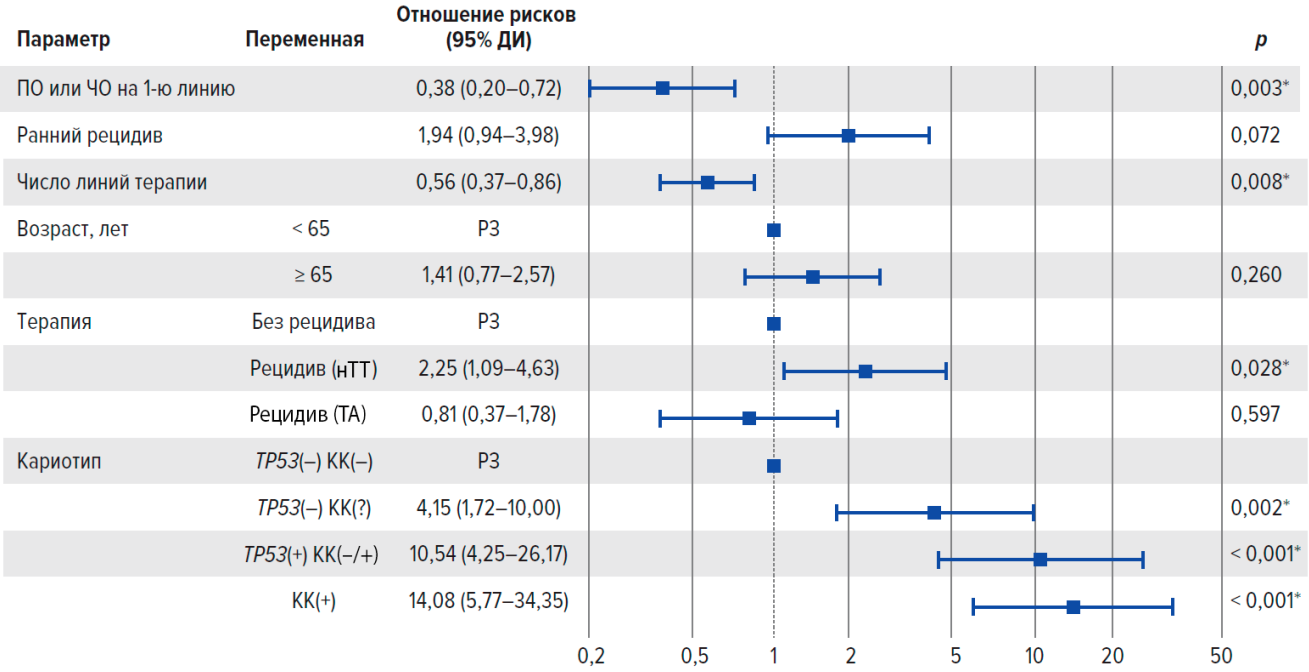


Рисунок 26 — Регрессионная модель Кокса с временно-зависимыми переменными в отношении общей 6-летней выживаемости

Примечание: * — факторы, достигшие статистической значимости;
КК — комплексный кариотип; нТТ — нетаргетная терапия; ПО — полный ответ; ТА — таргетные агенты; ЧО — частичный ответ; TP53(–) КК(–) — исключены дефект гена *TP53* и КК, TP53(–) КК(?) — исключен дефект гена *TP53*, но не исключен КК, TP53(+) КК(–/?) — есть дефект гена *TP53* и исключен или неизвестен статус КК, КК(+) — есть комплексный кариотип. Референтные значения (РЗ): 1 — стабилизация заболевания, отсутствие рецидива, возраст < 65 лет, отсутствие терапии, отсутствие дефекта гена *TP53* и КК; <1 — уменьшение риска летальности, >1 — увеличение риска летальности.

В полученной регрессионной модели со снижением риска летального исхода статистически значимо было ассоциировано достижение ПО или ЧО на ЛТ1 (ОР 0,38; [95% ДИ 0,20–0,72], p = 0,003) и количество суммарно проведенных линий терапии (ОР 0,56; [95% ДИ 0,37–0,86], p = 0,008). Примечательно, что фактор назначения ТА после рецидива заболевания не показал значимого влияния (p = 0,597) на прогноз ОВ, при этом ОР было близко к референсному значению: 0,81 (95% ДИ 0,37–1,78). Это свидетельствует в пользу того, что риск летальности при назначении ТА сопоставим с риском летальности в общей популяции пациентов с ХЛЛ, не нуждающихся в терапии. Однако в случае применения при рецидивах ХЛЛ только нТТ риск летального исхода значимо повышался (ОР 2,25; 95% ДИ 1,09–4,63; p = 0,028). Возраст пациентов не показал самостоятельного прогностического значения.

Высокозначимыми и наиболее весомыми независимыми предикторами неблагоприятного исхода ХЛЛ оказались характеристики ЦГ-риска: наличие альтераций гена *TP53* без КК или с неизвестным статусом КК (ОР 10,54; [95% ДИ 4,25–26,17], p < 0,001) и наличие КК независимо от статуса гена *TP53* (ОР 14,08; [95% ДИ 5,77–34,35], p < 0,001). Крайне важным результатом стало выявление независимого прогностического значения фактора неполной информации о генетическом профиле ХЛЛ: исключение только альтераций гена *TP53* без исключения КК вело к значимому увеличению риска летального исхода (ОР 4,15; 95% ДИ 1,72–10,0; p = 0,002). Данный результат свидетельствует в пользу наличия высокого генетического риска среди пациентов, которым исключены только входящие в стандартную панель FISH генетические аберрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проспективные рандомизированные КИ III фазы на сегодняшний день остаются научным образцом оценки эффективности новых методов лечения и доказательной базой, на основе которой строятся клинические рекомендации. Однако с точки зрения практической медицины и организации здравоохранения данных КИ оказывается недостаточно, поскольку пациенты в них отбираются по строгим критериям включения и исключения, а данные об их долгосрочном наблюдении не всегда доступны [70, 189, 190]. В связи с этим для разработки практических рекомендаций, руководств и систем финансирования все более актуальными становятся данные рутинной клинической практики, позволяющие дополнительно сопоставить и оценить эффективность вариантов лечения. С целью оптимизации терапевтического выбора задачами данного исследования стали оценка эффективности различных режимов терапии в условиях реальной клинической практики и оценка значимости влияния прогностических факторов на показатели выживаемости пациентов с ХЛЛ, получающих последовательные этапы лекарственной терапии.

В исследование включена самая большая на сегодняшний день ретроспективная когорта строго последовательных пациентов со сравнительно длительным периодом наблюдения. В результате проведенного анализа впервые в РФ резюмированы данные об эффективности последовательно назначаемых линий терапии и прогнозе ХЛЛ в условиях реальной клинической практики. Подобный анализ не имеет опубликованных аналогов в отечественной и зарубежной литературе. Особенностью данного исследования является изучение прогностического значения генетических предикторов прогноза с учетом последних литературных данных о прогностической значимости числа генетических альтераций при ХЛЛ [39, 40].

С целью подробной оценки прогностического значения варианта проводимой терапии режимы ЛТ1 были разделены по принципу интенсивности, которая коррелировала с их эффективностью. Среди вариантов терапии наиболее часто

назначались режимы FCR (n = 122, 29,8%) и BR (n = 84, 20,5%), что сопоставимо с частотой их назначения в многоцентровых зарубежных исследованиях [148, 198]. По имеющимся литературным данным в условиях реальной практики эффективность режима BR по структуре ответа и параметрам выживаемости не уступает режиму FCR [198, 274], что отличается от результатов ключевого проспективного рандомизированного сравнительного КИ CLL10 [103]. В нашем исследовании медианы БПВ пациентов, получавших режимы FCR (57,3 мес.) и BR (40,8 мес.) значимо (p = 0,039) отличались и были аналогичны результатами исследования CLL10.

Эффективность проводимого в ЛТ1 режима FCR строго зависела от количества проведенных циклов и значимо ухудшалась при их сокращении до 3 и менее: медианы БПВ и ОВ при проведении 1–3 циклов составляли 34,6 и 62,9 мес., а при проведении 4–6 циклов — 60,4 и 112,9 мес. соответственно. Гематологическая токсичность в виде тяжелой нейтропении была ведущей причиной преждевременного прекращения лечения режимом FCR (65%) и сокращения числа циклов до 3 и менее (52%), что согласуется с данными КИ и реальной клинической практики [52, 135, 168, 287]. Проведение не менее 4 циклов FCR показало независимую значимость, ассоциированную со снижением как риска прогрессирования после ЛТ1, так и риска смерти. В данном исследовании впервые показано влияние конкретного числа циклов терапии на прогноз выживаемости при ХЛЛ. В многоцентровом исследовании из США [198] при анализе эффективности наиболее часто назначаемых режимов (FCR и BR) в условиях рутинной практики учитывался временной период, в течение которого пациенты получали лечение (но не количество фактически проведенных циклов) — медианы времени проведения терапии составили 4,12 и 4,67 мес. для режимов FCR и BR соответственно. То есть, как минимум половина пациентов не получила все 6 циклов терапии, т. к. полный объем такого лечения длится 5,6 месяцев. В работе I.E. Ahn et al. [22] независимым прогностическим фактором, ассоциированным с риском смерти, среди прочих, была длительность ЛТ1 менее 4 месяцев. Очевидно, что при межкурсовых интервалах 28 дней для большинства фиксированных по длительности режимов,

применяемых в терапии ХЛЛ, за 4 мес. терапии можно провести не более 4 полных циклов. Результаты этих двух исследований косвенно свидетельствует в пользу отрицательного прогностического значения невыполнения запланированного объема лечения, но не конкретизирует число проведенных циклов терапии.

В отличие от ряда исследований [135, 240, 271] в рамках данной работы возраст пациентов, получавших в ЛТ1 режим FCR, не показал статистически значимого влияния на прогноз выживаемости. Это может быть связано с тем, что исходно данный режим назначался более молодым пациентам: медиана возраста на начало терапии составила 58,4 года, и 79% пациентов были моложе 65 лет. Выявлена линейная корреляция между возрастом на начало ЛТ1 и числом проведенных циклов ($p = 0,04$). С учетом возрастной структуры популяции пациентов с ХЛЛ в РФ (порядка 50% на момент постановки диагноза моложе 65 лет) режим FCR может быть рекомендован для более широкого применения как наиболее эффективный.

Проведение поддерживающей терапии ритуксимабом не показало значимого влияния на прогноз пациентов, получавших в ЛТ1 режим FCR. Это объясняется тем, что независимым фактором, ассоциированным с улучшением прогноза БПВ и ОВ, было достижение ПО на терапию FCR, а эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом обусловлена в том числе углублением ответа после завершения индукционного этапа лечения. В связи с этим данная опция демонстрирует лучшее влияние на прогноз только у пациентов, получавших менее мощные индукционные режимы [130], что показано и в данном исследовании среди пациентов, получавших НИР и ПР.

Медиана БПВ пациентов, получавших в ЛТ1 НИР составила 32,4 мес., медиана ОВ — 111,1 мес. Факторами, ассоциированными с улучшением БПВ пациентов, получавших НИР, были проведение в ЛТ1 режимов FCR-lite и BR в сравнении с остальными вариантами терапии, достижение ПО в сравнении с ЧО и проведение поддерживающей терапии ритуксимабом. Преждевременное завершение лечения при терапии НИР в ЛТ1 было ассоциировано с повышением риска прогрессирования и летальности по результатам многофакторного анализа.

Медианы БПВ и ОВ пациентов, получавших в ЛТ1 ПР, составили 26,0 мес. и 80,9 мес. соответственно и не зависели от варианта ПР. Ни один из анализируемых клинических факторов не имел самостоятельного прогностического влияния на прогноз БПВ этих пациентов, что может отражать слабый потенциал влияния ПР на естественное течение ХЛЛ.

Проведенный в данном исследовании анализ факторов, влияющих на эффективность ЛТ1, впервые продемонстрировал значимость ряда параметров в контексте прогноза БПВ и ОВ. Среди исходных клинических характеристик ХЛЛ независимое статистически значимое негативное влияние на БПВ оказывало наличие цитопенических стадий (III и IV по Rai) в дебюте заболевания и короткий (менее 1 года) интервала времени от постановки диагноза до начала терапии.

Отсутствие цитопенической стадии ХЛЛ на момент постановки диагноза было ассоциировано со снижением рисков прогрессирования и летального исхода. Негативное прогностическое значение продвинутых стадий (≥ III по Rai или C по Binet) ХЛЛ неоднократно демонстрировалось в отношении прогноза ОВ [46, 154, 233], однако не было выявлено значимого влияния этого фактора на прогноз БПВ в схожих с этим популяционных исследованиях [74, 198, 253, 274]. В нашем исследовании при сравнении подгрупп пациентов, получавших в ЛТ1 режим FCR и остальные СР была выявлена статистически значимая ($p = 0,002$) разница в количестве пациентов с исходными цитопеническими стадиями: среди получавших FCR таких пациентов было 14,7% (18/122), а среди пациентов, получавших остальные режимы — 44,8% (38/161 в группе НИР и 25/118 в группе ПР). Наличие цитопенических стадий ХЛЛ, как было показано ранее [52, 143, 287] побуждает клиницистов снижать интенсивность доз цитостатических агентов из-за боязни углубления цитопении на фоне миелосупрессии, или вообще избегать флударабин-содержащих режимов, в т.ч. наиболее мощного ИХТ режима FCR, из-за опасения флударабин-ассоциированных цитопенических осложнений. По этим причинам пациенты с исходными цитопеническими стадиями уже по факту выбора менее эффективной терапевтической опции обрекаются на более плохой прогноз, что показано в данном исследовании.

Короткий интервал времени от постановки диагноза до начала терапии неоднократно обсуждался как фактор, ассоциированный с наличием неблагоприятных биологических характеристик опухолевого клона [41, 205]. Однако на сегодняшний день недостаточно литературных данных о влиянии короткого времени до начала терапии на параметры выживаемости. В данном исследовании благодаря длительному интервалу наблюдения за пациентами удалось показать независимую значимость времени от постановки диагноза до начала терапии < 12 мес. в отношении ухудшения прогноза БПВ после ЛТ1.

В крупном популяционном исследовании по оценке эффективности ЛТ1 было показано отрицательное прогностическое значение возраста и мужского пола пациентов, в т.ч. в отношении БПВ [274] В данном исследовании мужской пол был значимо ассоциирован только с увеличением риска летальности (что объясняется неблагоприятной демографической ситуацией в РФ среди мужского населения старше 65 лет), а возраст на начало ЛТ1 не показал независимого прогностического значения, что может объясняться меньшей медианой возраста на начало терапии (64 года) вследствие более молодой популяции пациентов с ХЛЛ в РФ в целом.

В настоящей работе изучение влияния режимов терапии на прогноз выживаемости проведен в соответствии с их интенсивностью. Аналогичные исследования отсутствуют среди опубликованных литературных данных.

Из нетаргетных опций ЛТ1 любой из вариантов НИР (за исключением FCR-lite) и ПР, значимо ухудшали прогноз БПВ по сравнению с режимом FCR. Проведение режима CHOP ± R в ЛТ1 имело наибольшее ОР (3,2) и наибольшую статистическую значимость ($p < 0,001$) негативного влияния на БПВ. Однако, как и остальные НИР, не влияло на ОВ, что объясняется большим потенциалом дальнейших линий терапии в силу более молодого возраста пациентов, получавших НИР (медиана возраста на начало терапии 65,6 лет).

С ухудшением прогноза и БПВ, и ОВ было ассоциировано проведение любых вариантов ПР в ЛТ1, что также объясняется более пожилым возрастом этой популяции пациентов (медиана 70,5 лет).

Статистически значимыми независимыми биологическими предикторами ухудшения БПВ после ЛТ1 оказались вариант ХЛЛ без мутаций генов IGHV и КК высокого риска. Однако значимого влияния наличия del17p вне КК на прогноз БПВ и ОВ после нетаргетных режимов в ЛТ1 выявлено не было. Полученные результаты отличаются как от данных и рандомизированных КИ, так и от опубликованных данных из клинической практики. Этот феномен объясняется тем, что в подавляющем большинстве исследований прогностическая значимость del17p не анализировалась дифференцированно в контексте наличия или отсутствия КК. Единственная работа, где было показано независимое прогностическое значение дефектов *TP53* вне КК, — многоцентровое исследование ERIC [39], в котором на долю пациентов с аберрантным *TP53* без КК пришлось всего 8% (337 из 4204) пациентов и встречалось значимо реже (p <0,0001) в сравнении с частотой выявления del17p в рамках КК (320 из 764 пациентов, 42%). Для пациентов с аберрациями *TP53* вне КК был показан значимо (p = 0,004) лучший прогноз ОВ (медиана составила порядка 7 лет) в сравнении с прогнозом пациентов с аберрациями *TP53* в составе КК (медианы ОВ составили от 2,5 до 5 лет в зависимости от числа поломок в рамках КК). Изучение влияния генетического риска на прогноз БПВ в исследовании Baliakas et al. не проводилось, поскольку не входило в задачи исследования. Таким образом данная работа впервые продемонстрировала более благоприятный прогноз БПВ пациентов с del17p в результате применения стандартных режимов в ЛТ1 при условии отсутствия у них КК. Выделение такой группы пациентов требует выполнения СЦИ для исключения КК перед выбором терапевтической тактики, а наличие del17p вне КК не должно аксиоматично рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор.

Наличие КК высокого риска у пациентов, получающих ЛТ1, в данном исследовании было независимо ассоциировано с ухудшением прогноза и БПВ, и ОВ с наиболее высоким ОР (3,88 для БПВ и 4,54 для ОВ) и наибольшей статистической значимостью (<0,001 и для БПВ, и для ОВ).

Из 409 пациентов, получавших ЛТ1, 160 (39,1%) не имели ПЗ. Медиана их ОВ не была достигнута за период наблюдения с медианой 45,5 мес. и выходила на

плато к 11 годам наблюдения, что сопоставимо с опытом MDACC [285] и может свидетельствовать в пользу их функционального излечения.

К настоящему времени достоверно установлено, что клональный состав ХЛЛ изменяется с течением заболевания [179, 180, 194, 247, 252], а сроки рецидива ХЛЛ после первоначального лечения отражают биологическую эволюцию опухолевого клона, в т. ч. под действием селектирующего терапевтического давления [22, 180]. Фактор раннего (24–36 мес.) прогрессирования уже долгие годы помогает определять терапевтическую тактику при рецидивах ХЛЛ [7, 99, 102, 138, 269, 299]. Однако в свете ограниченных литературных данных [22, 114, 279] о прогностическом значении сроков рецидива ХЛЛ, возникают сложности в интерпретации клинических рекомендаций (24 или 36 месяцев? от начала или от окончания предшествующего лечения?), что может приводить к неоптимальным тактическим решениям.

В данном исследовании выполнен анализ влияния сроков рецидива ХЛЛ на отдаленный прогноз выживаемости. Рецидивы ранее 36 мес. от начала ЛТ1 не показали значимого влияния на прогноз, в то время как пациенты с рецидивом в течение 24 мес. от начала ЛТ1 имели значимо худшую ОВ относительно пациентов с более поздними рецидивами: медианы составили 41,2 и 72,4 соответственно ($p = 0,002$). Разница прогностического значения сроков рецидива ХЛЛ по сравнению с опубликованными данными объясняется тем, что в случае исследования C.S. Tam et al. [279] все 300 пациентов в ЛТ1 получали только режим FCR, а в случае исследования I.E. Ahn et al. [22] применялись различные режимы (наиболее частые: 26,4% FCR, 21,5% BR, 11,1% ритуксимаб, 4,5% хлорамбуцил), что почти полностью соответствует структуре и частоте назначения режимов ЛТ1 в данном исследовании (29,8% FCR, 20,5% BR, 17,1% хлорамбуцил, 9,5% ритуксимаб). Тем не менее срок рецидива или прогрессирования ХЛЛ в нашем исследовании уже в однофакторном анализе не показал значимого влияния ни на прогноз БПВ ($p = 0,939$), ни на прогноз ОВ ($p = 0,072$), что объясняется назначением по крайней мере части пациентов ТА для лечения рецидивов,

частично нивелирующих отрицательное прогностическое значение раннего рецидива.

Анализ эффективности ЛТ2 проведен с учетом ее варианта (ТА, СР и ПР). Назначение ТА в ЛТ2 позволяло достигнуть лучших результатов БПВ (медиана 70,7 мес.) по сравнению с остальными вариантами терапии (медианы БПВ при назначении СР и ПР составили всего 20,5 и 14,4 мес. соответственно). Назначение ТА в сравнении с любыми вариантами нетаргетной терапии было независимым фактором, ассоциированным с улучшением БПВ после ЛТ2 (ОР 0,24; [95% ДИ 0,10–0,54], p = 0,001). Из этого следует, что сам факт рецидива является показанием к применению режимов на основе ТА, независимо от его сроков и биологических характеристик ХЛЛ. Однако по сегодняшний день в клинических рекомендациях не отражается назначение исключительно ТА по поводу рецидивов и прогрессирования ХЛЛ, и для выбора варианта терапии продолжают фигурировать наличие ЦГ-риска и давность рецидива [7, 72, 102, 137].

При терапии первого прогрессирования ХЛЛ в многофакторном анализе независимое значимое отрицательное влияние на БПВ показало наличие цитопенических стадий в дебюте заболевания. Параметр исходной стадии ХЛЛ также показал независимое прогностическое значение в исследовании I.E. Ahn et al. [22], однако только в отношении ОВ. В данном исследовании отсутствие значимого влияния стадии ХЛЛ на ОВ во многом объясняется тем, что часть пациентов в дальнейшем получали ТА, а при таргетной терапии неблагоприятное прогностическое значение этого фактора нивелируется, что было показано в ряде исследований, на основании которых разрабатывались прогностические модели для ТА [24, 122, 123, 241, 262].

Важным результатом настоящего исследования стало выявление независимого влияния альтераций *TP53* (в подавляющем большинстве del17p) вне КК и КК высокого риска на прогноз БПВ и ОВ. При этом у части пациентов с известным статусом гена *TP53* статус КК оставался неизвестным, т.к. им проводилось только исследование FISH, но не выполнялось СЦИ. В многофакторном анализе и наличие альтераций *TP53* вне КК или при неизвестном

статусе КК, и наличие КК высокого риска оказались независимыми факторами, значимо ассоциированными с ухудшением как БПВ, так и ОВ. На сегодняшний день отсутствуют опубликованные литературные данные с дифференцированным анализом del17p вне КК, а также данные о прогностическом значении КК с ≥ 5 генетическими аберрациями в условиях терапии рецидивов ХЛЛ различными методами. Имеются единичные публикации с исследованием прогностического значения КК, определяемого как ≥ 3 поломки, в контексте нетаргетной терапии рецидивов ХЛЛ [35, 145].

В рамках данного ретроспективного исследования при анализе факторов, влияющих на отдаленный прогноз пациентов с рецидивами ХЛЛ в модели пропорциональных рисков с временно-зависимыми переменными не было получено значимого влияния на ОВ числа проведенных линий терапии. Наоборот, этот фактор был ассоциирован со снижением риска летальности, что свидетельствует в пользу менее агрессивного течения ХЛЛ у пациентов, которые успевали получить множество линий терапии, а не умирали в результате ПЗ на фоне нарастания их числа.

Проведение только нТТ по поводу первого и последующих рецидивов ХЛЛ было значимо ассоциировано с увеличением риска смерти (ОР 2,25 [95% ДИ 1,09–4,63], p = 0,028). Это свидетельствует в пользу нарастающей селекции рефрактерных клонов под давлением генотоксической терапии, что в конечном итоге приводит к химиорезистентности ХЛЛ. Назначение ТА не вело к значимому изменению прогноза в сравнении с референсной переменной — прогнозом пациентов при отсутствии рецидива ХЛЛ. То есть при назначении ТА нивелировалось само отрицательное прогностическое значение рецидива, что обеспечивало прогноз ОВ, сопоставимый с отсутствием рецидивов заболевания.

Пациенты, получавшие только нТТ, и пациенты, получавшие на любом этапе после рецидива ТА, имели отличающийся прогноз в зависимости от генетического профиля к началу очередной линии терапии и в зависимости от объема имеющейся о нем информации. Так, прогноз ОВ был хуже и при стандартной (p < 0,001), и при таргетной терапии (p < 0,001) среди тех пациентов, у кого была исключена del17p

методом FISH, но не исключен КК, т. к. не выполнялось СЦИ (медианы ОВ составили 16,7 мес. при нТТ и 57,5 мес. при терапии ТА), в сравнении с пациентами, кому выполнялся и FISH, и СЦИ, в результате чего были исключены и del17p, и КК (медианы ОВ не достигнуты при нТТ и при терапии ТА). Очевидно, что в подгруппе пациентов, которым проводилось только исследование FISH, были пациенты с КК, но они не были идентифицированы из-за ограниченной информативности метода. Заслуживает внимание то, что ОВ пациентов с альтерациями *TP53* вне КК или неизвестным статусом КК не отличался от прогноза пациентов с КК в случае, если они получали нТТ: медианы составили 16,7 мес. и 27,2 мес. ($p = 0,97$) соответственно. Это может свидетельствовать в пользу равносильного отрицательного прогностического значения del17p вне КК и КК высокого риска при нТТ рецидивов ХЛЛ. В аналогичных подгруппах пациентов, получавших терапию ТА, медианы ОВ отличались и составили 57,5 и 38,7 мес. соответственно, хотя статистической значимости разницы на текущей медиане наблюдения достигнуто не было ($p = 0,117$). Наилучший клинический прогноз оказался лишь среди пациентов, которым был исключен и КК (т.е. выполнялось СЦИ), и альтерации *TP53* (как минимум с помощью FISH).

Примечательно, что в силу ряда описанных выше обстоятельств КК не фигурирует в качестве обязательного к определению маркера ни в текущих международных клинических рекомендациях [102, 138], ни в актуальных для терапии ТА прогностических моделях [24, 122, 123, 262, 241], хотя уже накоплен определенный опыт, свидетельствующий в пользу его прогностической значимости при терапии ТА [12, 28, 173, 177, 284]. Стоит также отметить, что в исследовании влияние количества генетических альтераций на эффективность терапии ибрутинибом [173], del17p, определяемая с помощью FISH и с высокой статистической значимостью ассоциированная с ухудшением БПВ ($p < 0,0001$) и ОВ ($p < 0,0001$) в однофакторных анализах, утратила прогностическую значимость в многофакторных анализах. Единственным независимым генетическим фактором, ассоциированным с повышением риска как прогрессирования, так и летальности, оказался КК [173]. Это еще раз подчеркивает, что, во-первых, наличие del17p вне

КК не должно рассматриваться как безусловно неблагоприятный прогностический маркер, и, во-вторых, наличие КК приобретает особую прогностическую весомость в контексте таргетной терапии.

Важно подчеркнуть, что существующая доказательная база относительно КК складывается по большей части из результатов КИ, в которых на этапе скрининга проводится четкий перечень обследований включенных пациентов, в том числе по изучению генетического профиля. В данном исследовании исходная информация получена из рутинной практики, где в силу различных обстоятельств (как технических, так и организационных), пациентам выполнялись лишь доступные на конкретный момент генетические исследования. В результате недостаточная или неполная информация о генетическом профиле ХЛЛ оказалась самостоятельным фактором, подлежащим анализу. Выявление независимого неблагоприятного прогностического значения в отношении ОВ отсутствия информации о статусе КК у пациентов с рецидивами ХЛЛ (ОР 4,15; [95% ДИ 1,72–10,0], p = 0,002) представляет особую ценность среди результатов данного исследования.

Таким образом, в рамках проведенного исследования показано независимое прогностическое значение КК высокого риска, определяемого как 3–4 структурные или количественные поломки, одной из которых является del17p, или ≥5 поломок, независимо от статуса гена *TP53* как для стандартной, так и для таргетной терапии. Это свидетельствует в пользу практической важности обязательной идентификации пациентов с КК для выбора оптимальной терапевтической тактики.

Можно предвидеть, что в ближайшем будущем выявление КК будет внесено в перечень необходимых исследований при ХЛЛ с показаниями к терапии. Для реализации этого необходимо решить ряд серьезных вопросов, таких как стандартизация технологии определения КК и консенсус в определении самого понятия КК. Новые методики, такие как полногеномное секвенирование, выглядят многообещающими, однако, несмотря на успехи их технической стандартизации, открытыми остаются вопросы интерпретации результатов и необходимость их валидации для замены СЦИ. Метафазное кариотипирование со специфической стимуляцией лимфоцитов на сегодняшний день является единственным

стандартизированным методом, позволяющим обнаружить хромосомные аберрации, не охватываемые панелями/зондами FISH (текущий стандарт обследования), а также позволяющим получить информацию о клональном ландшафте и внутриклональной иерархии ХЛЛ.

Имеющийся опыт последовательного применения некомбинированной таргетной терапии не выглядит успешным в отношении преодоления неблагоприятного прогностического значения КК: медианы ОВ пациентов после прогрессирования на ТА второго класса не превышают полугода [105, 188].

В то время как перспектива применения комбинаций ТА у пациентов с ЦГ-риском находится на этапе изучения [88, 147, 155, 187, 244, 278], понимание ограниченной эффективности некомбинированной таргетной терапии в случае КК высокого риска способствует исключению необоснованно долгого лечения, при котором упускается момент наилучшего ответа, оптимального для проведения этапа клеточной терапии (аллоТГСК). С учетом того, что дальнейшее лечение таких больных затрудняется отсутствием или ограниченной доступностью эффективных вариантов «терапии спасения», выбор наиболее рациональной терапевтической стратегии на самых ранних этапах активного заболевания возможен, в том числе, с помощью максимально взвешенной оценки параметров генетического риска, чему способствуют результаты данного исследования.

Исходя из результатов проведенного исследования, можно сделать заключение о том, что клинические факторы прогноза, такие как исходная стадия заболевания, изначальный объем и интенсивность терапии, имеют наибольшее значение на ранних этапах лечения при применении нетаргетных вариантов терапии. Наиболее эффективной нетаргетной опцией ЛТ1 является режим FCR. Проведение не менее 4 циклов терапии режимом FCR в ЛТ1 значимо снижает риск рецидивов и летального исхода.

При рецидивах ХЛЛ наиболее весомыми маркерами прогноза становятся характеристики генетического профиля, что отражает клональную эволюцию заболевания. Единственный маркер, который стабильно проявляет независимую прогностическую значимость на всех этапах лечения и без учета характера

проводимой терапии, — это КК высокого риска. В свою очередь отсутствие информации о генетическом профиле ХЛЛ является независимым предиктором неблагоприятного исхода ХЛЛ, в связи с чем его исследование стандартизированной методикой метафазного кариотипирования может и должно быть рекомендовано перед началом каждой линии терапии для выбора наиболее оптимальной, в том числе трансплантационной, тактики.

ВЫВОДЫ

1. При терапии первой линии хронического лимфолейкоза режимом FCR проведение не менее 4 циклов значимо улучшает беспрогрессивную выживаемость (ОР 0,38; [95% ДИ 0,15–0,95], p = 0,039). Риск прогрессирования значимо повышается при назначении любых неинтенсивных (ОР 1,93; [95% ДИ 1,34–2,69], p < 0,001) и паллиативных (ОР 1,75; [95% ДИ 1,22–2,5], p = 0,002) режимов по сравнению с 4–6 циклами FCR. При этом невыполнение запланированного объема терапии неинтенсивными и паллиативными режимами не имеет прогностической значимости для беспрогрессивной выживаемости.
2. Независимо от сроков первого рецидива и наличия факторов генетического риска таргетная терапия значимо уменьшает риск прогрессирования по сравнению с любыми нетаргетными вариантами лечения (ОР 0,24; [95% ДИ 0,10–0,54], p = 0,001). Назначение нетаргетной терапии ассоциировано с увеличением риска летальности пациентов с прогрессированием хронического лимфолейкоза (ОР 2,25; [95% 1,09–4,63], p = 0,028).
3. Среди клинических факторов время от постановки диагноза до начала лечения менее 12 месяцев ухудшает беспрогрессивную выживаемость после первой линии терапии (ОР 1,50; [95% ДИ 1,05–2,14], p = 0,026). Цитопенические стадии (III и IV по Rai) в дебюте хронического лимфолейкоза увеличивают риск прогрессирования после первой линии терапии (ОР 1,52; [95% ДИ 1,02–2,26], p = 0,039) и после терапии первого рецидива (ОР 1,71; [95% ДИ 1,14–2,57], p = 0,01).
4. Из биологических предикторов немутированный вариант генов IGHV негативно влияет только на время до прогрессирования при проведении иммунохимиотерапии в первой линии (ОР 3,02; [95% ДИ 1,43–6,36], p = 0,004). Вне комплексного кариотипа del17p является независимым фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость, при терапии второй (ОР 2,53;

[95% ДИ 1,55–4,13], p < 0,001), но не первой линии. Комплексный кариотип высокого риска (3–4 аберрации с del17p или ≥ 5 аберраций независимо от статуса *TP53*) является значимым независимым прогностическим фактором, ухудшающим беспрогрессивную выживаемость при проведении первой (ОР 3,88; [95% ДИ 2,13–7,09], p < 0,001) и второй (ОР 2,31; [95% ДИ 1,46–3,67], p < 0,001) линий терапии хронического лимфолейкоза.

5. При рецидивах и прогрессировании хронического лимфолейкоза на прогноз общей выживаемости негативно влияют наличие del17p вне комплексного кариотипа (ОР 10,54; [95% ДИ 4,95–26,17), p < 0,001) и комплексный кариотип высокого риска (ОР 14,08; [95% ДИ 5,77–34,35], p < 0,001). Независимым фактором, ассоциированным с увеличением риска летальности, является отсутствие информации о генетическом профиле хронического лимфолейкоза (ОР 4,15; [95% ДИ 1,72–10,0], p = 0,002).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом возрастной структуры популяции пациентов с хроническим лимфолейкозом на момент постановки диагноза в Российской Федерации (порядка половины пациентов моложе 65 лет) режим FCR может быть рекомендован к более широкому применению как самая эффективная и доступная из всех нетаргетных опций.
2. Режим CHOP±R не может быть рекомендован для терапии хронического лимфолейкоза ни на одном из этапов ввиду крайне низкой эффективности при данном заболевании.
3. Поддерживающая терапия ритуксимабом может быть рекомендована всем пациентам, получавшим неинтенсивные режимы терапии в первой линии.
4. В случае рецидивов и прогрессирования хронического лимфолейкоза оптимальным методом лечения является назначение режимов на основе таргетных агентов, поскольку оно ассоциировано со снижением риска летальности у пациентов этой категории.
5. Выполнение стандартного кариотипирования со специфической стимуляцией лимфоцитов может быть рекомендовано во всех случаях наличия показаний к терапии, поскольку комплексный кариотип высокого риска является строгим предиктором беспрогрессивной и общей выживаемости независимо от варианта терапии на всех этапах течения хронического лимфолейкоза, а отсутствие информации о генетическом профиле хронического лимфолейкоза ассоциировано с увеличением риска летальности при рецидивах заболевания.
6. Необходимо дифференцированно подходить к прогнозу пациентов с альтерациями гена *TP53* вне комплексного кариотипа и в рамках комплексного кариотипа, в связи с чем стандартное кариотипирование перед каждой линией терапии необходимо дополнять скринингом на дефекты *TP53* (FISH, секвенирование по Сэнгеру).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в рамках настоящей работы, могут являться основой для продолжения изучения вопросов оптимизации терапии пациентов с ХЛЛ. Актуальными темами для дальнейшего изучения являются:

1. Прямой сравнительный анализ эффективности режимов на основе таргетных агентов в первой лини терапии хронического лимфолейкоза с учетом прогностической значимости комплексного кариотипа.
2. Изучение эффективности терапии первого прогрессирования ХЛЛ в прогностических подгруппах с учетом цитогенетических факторов риска.
3. Анализ прогностической значимости изолированной del17p и изолированных мутаций гена *TP53* при таргетной терапии ХЛЛ среди пациентов, ранее не получавших лечение, и пациентов с рецидивами заболевания.
4. Изучение прогностической значимости количества генетических аберраций, выявляемых методом стандартного кариотипирования, в отсутствие альтераций гена *TP53* при терапии ХЛЛ первой и последующих линий.
5. Оценка эффективности режимов на основе таргетных агентов при комплексном кариотипе, определяемом как 5 и более генетических аберраций, независимо от статуса гена *TP53*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	—	артериальная гипертензия
АЗКЦ	—	антителозависимая клеточная цитотоксичность
АИГА	—	аутоиммунная гемолитическая анемия
аллоТГСК	—	аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЦО	—	аутоиммунные цитопенические осложнения
АЧЛ	—	абсолютное число лимфоцитов
БПВ	—	беспрогрессивная выживаемость
БТК	—	брутоновская тирозинкиназа
Г-КСФ	—	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГО	—	геморрагические осложнения
ДИ	—	доверительный интервал
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
иБТК	—	ингибитор брутоновской тирозинкиназы
ИР	—	интенсивный режим
ИТП	—	иммунная тромбоцитопения
ИХТ	—	иммунохимиотерапия, иммунохимиотерапевтический
КЗКЦ	—	комплимент-зависимая клеточная цитотоксичность
КИ	—	клиническое исследование
КК	—	комплексный кариотип
КМ	—	костный мозг
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛМЛ	—	лимфома из малых лимфоцитов
ЛПЗ	—	лимфопролиферативное заболевание
ЛТ1	—	линия терапии 1
ЛТ2	—	линия терапии 2
МЗ	—	Министерство здравоохранения

МОБ	—	минимальная остаточная болезнь
НИР	—	неинтенсивный режим
нТТ	—	нетаргетная терапия
НЯ	—	нежелательное явление
ОВ	—	общая выживаемость
ОМС	—	обязательное медицинское страхование
ОР	—	отношение рисков
ПЗ	—	прогрессирование заболевания
ПК	—	периферическая кровь
ПО	—	полный ответ
ПР	—	паллиативный режим
СЗ	—	стабилизация заболевания
СР	—	стандартный режим
СЦИ	—	стандартное цитогенетическое исследование
ТА	—	таргетный агент
ФП	—	фибрилляция предсердий
ХЛЛ	—	хронический лимфолейкоз
ХТ	—	химиотерапия, химиотерапевтический
ЦГ-риск	—	цитогенетический риск
ЧО	—	частичный ответ
ЧОО	—	частота общего ответа
В-КР	—	В-клеточный рецептор
CIRS	—	Cumulative Illness Rating Scale, кумулятивная шкала оценки коморбидности
ECOG	—	Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная онкологическая группа
ERIC	—	European Research Initiative on CLL, Европейская инициатива по изучению ХЛЛ

ESMO	—	European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии
FISH	—	fluorescence *in situ* hybridization, флуоресцентная гибридизация *in situ*
IGHV	—	immunoglobulin heavy chain variable region genes, гены вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина
IGHV-M	—	IGHV mutated, вариант с мутациями генов IGHV
IGHV-UM	—	IGHV unmutated, вариант без мутаций генов IGHV
iwCLL	—	International Workshopon Chronic Lymphocytic Leukemia, Международная рабочая группа по изучению хронического лимфолейкоза
MDACC	—	MD Anderson Cancer Center, Онкологический центр MD Андерсона
NCCN	—	National Comprehensive Cancer Network, Всеобщая национальная онкологическая сеть
NCI-CTCAE	—	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, критерии токсичности и нежелательных явлений Национального института рака
SEER	—	The Surveillance, Epidemiology, and End Results, эпиднадзор, эпидемиология и конечные результаты
TPA	—	phorbol-12-myristate-13-acetate, форбол-12-миристат-13-ацетат
χ^2	—	критерий Хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакиров Б.А. Заболеваемость и распространенность хронического лимфолейкоза среди взрослого населения республики Башкортостан / Б.А. Бакиров, Л.Ф. Латыпова // Креативная хирургия и онкология. — 2012. — Т. 1. — С. 17–22.
2. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии в 2 т. / А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, Н.Е. Андреева и др. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985. — 448 с.
3. Вуколов, Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL: Учебное пособие / Э.А. Вуколов. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ФОРУМ, 2008. — С. 464–511.
4. Есенина, Т.В. Ретроспективный анализ результатов лечения больных хроническим лимфолейкозом в Амурской области / Т.В. Есенина, Е.А. Филатова, Е.А. Малиновская [и др.] // Амурский медицинский журнал. — 2014. — Т. 1, № 5. — С. 60–65.
5. Калашникова, О.Б. Факторы прогноза и эффективность терапии первой линии хронического лимфолейкоза: результаты 10-летнего наблюдения / О.Б. Калашникова, М.О. Иванова, Н.П. Волков [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. — 2020. — Т. 27, № 3. — С. 80–96.
6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). [Электронный ресурс] / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/ Забол_2020_Электр.pdf.
7. Клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/134_1.
8. Никитин, Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: дис. … д-ра мед. наук: 14.01.21 / Е.А. Никитин. — Москва, 2014. — 202 с.

9. Никитин, Е.А. Передача сигнала через В-клеточный рецептор: механизмы и ингибиторы / Е.А. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2014. — Т. 7, № 3. — С. 251–263.
10. Никитин, Е.А. Факторы неблагоприятного прогноза у больных хроническим лимфолейкозом: ретроспективный анализ 206 случаев / Е.А. Никитин, Ю.Ю. Лорие, А.Л. Меликян и др. // Терапевтический архив. — 2003.— Т. 75, № 7. — С. 38–47.
11. Никитин, Е.А. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение / Е.А. Никитин, А.Б. Судариков // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2013. — Т. 6, № 1. — С. 59–67.
12. Обухова, Т.Н. Комплексный кариотип — ключевой предиктор раннего рецидива у пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих терапию ибрутинибом / Т.Н. Обухова, Е.А. Никитин, М.А. Кислицына [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65, № S1. — С. 41–42.
13. Поддубная, И.В. Избранные вопросы онкогематологии. Хронический лимфолейкоз / И.В. Поддубная [и др.]. — Т. 2. — М.: Буки Веди, 2017. — 85 с.
14. Поддубная, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Российское профессиональное общество онкогематологов, Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Национальное гематологическое общество / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко. — М., 2018. — 356 с.
15. Поспелова, Т.И. Хронический лимфолейкоз в г. Новосибирске: реальная клиническая практика / Т.И. Поспелова, О.В. Березина, И.Б. Ковынев [и др.] // Бюллетень медицинской науки. — 2021. — № 3 (23). — С. 66–72.
16. Сёмочкин, С.В. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты

ретроспективного исследования / С.В. Сёмочкин, Е.Г. Аршанская, О.Д. Захаров [и др.] // Онкогематология. — 2015. — № 1. — С. 16–23.

17. Стадник, Е.А. Ретроспективное сравнение эффективности и токсичности режимов лечения FC и FCR у первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом / Е.А. Стадник, Е.А. Никитин, Б.В. Бидерман [и др.] // Онкогематология. — 2008. — № 1–2. — С. 39–46.
18. Стадник, Е.А. Эффективность комбинации бендамустина и ритуксимаба в первой линии терапии ХЛЛ: результаты исследования BEN-001 / Е.А. Стадник, В.В. Стругов, Т.О. Андреева [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 7. — С. 57–64.
19. Стругов, В.В. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза / В.В. Стругов, Е.А. Стадник, Ю.В. Вирц [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2016. — Т. 9, № 2. — С. 162–175.
20. Abruzzo, L.V. Trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia expresses a unique set of activated and targetable pathways / L.V. Abruzzo, C.D. Herling, G.A. Calin [et al.] // Haematologica. — 2018. — Vol. 103, № 12. — P. 2069–2078.
21. Agathangelidis, A. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL / A. Agathangelidis, A. Chatzidimitriou, K. Gemenetzi [et al.] // Blood. — 2021. — Vol. 137, № 10. — P. 1365–1376.
22. Ahn, I.E. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia / I.E. Ahn, C.M. Farber, M.S. Davids [et al.] // Blood Adv. — 2017. — Vol. 1, № 25. — P. 2433–2443. Published 2017 Nov 28.
23. Ahn, I.E. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with TP53 alterations / I.E. Ahn, X. Tian, A. Wiestner // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 383, № 5. — P. 498–500.
24. Ahn, I.E. Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib: Development and Validation of a Four-Factor Prognostic

Model / I.E. Ahn, X. Tian, D. Ipe [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2021. — Vol. 39, № 6. — P. 576–585.

25. Aitken, M.J.L. Emerging treatment options for patients with p53-pathway-deficient CLL / M.J.L. Aitken, H.J. Lee, S.M. Post // Ther. Adv. Hematol. — 2019 Dec 5. — Vol. 10. — P. 2040620719891356.
26. Alas, S. Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs / S. Alas, B. Bonavida // Cancer Researcher. — 2001. — Vol. 3, № 61. — P. 5137–5144
27. Al-Sawaf, O. Bendamustine and its role in the treatment of unfit patients with chronic lymphocytic leukemia: a perspective review / O. Al-Sawaf, P. Cramer, V. Goede et al. // Ther. Adv. Hematol. — 2017. — Vol. 8, № 6. — P. 197–205.
28. Al-Sawaf, O. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia / O. Al-Sawaf, E. Lilienweiss, J. Bahlo [et al.] // Blood. — 2020. — Vol. 135, № 11. — P. 866–870.
29. Al-Sawaf, O. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study / O. Al-Sawaf, C. Zhang, T. Lu [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2021. — Vol. 39, № 36. — P. 4049–4060.
30. Anderson, M.A. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax / M.A. Anderson, C. Tam, T.E. Lew [et al.] // Blood. — 2017. — Vol. 129, № 25. — P. 3362–3370.
31. Appleby, N. Risk adjusted therapy in chronic lymphocytic leukemia: a phase II cancer trials Ireland (CTRIAL-IE [ICORG 07-01]) study of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab therapy evaluating response adapted, abbreviated frontline therapy with FCR in non-del(17p) CLL / N. Appleby, D. O’Brien, F.M. Quinn [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2018. — Vol. 59, № 6. — P. 1338–1347.

32. Austen, B. Mutation Status of the Residual ATM Allele Is an Important Determinant of the Cellular Response to Chemotherapy and Survival in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Containing an 11q Deletion / B. Austen, A. Skowronska, C. Baker [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, № 34. — P. 5448–5457.
33. Austen, B. Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL / B. Austen, J.E. Powell, A. Alvi [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 106, № 9 — P. 3175–3182.
34. Autore, F. Front-Line Therapy for Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Bendamustine Plus Rituximab or Chlorambucil Plus Rituximab? Real-Life Retrospective Multicenter Study in the Lazio Region / F. Autore, I. Innocenti, F. Corrente [et al.] // Front. Oncol. — 2020. — Vol. 10. — P. 848. Published 2020 Jun 10.
35. Badoux, X.C. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL / X.S. Badoux, M.J. Keating, X. Wang [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 117, № 11. — P. 3016–3024.
36. Balatti, V. NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12 / V. Balatti, A. Bottoni, A. Palamarchuk [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 119, № 2. — P. 329–331.
37. Baliakas, P. Additional trisomies amongst patients with chronic lymphocytic leukemia carrying trisomy 12: the accompanying chromosome makes a difference / P. Baliakas, A. Puiggros, A. Xochelli [et al.] // Haematologica. — 2016. — Vol.101, № 7. — P. e299–e302.
38. Baliakas, P. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: A systematic reappraisal of classic cytogenetic data / P. Baliakas, M. Iskas, A. Gardiner [et al.] // Am. J. Hematol. — 2014. — Vol. 89, № 3. — P. 249–255.

39. Baliakas, P. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact / P. Baliakas, S. Jeromin, M. Iskas [et al.] // Blood. — 2019. — Vol. 133, № 11. — P. 1205–1216.
40. Baliakas, P. Cytogenetics in Chronic Lymphocytic Leukemia: ERIC Perspectives and Recommendations / P. Baliakas, B. Espinet, C. Mellink [et al.] // Hemasphere. — 2022. — Vol. 6, № 4. — P. e707.
41. Baliakas, P. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia / P. Baliakas, T. Moysiadis, A. Hadzidimitriou [et al.] // Haematologica. — 2019. — Vol. 104, № 2. — P. 360–369.
42. Barr, P.M. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia / P.M. Barr, C. Owen, T. Robak [et al.] // Blood Adv. — 2022. — Vol. 6, № 11. — P. 3440–3450.
43. Bellosillo, B. In Vitro Evaluation of Fludarabine in Combination With Cyclophosphamide and/or Mitoxantrone in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia / B. Bellosillo, N. Villamor, D. Colomer [et al.] // Blood. — 1999. — Vol. 94, № 8. — P. 2836–2843.
44. Benjamini, O. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes / O. Benjamini, P. Jain, L. Trinh L [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2015. — Vol. 56, № 6. — P. 1643–1650.
45. Bernal, A. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor / A. Bernal, R.D. Pastore, Z. Asgary [et al.] // Blood. — 2001. — Vol. 98, № 10. — P. 3050–3057.
46. Binet, J.L. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia / J.P. Binet, M. Leporrier, G. Dighiero // Cancer. — 1977. — Vol. 40, № 2 — P. 855–864.
47. Black, J.R.M. Genetic and non-genetic clonal diversity in cancer evolution / J.R.M. Black, N. McGranahan // Nat. Rev. Cancer. — 2021. — Vol. 21, № 6. — P. 379–392.

48. Blakemore, S.J. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukemia: data from the randomized UK LRF CLL4 trial / S.J. Blakemore, R. Clifford, H. Parker [et al.] // Leukemia. — 2020. — Vol. 34, № 7. — P. 1760–1774.
49. Borthakur, G. Immune anemias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab–incidence and predictors / G. Borthakur, S. O'Brien, W.G. Wierda, D.A. Thomas [et al.] // Br. J. Haematol. — 2007. — Vol. 136, №6. — P. 800–805.
50. Bosch, F. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia / F. Bosch, A. Ferrer, A. López-Guillermo [et al.] // British journal of hematology. — 2002. — Vol. 119, № 4. — P. 976–984.
51. Bourrier, N. Real world risk of infusion reactions and effectiveness of front-line obinutuzumab plus chlorambucil compared with other frontline treatments for chronic lymphocytic leukemia / N. Bourrier, I. Landego, O. Bucher [et al.] // BMC Cancer. — 2022 Feb 6. — Vol. 22, № 1. — P. 148.
52. Bouvet, E. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia / E. Bouvet, C. Borel, L. Oberic [et al.] // Haematologica. — 2013. — Vol. 98, № 1. — P. 65–70.
53. Bowen, D.A. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone / D.A. Bowen, T.G. Call, T.D. Shanafelt [et al.] // Leuk Lymphoma. — 2010 Apr. — Vol. 51, № 4. — P. 620–627.
54. Braggio, E. Longitudinal genome-wide analysis of patients with chronic lymphocytic leukemia reveals complex evolution of clonal architecture at disease progression and at the time of relapse / E. Braggio, N.E. Kay, S. VanWier [et al.] // Leukemia. — 2012 Jul. — Vol. 26, № 7. — P. 1698–1701.

55. Brieghel, C. The Number of Signaling Pathways Altered by Driver Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Impacts Disease Outcome / C. Brieghel, C. da Cunha-Bang, C.W. Yde [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2020. — Vol.26, № 6. — P. 1507–1515.
56. Brown, J.R. Chemoimmunotherapy Versus Targeted Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia: When, How Long, How Much, and in Which Combination? / J.R. Brown, M.J. Hallek, J.M. Pagel // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. — 2016. — Vol. 35. — P. e387–e398.
57. Burger, J.A. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia / J.A. Burger, A. Tedeschi, P.M. Barr [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373, № 25. — P. 2425–2437.
58. Burger, J.A. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study / J.A. Burger, P.M. Barr, T. Robak [et al.] // Leukemia. — 2020. — Vol. 34, № 3. — P. 787–798.
59. Burger, J.A. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia / J.A. Burger, M. Sivina, N. Jain [et al.] // Blood. — 2019. — Vol. 133. № 10. — P. 1011–1019.
60. Byrd, J.C. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study / J.C. Byrd, R.R. Furman, S.E. Coutre [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2020. — Vol. 26, № 15. — P. 3918–3927.
61. Byrd, J.C. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia / J.C. Byrd, J.R. Brown, S. O'Brien [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 371, № 3. — P. 213–223.
62. Byrd, J.C. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia / J.C. Byrd, R.R. Furman, S.E. Coutre [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369, № 1. — P. 32–42.

63. Byrd, J.C. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib / J. C. Byrd, R.R. Furman, S.E. Coutre [et al.] // Blood. — 2015. — Vol. 125, № 16. — P. 2497–2506.
64. Calin, G.A. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia / G. A. Calin, C.D. Dumitru, M. Shimizu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99, № 24. — P. 15524–15529.
65. Campo, E. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics / E. Campo, F. Cymbalista, P. Ghia [et al.] // Haematologica. — 2018. — Vol. 103, № 12. — P. 1956–1968.
66. Castro, J.E. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia / J.E. Castro, J.D. Sandoval-Sus, J. Bole [et al.] // Leukemia. — 2008. — Vol. 22, № 11. — P. 2048–2053.
67. Cerny, T. Mechanism of action of rituximab / T. Cerny, B. Borisch, M. Introna [et al.] // Anticancer Drugs. — 2002. — Vol. 13 (Suppl. 2). — P. S3–S10.
68. Cervantes-Gomez, F. Pharmacological and Protein Profiling Suggests Venetoclax (ABT-199) as Optimal Partner with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia / F. Cervantes-Gomez, B. Lamothe, J.A. Woyach [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2015. — Vol. 21, № 16. — P. 3705–3715.
69. Chanan-Khan, A. Real-World Testing Patterns for Risk Assessment and Implications on the Adoption of Novel Therapeutics in Chronic Lymphocytic Leukemia: IGHV Mutation Status, FISH Cytogenetic, and Immunophenotyping / A. Chanan-Khan, K. Yang, T. Liu [et al.] // Blood. — 2021. — Vol. 138 (Suppl. 1). — P. 4078.
70. Chatzidimitriou, A. Challenges and Solutions for Collecting and Analyzing Real World Data: The Eric CLL Database as an Illustrative Example / A. Chatzidimitriou, E. Minga, T. Chatzikonstantinou [et al.] // Hemasphere. — 2020 Sep 30. — Vol. 4, № 5. — P. e425.

71. Cheson, B.D. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group / B.D. Cheson, J.M. Bennett, K.R. Rai [et al.] // Am. J. Hematol. — 1988. — Vol. 29, № 3. — P. 152–163.
72. Cheson, B.D. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment / B.D. Cheson, J.M. Bennett, M. Grever [et al.] // Blood. — 1996. — Vol. 87, № 12. — P. 4990–4997.
73. Cheson, B.D. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma — the Lugano Classification / B. Cheson, R. Fisher, S. Barrington [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 32 — P. 3059–3068.
74. Chiattone, C. Real-world analysis of treatment patterns and clinical outcomes in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia from seven Latin American countries / C. Chiattone, D. Gomez-Almaguer, C. Pavlovsky [et al.] // Hematology. — 2020. — Vol. 25, № 1. — P. 366–371.
75. Chiorazzi, N. Chronic Lymphocytic Leukemia / N. Chiorazzi, K.R. Rai, M. Ferrarini // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352, № 8. — P. 804–815.
76. Cimmino, A. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 / A. Cimmino, G.A. Calin, M. Fabbri [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol.102, № 39. — P. 13944–13949.
77. Cohen, J.A. An Updated Perspective on Current Prognostic and Predictive Biomarkers in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Context of Chemoimmunotherapy and Novel Targeted Therapy / J.A. Cohen, R. Bomben, F. Pozzo [et al.] // Cancers (Basel). — 2020. — Vol. 12, № 4. — P. 894. Published 2020 Apr 7.
78. Collineau, M. Observation sur une altération particulière du sang / M. Collineau, J. Gendrin, J.B. Caventou // Journal général de médecine, de chirurgie et de pharmacie françaises et étrangères. — 1829. — Vol. 106. — P. 67–71.

79. Comparison of fludarabine, cyclophosphamide/doxorubicin/prednisone, and cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone in advanced forms of chronic lymphocytic leukemia: preliminary results of a controlled clinical trial. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Oncol. — 1993. — Vol. 20, (5 Suppl. 7). — P. 21–23.
80. Condoluci, A. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia / A. Condoluci, L. Terzi di Bergamo, P. Langerbeins [et al.] // Blood. — 2020. — Vol. 135, № 21. — P. 1859–1869.
81. Cramer, P. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG) / P. Cramer, S. Isfort, J. Bahlo [et al.] // Haematologica. — 2015. — Vol. 100, № 11. — P. 1451–1459.
82. Crombie, J. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact / J. Crombie, M.S. Davids // Am. J. Hematol. — 2017. — Vol. 92, № 12. — P. 1393–1397.
83. Cullen, P. Case of Splenitis Acutus / P. Cullen // Edinb. Med. Surg. J. — 1811. — Vol. 7, № 26. — P. 169–171.
84. Damle, R.N. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia / R.N. Damle, T. Wasil, F. Fais [et al.] // Blood. — 1999. — Vol. 94, № 6. — P. 1840–1847.
85. Dartigeas, C. Evaluating abbreviated induction with fludarabine, cyclophosphamide, and dose-dense rituximab in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia / C. Dartigeas, E. Van Den Neste, C. Berthou [et al.] // Leuk Lymphoma. — 2016 Feb. — Vol. 57, № 2. — P. 328–334.
86. Dartigeas, C. Rituximab maintenance versus observation following abbreviated induction with chemoimmunotherapy in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL 2007 SA): an open-label, randomized phase 3 study / C. Dartigeas, E. Van Den Neste, J. Léger [et al.] // Lancet Haematol. — 2018. — Vol. 5, № 2. — P. e82–e94.

87. Darwish, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of bendamustine and its metabolites / M. Darwish, M. Bond, E. Hellriegel [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. — 2015. — Vol. 75, № 6. — P. 1143–1154.
88. Davids, M.S. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study / M.S. Davids, B.L. Lampson, S. Tyekucheva [et al.] // The Lancet Oncology. — 2021. — Vol. 22, № 10. — P. 1391–1402.
89. De Back, T.R. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations / T.R. De Back, A.P. Kater, S.H. Tonino // Expert Rev. Hematol. — 2018. — Vol. 11, № 8. — P. 613–624.
90. Dearden, C. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: A beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia / C. Dearden, R. Wade, M. Else [et al.] // Blood. — 2008. — Vol. 111, № 4. — P. 1820–1826.
91. Deglesne, P.A. Survival response to B-cell receptor ligation is restricted to progressive chronic lymphocytic leukemia cells irrespective of Zap70 expression / P.A. Deglesne, N. Chevallier, R. Letestu [et al.] // Cancer Res. — 2006. — Vol. 66, № 14. — P. 7158–7166.
92. Del Giudice, I. NOTCH1 mutations in +12 chronic lymphocytic leukemia (CLL) confer an unfavorable prognosis, induce a distinctive transcriptional profiling and refine the intermediate prognosis of +12 CLL / I. Del Giudice, D. Rossi, S. Chiaretti [et al.] // Haematologica. — 2012. — Vol. 97, № 3. — P. 437–441.
93. Deng, J. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia / J. Deng, E. Isik, S.M. Fernandes [et al.] // Leukemia. — 2017 Oct. — Vol. 31, № 10. — P. 2075–2084.
94. Di Gaetano, N. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone / N. Di Gaetano, Y. Xiao, E. Erba [et al.] // British journal of haematology. — 2001. — Vol. 114, № 4. — P. 800–809.

95. Di Raimondo, F. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia patients treated with fludarabine / F. Di Raimondo, R. Giustolisi, E. Cacciola [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 1993. — Vol. 11, № 1–2. — P. 63–68.
96. Döhner, H. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis / H. Döhner, S. Stilgenbauer, M.R. James [et al.] // Blood. — 1997. — Vol. 89, № 7. — P. 2516–2522.
97. Döhner, H. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia / H. Döhner, S. Stilgenbauer, A. Benner [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343, № 26. — P. 1910–1916.
98. Dores, G.M. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology / G.M. Dores, W.F. Anderson, R.E. Curtis [et al.] // Br. J. Haematol. — 2007. — Vol. 139, № 5. — P. 809–819.
99. Dreger, P. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus / P. Dreger, P. Corradini, E. Kimby [et al.] // Leukemia. — 2007. — Vol. 21, № 1. — P. 12–17.
100. Duplay, M. Observation d’une altération très grande du sang / M. Duplay // Arch. Gen. Med., Paris, II. — 1834. — № 6. — P. 223–234.
101. Eichhorst, B. Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned Interim Analysis Of The CLL10 Trial, An International, Randomized Study Of The German CLL Study Group (GCLLSG) / B. Eichhorst, A.-M. Fink, R. Busch // Blood. — 2013. — Vol. 122, № 21. — P. 526.
102. Eichhorst, B. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat [et al.] // Ann. Oncol. — 2021. — Vol. 32, № 1. — P. 23–33.
103. Eichhorst, B. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomized,

phase 3, non-inferiority trial / B. Eichhorst, A.M. Fink, J. Bahlo [et al.] // Lancet Oncol. — 2016 Jul. — Vol. 17, № 7. — P. 928–942.

104. Eichhorst, B. Initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / B. Eichhorst, P. Cramer, M. Hallek // Semin. Oncol. — 2016. — Vol. 43, № 2. — P. 241–250.
105. Eyre, T.A. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis / T.A. Eyre, A.A. Kirkwood, S. Gohill [et al.] // Br. J. Haematol. — 2019. — Vol. 185, № 4. — P. 656–669.
106. Fabbri, G. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia / G. Fabbri, R. Dalla-Favera // Nat. Rev. Cancer. — 2016. — Vol. 16, № 3. — P. 145–162.
107. Fais, F. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors / F. Fais, F. Ghiotto, S. Hashimoto [et al.] // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102, № 8. — P. 1515–1525.
108. Fischer, K. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group / K. Fischer, P. Cramer, R. Busch [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2012 Sep 10. — Vol. 30, № 26. — P. 3209–3216.
109. Fischer, K. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial / K. Fischer, J. Bahlo, A.M. Fink [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 2. — P. 208–215.
110. Fischer, K. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions / K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2019. — Vol. 380, № 23. — P. 2225–2236.
111. Flinn, I.W. Fludarabine and cyclophosphamide produces a higher complete response rate and more durable remissions than fludarabine in patients with previously untreated CLL: Intergroup trial E2997 / I.W. Flinn, E. Kumm, M.R. Grever [et al.] // Blood. — 2004. — Vol. 104, № 139a. — P. 475.

112. Flinn, I.W. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997 / I.W. Flinn, D.S. Neuberg, M.R. Grever [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, № 7. — P. 793–798.
113. Foon, K.A. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia / K.A. Foon, M. Boyiadzis, S.R. Land [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27, № 4. — P. 498–503.
114. Fornecker, L.M. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience / L.M. Fornecker, T. Aurran-Schleinitz, A.S. Michallet [et al.] // Am. J. Hematol. — 2015. — Vol. 90, № 6. — P. 511–514.
115. Gahrton, G. Extra chromosome 12 in chronic lymphocytic leukaemia / G. Gahrton, K.H. Robert, K. Friberg [et al.] // Lancet. — 1980. — Vol. 1, № 8160. — P. 146–147.
116. Gahrton, G. Nonrandom chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia revealed by polyclonal B-cell-mitogen stimulation / G. Gahrton, K.H. Robert, K. Friberg [et al.] // Blood. — 1980. — Vol. 56, № 4. — P. 640–647.
117. Gaidano, G. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment / G. Gaidano, D. Rossi // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2017. — Vol. 2017, № 1. — P. 329–337.
118. Gail, M.H. Evaluating serial cancer marker studies in patients at risk of recurrent disease / M.H. Gail // Biometrics. — 1981. — Vol. 37, № 1. — P. 67–78.
119. Galton, D.A. Clinical trials of p-(DI-2-chloroethylamino)-phenylbutyric acid (CB 1348) in malignant lymphoma / D.A. Galton, L.G. Israels, J.T. Narbarro, M. Till // Br. Med. J. — 1955. — Vol. 12, № 2 (4949) — P. 1172–1176.
120. Gandhi, V. Combination of fludarabine and arabinosylcytosine for treatment of chronic lymphocytic leukemia: clinical efficacy and modulation of arabinosylcytosine pharmacology / V. Gandhi, L.E. Robertson, M.J. Keating,

W. Plunkett // Cancer Chemother Pharmacol. — 1994. — Vol. 34, № 1. — P. 30–36.

121. Gángó, A. Dissection of subclonal evolution by temporal mutation profiling in chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib / A. Gángó, D. Alpár, B. Galik [et al.] // Int. J. Cancer. — 2020. — Vol. 146, № 1. — P. 85–93.
122. Gentile, M. Survival risk score for real-life relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. A campus CLL study / M. Gentile, F. Morabito, G. Del Poeta [et al.] // Leukemia. — 2021. — Vol. 35, № 1. — P. 235–238.
123. Gentile, M. Validation of a survival-risk score (SRS) in relapsed/refractory CLL patients treated with idelalisib-rituximab / M. Gentile, E.A. Martino, A. Visentin [et al.] // Blood Cancer J. — 2020 Sep 16. — Vol. 10, № 9. — P. 92.
124. Ghia, P. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / P. Ghia, A. Pluta, M. Wach [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2020. — Vol. 38, № 25. — P. 2849–2861.
125. Goede, V. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials / V. Goede, P. Cramer, R. Busch [et al.] // Haematologica — 2014. — Vol. 99, № 6. — P. 1095–1100.
126. Goede, V. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions / V. Goede, K. Fischer, R. Busch [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2014 Mar 20. — Vol. 370, № 12. — P. 1101–1110.
127. González-Gascón-Y-Marín, I. From Biomarkers to Models in the Changing Landscape of Chronic Lymphocytic Leukemia: Evolve or Become Extinct / I. González-Gascón-Y-Marín, C. Muñoz-Novas, A.E. Rodríguez-Vicente [et al.] // Cancers (Basel). — 2021. — Vol. 13, № 8. — P. 1782.
128. Greaves, M. Clonal evolution in cancer / M. Greaves, C.C. Maley // Nature. — 2012 Jan 18. — Vol. 481, № 7381. — P. 306–313. Published 2012 Jan 18.

129. Greenberg, P.L. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes / P.L. Greenberg, H. Tuechler, J. Schanz [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 120, № 12. — P. 2454–2465.
130. Greil, R. Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line rituximab-containing chemoimmunotherapy: final results of the AGMT CLL-8a Mabtenance randomised trial / R. Greil, P. Obrtlíková, L. Smolej [et al.] // Lancet Haematol. — 2016. — Vol. 3, № 7. — P. e317–e329.
131. Gruber, M. Growth dynamics in naturally progressing chronic lymphocytic leukaemia / M. Gruber, I. Bozic, I. Leshchiner [et al.] // Nature. — 2019. — Vol. 570, № 7762. — P. 474–479.
132. Guièze, R. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia / R. Guièze, C.J. Wu // Blood. — 2015. — Vol. 126, № 4. — P. 445–453.
133. Gunnarsson, R. Array-based genomic screening at diagnosis and during follow-up in chronic lymphocytic leukemia / R. Gunnarsson, L. Mansouri, A. Isaksson [et al.] // Haematologica. — 2011. — Vol. 96, № 8. — P. 1161–1169.
134. Haferlach, C. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analyzed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping / C. Haferlach, F. Dicker, S. Schnittger [et al.] // Leukemia. — 2007. — Vol. 21, № 12. — P. 2442–2451.
135. Hallek, M. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial / M. Hallek, K. Fischer, G. Fingerle-Rowson [et al.] // Lancet. — 2010 Oct 2. — Vol. 376, № 9747 — P. 1164–1174.
136. Hallek, M. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia / M. Hallek, B.F. Eichhorst // The hematology journal: the official journal of the European Haematology Association / EHA. — 2004. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. S20–30.
137. Hallek, M. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic

Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines / M. Hallek, B.D. Cheson, D. Catovsky [et al.] // Blood. — 2008. — Vol. 111, № 12. — P. 5446–5456.

138. Hallek, M. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL / M. Hallek, B.D. Cheson, D. Catovsky [et al.] // Blood. — 2018. — Vol. 131, № 25. — P. 2745–2760.
139. Hamblin, T.J. Unmutated Ig VH Genes Are Associated with a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia / T.J. Hamblin, Z. Davis, A. Gardiner [et al.] // Blood. — 1999. — Vol. 94, № 6. — P. 1848–1854.
140. Hammarsund, M. Characterization of a novel B-CLL candidate gene--DLEU7--located in the 13q14 tumor suppressor locus / M. Hammarsund, M.M. Corcoran, W. Wilson [et al.] // FEBS Lett. — 2004. — Vol. 556, № 1–3. — P. 75–80.
141. Hansen, M.M. CHOP Versus Chlorambucil + Prednisolone in Chronic Lymphocytic Leukemia / M.M. Hansen, E. Andersen, H. Birgens [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 1991. — Vol. 5 (Suppl 1). — P. 97–100.
142. Hendry, L. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and low grade non-Hodgkin’s lymphoma / L. Hendry [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2004. — Vol. 45, № 5. — P. 945–950.
143. Herishanu, Y. Efficacy and safety of front-line therapy with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab regimen for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: the Israeli CLL Study Group experience / Y. Herishanu, N. Goldschmidt, O. Bairey [et al.] // Haematologica. — 2015. — Vol. 100, № 5. — P. 662–669.
144. Herishanu, Y. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with standard dose rituximab (LD-FCR) is an effective and safe regimen for elderly untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: The Israeli CLL study group experience / Y. Herishanu, T. Tadmor, A. Braester [et al.] // Hematol Oncol. — 2019 Apr. — Vol. 37, № 2. — P. 185–192.
145. Herling, C.D. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy / C.D.

Herling, M. Klaumünzer, C.K. Rocha [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 128, № 3. — P. 395–404.

146. Hillmen, P. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia / P. Hillmen, A.B. Skotnicki, T. Robak [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, № 35. — P. 5616–5623.
147. Hillmen, P. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study / P. Hillmen, A.C. Rawstron, K. Brock [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2019. — Vol. 37, № 30 — P. 2722–2729.
148. Hillmen, P. Real-world treatment patterns, adverse events and clinical outcomes in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in the UK / P. Hillmen, J. Xie, A. Yong [et al.] // Eur. J. Haematol. — 2021. — Vol. 2, № 2. — P. 219–227.
149. Hillmen, P. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study / P. Hillmen, J.G. Gribben, G.A. Follows [et al.] // J Clin Oncol. — 2014 Apr 20. — Vol. 32, № 12. — P. 1236–1241.
150. Hou, J.Z. Real-world ibrutinib dose reductions, holds and discontinuations in chronic lymphocytic leukemia / J.Z. Hou, K. Ryan, S. Du [et al.] // Future Oncol. — 2021. —Vol. 17, № 35. — P. 4959–4969.
151. Hozumi, N. Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions / N. Hozumi, S. Tonegawa // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. — 1976. — Vol. 73, № 10. — P. 3628–3632.
152. Huang, S.J. Characterization of treatment and outcomes in a population-based cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia referred for cytogenetic testing in British Columbia, Canada / S.J. Huang, L.J. Lee, A.S. Gerrie [et al.] // Leuk. Res. — 2017. — Vol. 55 — P. 79–90.
153. Ibbotson, R. Coexistence of trisomies of chromosomes 12 and 19 in chronic lymphocytic leukemia occurs exclusively in the rare IgG-positive variant / R. Ibbotson, A. Athanasiadou, L.A. Sutton [et al.] // Leukemia. — 2012. — Vol. 26, № 1. — P. 170–172.

154. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. // Lancet Oncol. — 2016. — Vol. 17, № 6. — P. 779–790.
155. Jain, N. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Nonrandomized Phase 2 Trial / N. Jain, M. Keating, P. Thompson [et al.] // JAMA oncology. — 2021. — Vol. 7, № 8. — P. 1213–1219.
156. Jaksic, B. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna / B. Jaksic, M. Brugiatelli, I. Krc [et al.] // Cancer. — 1997 Jun 1. — Vol. 79, № 11. — P. 2107–2114.
157. Janssens, A. High-risk clonal evolution in chronic B-lymphocytic leukemia: single-center interphase fluorescence in situ hybridization study and review of the literature / A. Janssens, N. Van Roy, B. Poppe [et al.] // Eur. J. Haematol. — 2012. — Vol. 89, № 1. — P. 72–80.
158. Jaramillo, S. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG) / S. Jaramillo, A. Agathangelidis, C. Schneider [et al.] // Haematologica. — 2020. — Vol. 105, № 11. — P. 2598–2607.
159. Jarošová, M. The importance of complex karyotype in prognostication and treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL): a comprehensive review of the literature / M. Jarošová, K. Plevová, J. Kotašková [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2019. — Vol. 60, № 10. — P. 2348–2355.
160. Jemal, A. Cancer statistics, 2007 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2007. — Vol. 57, № 1. — P. 43–66.
161. Johansson, B. Cell surface localized IgM kappa immunoglobulin reactivity in a case of chronic lymphocytic leukaemia / B. Johansson, E. Klein // Clin. Exp. Immunol. — 1970. — Vol. 6, № 3 — P. 421–428.

162. Jones, J.A. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial / J.A. Jones, A.R. Mato, W.G. Wierda [et al.] // Lancet Oncol. — 2018. — Vol. 19, № 1. — P. 65–75.
163. Juliusson, G. Prognostic information from cytogenetic analysis in chronic B-lymphocytic leukemia and leukemic immunocytoma / G. Juliusson, K.H. Robèrt, A. Ost [et al.] // Blood. — 1985. — Vol. 65, № 1. — P. 134–141.
164. Juliusson, G. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities / G. Juliusson, D. G. Oscier, M. Fitchett [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, № 11. — P. 720–724.
165. Kaplan, E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // J. Am. Statis. Assn. — 1958. — Vol. 53, № 282. — P. 457–481.
166. Kater, A.P. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study / A.P. Kater, J.Q. Wu, T. Kipps [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2020. — Vol. 38, № 34. — P. 4042–4054.
167. Keating, M.J. Fludarabine phosphate in the treatment of chronic lymphocytic leukemia / M.J. Keating // Semin Oncol. — 1990. — Vol. 17, № 5, Suppl 8. — P. 49–62.
168. Keating, M.J. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia / M.J. Keating, S. O’Brien, M. Albitar [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2005 Jun 20. — Vol. 23, № 18. — P. 4079–4088.
169. Keating, M.J. Fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL) / M.J. Keating, H. Kantarjian, M. Talpaz [et al.] // Nouv Rev Fr Hematol. — 1988. — Vol. 30, № 5–6. — P. 461–466.
170. Keating, M.J. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia / M.J. Keating, H. Kantarjian, M. Talpaz [et al.] // Blood. — 1989. — Vol. 74, № 1. — P. 19–25.

171. Keating, M.J. Fludarabine: A new agent with marked cytoreductive activity in untreated chronic lymphocytic leukemia / M.J. Keating, H. Kantarjian, S. O'Brien [et al.] // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol. — 1991. — Vol. 9, № 1. — P. 44–49.
172. Kimby, E. Chlorambucil/Prednisone versus CHOP in Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemias of B-Cell type. A Randomized Trial / E. Kimby, H. Mellstedt // Leuk Lymphoma. — 1991. — Vol. 5, Suppl 1. — P. 93–96.
173. Kittai, A.S. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib / A.S. Kittai, C. Miller, D. Goldstein [et al.] // Blood. — 2021. — Vol. 138, № 23. — P. 2372–2382.
174. Knauf, W.U. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia / W.U. Knauf, T. Lissichkov, A. Aldaoud [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27, № 26. — P. 4378–4384.
175. Knight, S.J. Quantification of subclonal distributions of recurrent genomic aberrations in paired pre-treatment and relapse samples from patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia / S.J. Knight, C. Yau, R. Clifford [et al.] // Leukemia. — 2012 Jul. — Vol. 26, № 7. — P. 1564–1575.
176. Kohrt, H.E. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity / H.E. Kohrt, I. Sagiv-Barfi, S. Rafiq [et al.] // Blood. — 2014. — Vol. 123, № 12. — P. 1957–1960.
177. Kreuzer, K.A. The impact of complex karyotype on the overall survival of patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia treated with idelalisib plus rituximab / K.A. Kreuzer, R.R. Furman, S. Stilgenbauer [et al.] // Leukemia. — 2020. — Vol. 34, № 1. — P. 296–300.
178. Ladyzynski, P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia / P. Ladyzynski, M. Molik, P. Foltynski // Cancer Treat. Rev. — 2015. — Vol. 41, № 2. — P. 77–93.
179. Landau, D.A. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia / D.A. Landau, S.L. Carter, P. Stojanov [et al.] // Cell. — 2013 Feb 14. — Vol. 152, № 4. — P. 714–726.

180. Landau, D.A. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse / D.A. Landau, E. Tausch, A.N. Taylor-Weiner [et al.] // Nature. — 2015. — Vol. 526, № 7574. — P. 525–530.
181. Landau, D.A. The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy / D.A. Landau, C. Sun, D. Rosebrock [et al.] // Nat. Commun. — 2017. — Vol. 8, № 1. — P. 2185.
182. Langerbeins P. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation / P. Langerbeins, R. Busch, N. Anheier [et al.] // Am. J. Hematol. — 2014 Dec. — Vol. 89, № 12. — P. E239–E243.
183. Laszlo, D. Fludarabine containing-regimens may adversely affect peripheral blood stem cell collection in low-grade non Hodgkin lymphoma patients / D. Laszlo, P. Galieni, D. Raspadori [et al.] // Leuk Lymphoma. — 2000. — Vol. 37, № 1–2. — P. 157–161.
184. Leach, M. Autoimmune thrombocytopenia: A complication of fludarabine therapy in lymphoproliferative disorders / M. Leach, R.M. Parsons, J.T. Reilly, D.A. Winfield // Clin. Lab. Haematol. — 2000. — Vol. 22, № 3. — P. 175–178.
185. Leeksma, A.C. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: a multi-center study / A.C. Leeksma, P. Baliakas, T. Moysiadis [et al.] // Haematologica. — 2021. — Vol. 106, № 1. — P. 87–97.
186. Leporrier, M. Role of fludarabine as monotherapy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia / M. Leporrier // Hematol. J. — 2004. — Vol. 5, Suppl 1. — P. S10–S19.
187. Levin, M.D. Protocol description of the HOVON 141/VISION trial: a prospective, multicentre, randomised phase II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥30 mL/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations / M.D. Levin, A.P. Kater, M. Mattsson [et al.] // BMJ Open. — Vol. 10, № 10. — P. e039168.

188. Lew, T.E. Outcomes of patients with CLL sequentially resistant to both BCL2 and BTK inhibition / T.E. Lew, V.S. Lin, E.R. Cliff [et al.] // Blood Adv. — 2021. — Vol. 5, № 20. — P. 4054–4058.
189. Lewis, J.R. The economic evaluation of personalised oncology medicines: ethical challenges / J.R. Lewis, W.L. Lipworth, I.H. Kerridge, R.O. Day // Med. J. Aust. — 2013. — Vol. 199, № 7. — P. 471–473.
190. Lewis, J.R.R. Use of Real-World Data for the Research, Development, and Evaluation of Oncology Precision Medicines / J.R.R. Lewis, I. Kerridge, W. Lipworth // JCO Precis. Oncol. — 2017. — Vol. 1. — P. 1–11.
191. Lin, V.S. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax / V.S. Lin, T.E. Lew, S.M. Handunnetti [et al.] // Blood. — 2020. — Vol. 135, № 25. — P. 2266–2270.
192. López, C. Different distribution of NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic leukemia with isolated trisomy 12 or associated with other chromosomal alterations / C. López, J. Delgado, D. Costa [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. — 2012. — Vol. 51, № 9. — P. 881–889.
193. Lu, P. Ibrutinib and venetoclax target distinct subpopulations of CLL cells: implication for residual disease eradication / P. Lu, S. Wang, C.A. Franzen [et al.] // Blood Cancer J. — 2021. — Vol. 11, № 2. — P. 39.
194. Malcikova, J. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia / J. Malcikova, K. Stano-Kozubik, B. Tichy [et al.] // Leukemia. — 2015. — Vol. 29, № 4. — P. 877–885.
195. Malcikova, J. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation / J. Malcikova, E. Tausch, D. Rossi [et al.] // Leukemia. — 2018. — Vol. 32, № 5. — P. 1070–1080.
196. Mansouri, L. Feasibility of targeted next-generation sequencing of the TP53 and ATM genes in chronic lymphocytic leukemia / L. Mansouri, L.A. Sutton, V. Ljungström [et al.] // Leukemia. — 2014. — Vol. 28, № 3. — P. 694–696.

197. Martell, R.E. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study / R.E. Martell, B.L. Peterson, H.J. Cohen [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2002. — Vol. 50, № 1. — P. 37–45.
198. Mato, A. The Connect CLL Registry: final analysis of 1494 patients with chronic lymphocytic leukemia across 199 US sites / A. Mato, C. Nabhan, N. Lamanna [et al.] // Blood Adv. — 2020 Apr 14. — Vol. 4, № 7. — P. 1407–1418.
199. Mato, A.R. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients / A.R. Mato, B.T. Hill, N. Lamanna [et al.] // Ann. Oncol. — 2017. — Vol. 28, № 5. — P. 1050–1056.
200. Mato, A.R. Prognostic Testing and Treatment Patterns in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Targeted Therapies: Results From the informCLL Registry / A.R. Mato, J.C. Barrientos, N. Ghosh [et al.] // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. — 2020. — Vol. 20, № 3. — P. 174–183.e3.
201. Mattsson, A. Risk-adapted bendamustine + rituximab is a tolerable treatment alternative for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia: a regional real-world report on 141 consecutive Swedish patients / A. Mattsson, S.E. Sylvan, A. Asklid [et al.] // Br. J. Haematol. — 2020. — Vol. 191, № 3. — P. 426–432.
202. McGowan-Jordan J. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) (Cytogenetic and Genome Research) / J. McGowan-Jordan, R. J. Hastings, S. Moore. — 1st Edition. — S. Karger, 2020. — 170 p.
203. Michallet, A-S. First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: A retrospective analysis / A.-S. Michallet, B. Cazin, E. Bouvet [et al.] // Journal of Geriatric Oncology. — 2013. — Vol. 4, № 2. — P. 141–147.
204. Migliazza, A. Nucleotide sequence, transcription map, and mutation analysis of the 13q14 chromosomal region deleted in B-cell chronic lymphocytic leukemia / A. Migliazza, F. Bosch, H. Komatsu [et al.] // Blood. — 2001. — Vol. 97, № 7. — P. 2098–2104.

205. Miller, C. Normal FISH CLL Represents a Heterogeneous Subgroup Where Prognosis Can be Refined with IGHV Mutational Status / C. Miller, Y. Huang, J. Hyak [et al.] // Blood. — 2021. — Vol. 138 (Suppl. 1). — P. 1563.
206. Montillo, M. Successful CD34+ cell mobilization by intermediate-dose Ara-C in chronic lymphocytic leukemia patients treated with sequential fludarabine and Campath-1H / M. Montillo, A. Tedeschi, V. Rossi [et al.] // Leukemia. — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 57–62.
207. Montserrat, E. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone / E. Montserrat, A. Alcalá, R. Parody [et al.] // Cancer. — 1985. — Vol. 15, № 56 (10). — P. 2369–2375.
208. Moreno, C. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance / C. Moreno, K. Hodgson, G. Ferrer [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 116, № 23. — P. 4771–4776.
209. Moreno, C. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase 3 iLLUMINATE trial / C. Moreno, R. Greil, F. Demirkan [et al.] // Haematologica. — 2022. — Vol. 107, № 9. — P. 2108–2120.
210. Mossner, E. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cellmediated B-cell cytotoxicity / E. Mossner, P. Brunker, S. Moser [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 115, № 22. — P. 4393–4402.
211. Mulligan, S. A randomised dose de-escalation safety study of oral fludarabine, +/- oral cyclophosphamide and IV rituximab (OFOCIR) as first line therapy of fit patients with CLL aged >65 years — End of recruitment analysis of response and toxicity of the Australasian / S. Mulligan, D. Gill, P. Turner [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 120, № 21. — P. 436.
212. Munir, T. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small

lymphocytic lymphoma / T. Munir, J.R. Brown, S. O'Brien [et al.] // Am. J. Hematol. — 2019. — Vol. 94, № 12. — P. 1353–1363.

213. Myint, H. Fludarabine related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia / H. Myint, J.A. Copplestone, J. Orchard [et al.] // Br. J. Haematol. — 1995. — Vol. 91, № 2. — P. 341–344.
214. Nam, A.S. Integrating genetic and non-genetic determinants of cancer evolution by single-cell multi-omics / A.S. Nam, R. Chaligne, D.A. Landau // Nat. Rev. Genet. — 2021. — Vol. 22, № 1. — P. 3–18.
215. National Cancer Institute [Website]. Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics review. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html. Accessed March 29th, 2022
216. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2021.
Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf (accessed on 9 February 2021).
217. Nordstrom, B.L. The safety of bendamustine in patients with chronic lymphocytic leukemia or non-Hodgkin lymphoma and concomitant renal impairment: a retrospective electronic medical record database analysis / B.L. Nordstrom, K.B. Knopf, D.Y. Teltsch [et al.] // Leuk Lymphoma. — 2014 Jun. — Vol. 55, № 6. — P. 1266–1273.
218. O'Brien, S. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment / S. O'Brien, H. Kantarjian, M. Beran [et al.] // Blood. American Society of Hematology, — 1993. — Vol. 82, № 6. — P. 1695–1700.
219. O'Brien, S. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience / S. O'Brien, R.R. Furman, S. Coutre [et al.] // Blood. — 2018. — Vol. 131, № 17. — P. 1910–1919.

220. O'Brien, S.M. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia / S.M. O'Brien, H. Kantarjian, D.A. Thomas [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2001 Apr 15. —Vol. 19, № 8. — P. 2165–2170.
221. Ojha, J. Deep Sequencing Identifies Genetic Heterogeneity and Recurrent Convergent Evolution in Chronic Lymphocytic Leukemia / J. Ojha, J. Ayres, C. Secreto [et al.] // Blood. — 2015. — Vol. 125, № 3. — P. 492–498.
222. Ouillette, P. Clonal evolution, genomic drivers, and effects of therapy in chronic lymphocytic leukemia. / P. Ouillette, K. Saiya-Cork, E. Seymour [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2013 Jun 1. — Vol. 19, № 11. — P. 2893–2904.
223. Ozegowski, W. IMET 3393, gamma-(1-methyl-5-bis-(*β*-chlrathyl)-amino-benzimidazlolyl(2)-buttersaure-hydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste / W. Ozegowski, D. Krebs // Zbl. Pharm. — 1971. — Vol. 110. — P. 1013–1019.
224. Ozegowski, W. w-[bis-(chlorethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents / W. Ozegowski, D. Krebs // J. Prakt. Chem. — 1963. — Vol. 20 — P. 178–186.
225. Pan, Z. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase / Z. Pan, H. Scheerens, S.J. Li [et al.] // Chem. Med. Chem. — 2007. — Vol. 2, № 1. — P. 58–61.
226. Panovská, A. Real-world data on efficacy and safety of obinutuzumab plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil, and rituximab plus bendamustine in the frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: The GO-CLLEAR Study by the Czech CLL Study Group / A. Panovská, L. Němcová, L. Nekvindová [et al.] // Hematol. Oncol. — 2020. — Vol. 38, № 4. — P. 509-516.
227. Parikh, S.A. Risk Factors for Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia / S.A. Parikh, T.D. Shanafelt // Curr. Hematol. Malign-Rep. — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. 294–299.
228. Patz, M. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells / M. Patz, P. Isaeva, N. Forcob [et al.] // Br. J. Haematol. — 2011. — Vol. 152, №3. — P. 295–306.

229. Petlickovski, A. Sustained signaling through the B-cell receptor induces Mcl-1 and promotes survival of chronic lymphocytic leukemia B cells / A. Petlickovski, L. Laurenti, X. Li [et al.] // Blood. — 2005. — Vol. 105, №12. — P. 4820–4827.
230. Puiggros, A. Patients with chronic lymphocytic leukemia and complex karyotype show an adverse outcome even in absence of TP53/ATM FISH deletions / A. Puiggros, R. Collado, M.J. Calasanz [et al.] Oncotarget. — 2017. — Vol. 8, № 3. — P. 54297–54303.
231. Rafiq, S. Comparative assessment of clinically utilized CD20-directed antibodies in chronic lymphocytic leukemia cells reveals divergent NK cell, monocyte, and macrophage properties / S. Rafiq, J.P. Butchar, C. Cheney [et al.] // J. Immunol. — 2013. — Vol. 190, № 6. — P. 2702–2711.
232. Rai, K.R. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) — Then and now / K.R. Rai, P. Jain // Am. J. Hematol. — 2016. — Vol.91, №3. — P. 330–340.
233. Rai, K.R. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K.R. Rai, A. Sawitsky, E.P. Cronkite // Blood. — 1975. — Vol. 46, № 2. — P. 219–234.
234. Rai, K.R. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia / K.R. Rai, B. L. Peterson, F. R. Appelbaum [et al.] // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society. — 2000. — Vol. 343, № 24. — P. 1750–1757.
235. Ricci, F. Fludarabine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review / F. Ricci, A. Tedeschi, E. Morra, M. Montillo // Ther. Clin. Risk Manag. — 2009. — Vol. 5, № 1. — P. 187–207.
236. Rigolin, G.M. An extensive molecular cytogenetic characterization in high-risk chronic lymphocytic leukemia identifies karyotype aberrations and TP53 disruption as predictors of outcome and chemorefractoriness / G.M. Rigolin, L. Formigaro, M. Cavallari [et al.] // Oncotarget. — 2017. — Vol. 8, № 17. — P. 28008–28020.
237. Rigolin, G.M. Extensive next-generation sequencing analysis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: Clinical and biological correlations / G.M. Rigolin, E. Saccenti, C. Bassi [et al.] // J. Hematol. Oncol. — 2016. — Vol. 9, № 1. — P. 88.

238. Rigolin, G.M. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI / G.M. Rigolin, M. Cavallari, F.M. Quaglia [et al.] // Blood. — 2017. — Vol. 129, № 26. — P. 3495–3498.
239. Robak, T. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study) / T. Robak, K. Jamroziak, J. Gora-Tybor [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 10, № 28(11). — P. 1863–1869.
240. Robak, T. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia / T. Robak, A. Dmoszynska, P. Solal-Céligny [et al.] // J Clin Oncol. — 2010 Apr 1. — Vol. 28, № 10. — P. 1756–1765.
241. Roberts, A.W. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables / A.W. Roberts, S. Ma, T.J. Kipps [et al.] // Blood. — 2019. — Vol. 134, № 2. — P. 111–122.
242. Robertson, L.E. A 3-day schedule of fludarabine in previously treated chronic lymphocytic leukemia / L.E. Robertson, S. O'Brien, H. Kantarjian [et al.] // Leukemia. — 1995. — Vol. 9, № 9. — P. 1444–1449.
243. Rodríguez-Vicente, A.E. Chronic lymphocytic leukemia: A clinical and molecular heterogenous disease / A.E. Rodríguez-Vicente, M.G. Díaz, J.M. Hernández-Rivas // Cancer Genet. — 2013. — Vol. 206, № 3. — P. 49–62.
244. Rogers, K.A. Phase 1b study of obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia / K.A. Rogers, Y. Huang, A.S. Ruppert // Blood. — 2018. — Vol. 132, № 15. — P. 1568–1572.
245. Rosenquist, R. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations / R. Rosenquist, P. Ghia, A. Hadzidimitriou [et al.] // Leukemia. — 2017. — Vol. 31, № 7. — P. 1477–1481.
246. Rose-Zerilli, M.J. ATM mutation rather than BIRC3 deletion and/or mutation predicts reduced survival in 11q-deleted chronic lymphocytic leukemia: data from

the UK LRF CLL4 trial / M.J. Rose-Zerilli, J. Forster, H. Parker [et al.] // Haematologica. — 2014. — Vol. 99, № 4. — P. 736–742.

247. Rossi, D. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia / D. Rossi, H. Khiabanian, V. Spina [et al.] // Blood. — 2014. — Vol. 123, № 14. — P. 2139–2147.
248. Rossi, D. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia / D. Rossi, S. Rasi, G. Fabbri [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 119, № 2. — P. 521–529.
249. Rossi, D. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation / D. Rossi, V. Spina, C. Deambrogi [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 117, № 12. — P. 3391–3401.
250. Rozman, C. Chronic lymphocytic leukemia / C. Rozman, E. Montserrat // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, № 16. — P. 1052–1057.
251. Sant, M. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project / M. Sant, C. Allemani, C. Tereanu [et al.] // Blood. — 2010 Nov 11. — Vol. 116, № 19. — P. 3724–3734.
252. Schuh, A. Monitoring chronic lymphocytic leukemia progression by whole genome sequencing reveals heterogeneous clonal evolution patterns / A. Schuh, J. Becq, S. Humphray [et al.] // Blood. — 2012 Nov 15. — Vol. 120, № 20. — P. 4191–4196.
253. Seung, S.J. Examining Treatment Patterns and Real-World Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia Using Administrative Data in Ontario / S.J. Seung, M. Hurry, S. Hassan [et al.] // Curr. Oncol. — 2021. — Vol. 28, № 6. — P. 4832–4844. Published 2021 Nov 19.
254. Seymour, J.F. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / J. F. Seymour, T.J. Kipps, B. Eichhorst [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2018. — Vol. 378, № 12. — P. 1107–1120.
255. Shanafelt, T.D. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia / T.D. Shanafelt, X.V. Wang, N.E. Kay [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2019. — Vol. 381, № 5. — P. 432–443.

256. Shanafelt, T.D. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. / T.D. Shanafelt, X.V. Wang, C.A. Hanson [et al.] // Blood. — 2022. — Vol. 140, № 2. — P. 112–120.
257. Sharman, J.P. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up / J.P. Sharman, M. Egyed, W. Jurczak [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2021. — Vol. 39 (Suppl. 15). — P. 7509.
258. Sharman, J.P. Acalabrutinib with or without Obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial / J.P. Sharman, M. Egyed, W. Jurczak [et al.] // Lancet. — 2020 May 30. — Vol. 395, № 10238 — P. 1278–1291.
259. Sharman, J.P. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / J.P. Sharman, M. Egyed, W. Jurczak [et al.] // Leukemia. — 2022. — Vol. 36, № 4. — P. 1171–1175.
260. Shaw, R.K. A study of prednisone therapy in chronic lymphocytic leukemia / R.K. Shaw, D.R. Boggs, H.R. Silberman, E. Frei, III // Blood. — 1961. — Vol. 17, № 2. — P. 182–195.
261. Skowronska, A. Biallelic ATM Inactivation Significantly Reduces Survival in Patients Treated on the United Kingdom Leukemia Research Fund Chronic Lymphocytic Leukemia 4 Trial / A. Skowronska, A. Parker, G. Ahmed [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2012. — Vol. 30, № 36. — P. 4524–4532.
262. Soumerai, J.D. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations / J.D. Soumerai, A. Ni, M. Darif [et al.] // Lancet Haematol. — 2019. — Vol. 6, № 7. — P. e366–e374.
263. Špaček, M. Prospective observational study in comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia receiving first-line bendamustine with rituximab / M. Špaček, P. Obrtlíková, S. Hrobková [et al.] // Leuk. Res. — 2019. — Vol. 79. — P. 17–21.

264. Stephen, P. Toxicity Is Not Associated with Age or Comorbidity Score in a Randomised Study of Oral Fludarabine and Cyclophosphamide and IV Rituximab (FCR) As First-Line Therapy of Fit, Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / P. Stephen, M.G. Gill, P. Turner [et al.] // Blood. — 2014. — Vol. 124, № 21. — P. 4695.
265. Stevenson, F.K. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia / F.K. Stevenson, S. Krysov, A.J. Davies [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118, № 16. — P. 4313–4320.
266. Stilgenbauer, S. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival / S. Stilgenbauer, S. Sander, L. Bullinger [et al.] // Haematologica. — 2007. — Vol. 92, № 9. — P. 1242–1245.
267. Stilgenbauer, S. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial / S. Stilgenbauer, A. Schnaiter, P. Paschka [et al.] // Blood. — 2014. — Vol. 123, № 21. — P. 3247–3254.
268. Stilgenbauer, S. Molecular characterization of 11q deletions points to a pathogenic role of the ATM gene in mantle cell lymphoma / S. Stilgenbauer, D. Winkler, G. Ott [et al.] // Blood. — 1999. — Vol. 94, № 9. — P. 3262–3264.
269. Stilgenbauer, S. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia / S. Stilgenbauer, T. Zenz // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2010. — Vol. 2010 — P. 481–488.
270. Stölzel, F. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia / F. Stölzel, B. Mohr, M. Kramer [et al.] // Blood Cancer J. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. e386.
271. Strati, P. Myelosuppression after frontline Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia / P. Strati, W. Wierda, J. Burger J [et al.] // Cancer. — 2013. — Vol. 119, № 21. — P. 3805–3811.
272. Sutton, L.A. Targeted next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia: a high-throughput yet tailored approach will facilitate implementation in a clinical

setting / L.A. Sutton, V. Ljungstrom, L. Mansouri [et al.] // Haematologica. — 2015. — Vol. 100, № 3. — P. 370–376.

273. Swerdlow, S.H. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow, E. Campo, S.A. Pileri [et al.] // Blood. 2016. — Vol. 127, № 20. — P. 2375–2390.
274. Sylvan, S.E. First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013 / S.E. Sylvan, A. Asklid, H. Johansson [et al.] // Haematologica. — 2019. — Vol.104, № 4. — P. 797–804.
275. Szász, R. Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia, Focusing on Long Term Cytopenias Before and After the Era of Targeted Therapies / R. Szász, B. Telek, Á. Illés // Pathol. Oncol. Res. — 2021. — Vol. 27. — P. 1609742. Published 2021 Apr 27.
276. Tam, C.S. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma / C.S. Tam, M. Wolf, H.M. Prince [et al.] // Cancer. — 2006. — Vol. 106, № 11. — P. 2412–2420.
277. Tam, C.S. Early and late infectious consequences of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with indolent lymphoid malignancies / C. Tam, J.F. Seymour, M. Brown [et al.] // Haematologica. — 2005 May. — Vol. 90, № 5. — P. 700–702.
278. Tam, C.S. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort / C.S. Tam, J.N. Allan, T. Siddiqi [et al.] // Blood. —2022. — Vol. 139, № 22. — P. 3278–3289.
279. Tam, C.S. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) / C.S. Tam, S. O’Brien, W. Plunkett [et al.] // Blood. — 2014. — Vol. 124, № 20. — P. 3059–3064.

280. Tam, C.S. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / C.S. Tam, S. O'Brien, W. Wierda [et al.] // Blood. — 2008. — Vol. 112, № 4. — P. 975–980.
281. Tambaro, F.P. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome / F.P. Tambaro, G. Garcia-Manero, S.M. O'Brien [et al.] // Leukemia. — 2016. — Vol. 30, № 2. — P. 325–330.
282. Tausch, E. Genetic markers and outcome with front line Obinutuzumab plus chlorambucil or venetoclax — updated analysis of the CLL14 trial / E. Tausch, C. Schneider, D. Yosifov [et al.] // EHA2021 Virtual Congress Abstract Book. HemaSphere. — June 2021. — Vol. 5. — P. 26.
283. Therneau, T.M. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model / T.M. Therneau, P.M. Grambsch. — Springer Science & Business Media, 2000. — 350 p.
284. Thompson, P.A. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens / P.A. Thompson, S.M. O'Brien, W.G. Wierda [et al.] // Cancer. — 2015. — Vol. 121, № 20. — P. 3612–3621.
285. Thompson, P.A. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia / P.A. Thompson, C.S. Tam, S.M. O'Brien [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 3. — P. 303–309.
286. Timofeeva, N. Ibrutinib combinations in CLL therapy: scientific rationale and clinical results / N. Timofeeva, V. Gandhi // Blood Cancer J. — 2021. — Vol. 11, № 4. — P. 79.
287. Todd, T. Preliminary results from a survey of «Real-Life» first line therapy of chronic lymphocytic leukaemia in the UK / T. Todd, A. Forbes, M. Ewings [et al.] // Haematologica. — 2013. — Vol. 98 (Suppl.1). — P. 43.
288. Tonegawa, S. Somatic generation of antibody diversity / S. Tonegawa // Nature. — 1983. — Vol. 302, № 5909. — P. 575–581.

289. Tsimberidou, A.M. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia / A.M. Tsimberidou, H.M. Kantarjian, J. Cortes [et al.] // Cancer. — 2003. — Vol. 97, № 7. — P. 1711–1720.
290. Turk, W. Ein System der Lymphomatosen / W. Turk // Klin Wochenschr. — 1903. — Vol. 16 — P. 1073–1085.
291. Vaddavalli, P.L. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging / P.L. Vaddavalli, B. Schumacher // Trends Genet. — 2022 Jun. — Vol. 38, № 6. — P. 598–612.
292. Visentin, A. Prognostic and Predictive Effect of IGHV Mutational Status and Load in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on FCR and BR Treatments / A. Visentin, M. Facco, C. Gurrieri [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. — 2019. — Vol. 19, № 10. — P. 67.
293. Visentin, A. The combination of complex karyotype subtypes and IGHV mutational status identifies new prognostic and predictive groups in chronic lymphocytic leukaemia / A. Visentin, L. Bonaldi, G.M. Rigolin [et al.] // Br. J. Cancer. — 2019. — Vol. 121, № 2. — P. 150–156.
294. Wang, J. Tumor evolutionary directed graphs and the history of chronic lymphocytic leukemia / J. Wang, H. Khiabanian, D. Rossi [et al.] // Elife. — 2014 Dec.11. — Vol. 3. — P. e02869.
295. Weide, R. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017 / R. Weide, S. Feiten, G. Chakupurakal [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2020. — Vol. 61, № 3. — P. 557–566.
296. Weiner, G.J. Rituximab: mechanism of action / G. J. Weiner // Semin. Hematol. — 2010. — Vol. 47, № 2. — P. 115–123.
297. Weiss, R.B. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia / R.B. Weiss, J. Freiman, S.L. Kweder [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, № 5 — P. 1885–1889.

298. Woyach, J.A. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL / J.A. Woyach, A.S. Ruppert, N.A. Heerema [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2018. — Vol. 379, № 26. — P. 2517–2528.
299. Yu, L. Survival of Del17p CLL depends on genomic complexity and somatic mutation / L. Yu, H.T. Kim, S. Kasar [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2017. — Vol. 23, № 3. — P. 735–745.
300. Zainuddin, N. TP53 Mutations are infrequent in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia / N. Zainuddin, F. Murray, M. Kanduri [et al.] // Leuk. Res. — 2011. — Vol. 35, № 2. — P. 272–274.
301. Zech, L. Chromosome 13 — a new marker for B-cell chronic lymphocytic leukemia / L. Zech, H. Mellstedt // Hereditas. — 1988. — Vol. 108, № 1. — P. 77–84.
302. Zenz, T. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial / T. Zenz, S. Habe, T. Denzel [et al.] // Blood. — 2009 Sep 24. — Vol. 114, № 13. — P. 2589–2597.
303. Zenz, T. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up / T. Zenz, A. Kröber, K. Scherer [et al.] // Blood. — 2008. — Vol. 112, № 8. — P. 3322–3329.
304. Zenz, T. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy / T. Zenz, J.G. Gribben, M. Hallek [et al.] // Blood. — 2012. — Vol. 119, № 18. — P. 4101–4107.
305. Zenz, T. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia / T. Zenz, B. Eichhorst, R. Busch [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28, № 29. — P. 4473–4479.
306. Zhou, Y. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma / Y. Zhou, G. Tang, L.J. Medeiros [et al.] // Mod. Pathol. — 2012. — Vol. 25, № 2. — P. 237–245.