



© СС 0 Коллектив авторов, 2020
УДК 616-006.446.2-036.12-036.8-08
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96

**О. Б. Калашникова*, М. О. Иванова, Н. П. Волков, Е. В. Кондакова,
Е. А. Измайлова, И. М. Бархатов, Т. Л. Гиндина, Е. В. Бабенко, Н. Б. Михайлова,
И. С. Моисеев, А. Д. Кулагин**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Поступила в редакцию 19.08.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Биологическая гетерогенность хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) отражается в скорости прогрессирования, потребности в терапии и ответе на проводимое лечение. Анализ факторов прогноза способствует улучшению качества лечения и рациональному распределению ресурсов здравоохранения.

Методы и материалы. Из наблюдаемых 890 пациентов с документированной стадией ХЛЛ лечение получали 405 (45,5 %). В 1-й линии 173 пациента получили интенсивные режимы (FCR или BR), 6 — таргетные препараты, 226 — все остальные режимы. В качестве прогностических маркеров анализировали исходную стадию заболевания, мутационный статус IGHV, del17p с комплексным кариотипом или без него.

Результаты. Иммунохимиотерапевтические режимы показали высокую эффективность при условии выполнения запланированного объема лечения. Комбинация таких прогностических параметров, как исходная стадия ХЛЛ, мутационный статус IGHV и наличие del17p и (или) комплексного кариотипа, позволяет отчетливо выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом, для которой целесообразно использовать либо интенсивные программы, либо таргетную терапию в 1-й линии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, факторы прогноза, предикторы ответа, мутационный статус VH-генов, del17p, комплексный кариотип

Для цитирования: Калашникова О. Б., Иванова М. О., Волков Н. П., Кондакова Е. В., Измайлова Е. А., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Бабенко Е. В., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д. Факторы прогноза и эффективность терапии первой линии хронического лимфолейкоза: результаты 10-летнего наблюдения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(3):80–96. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96.

* **Автор для связи:** Ольга Борисовна Калашникова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: o4290@yandex.ru.

**Olga B. Kalashnikova*, Maria O. Ivanova, Nikita P. Volkov, Elena V. Kondakova,
Ekaterina A. Izmailova, Ildar M. Barhatov, Tatiana L. Gindina, Elena V. Babenko,
Natalya B. Mikhailova, Ivan S. Moiseev, Alexander D. Kulagin**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PROGNOSTIC FACTORS AND EFFECTIVENESS OF THE FIRST-LINE THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: RESULTS OF 10-YEAR FOLLOW-UP

Received 19.08.2020; accepted 06.11.2020

Summary

Introduction. The biological heterogeneity of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is reflected in the rate of progression, the need for therapy, and the response to treatment. Analysis of prognostic factors contributes to improving the quality of treatment and rational distribution of healthcare resources.

Materials and methods. Among 890 patients with documented stage of CLL, 405 (45.5 %) received treatment. As the first-line of treatment, 173 patients received intensive regimens (FCR or BR), 6 – new agents, and 226 – all other regimens. The initial stage of the disease, mutation status of IGHV, del17p with or without complex karyotype were analyzed as prognostic markers.

Results. Immunochemotherapeutic regimens were shown to be highly effective in case planned amount of treatment was completed. The combination of such prognostic parameters as the initial stage of the disease, the mutation status of IGHV, and the presence of del17p and/or complex karyotype allows us to clearly identify a group of patients with an unfavorable prognosis, for which it is advisable to use either intensive programs or new agents in the first-line therapy.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, prognostic markers, predictors of the response, IGHV mutation status, del17p, complex karyotype

For citation: Kalashnikova O. B., Ivanova M. O., Volkov N. P., Kondakova E. V., Izmailova E. A., Barhatov I. M., Gindina T. L., Babenko E. V., Mikhailova N. B., Moiseev I. S., Kulagin A. D. Prognostic factors and effectiveness of the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: results of 10-year follow-up. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):80–96. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96.

* **Corresponding author:** Olga B. Kalashnikova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: o4290@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) характеризуется моноклональной пролиферацией и накоплением зрелых лимфоцитов с характерным иммунофенотипом с экспрессией В-клеточных маркеров CD19 и CD20 совместно с CD5 и CD23, а также прогрессирующим накоплением этих клеток в крови, вторичных лимфатических тканях (лимфоузлы и селезенка) и костном мозге [1]. Классификация гемопоэтических неоплазий Всемирной организации здравоохранения определяет ХЛЛ как лейкоемическую фазу лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) с одинаковой морфологией и характеристиками иммунофенотипа клональных лимфоцитов с разницей в отсутствии лейкоемической фазы (<5000 клональных В-клеток в 1 мкл крови) [2].

ХЛЛ остается наиболее часто встречающимся хроническим лейкозом взрослых в западных странах [3]. Более 15 000 вновь диагностированных случаев ХЛЛ и около 4500 смертей регистрируется ежегодно [3]. Заболеваемость в Западном полушарии составляет 4–6/100 000 населения в год [4]. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 70–72 года [4]. В Российской Федерации (РФ) ХЛЛ выявляется реже: в 2018 г. заболеваемость составила 2,94/100 000 населения в год, а медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [5].

Ранние исследования ХЛЛ показали, что выживаемость строго зависит от стадии заболевания в соответствии с системами клинического стадирования К. Rai [6] и J. Binet [7]. К настоящему времени глубокое понимание патофизиологии ХЛЛ привело к появлению множества прогностических биомаркеров. С одной стороны, это отражает биологическую неоднородность заболевания, что проявляется в вариабельном клиническом течении, скорости прогрессирования, ответе на терапию. С другой – до сих пор ни один из этих биомаркеров сам по себе не является показанием для начала лечения. В этих условиях прогностические маркеры приобретают наибольшую ценность, если они являются предикторами ответа на терапию [8].

Мутация в гене *TP53* – первый маркер, который показал, что его отрицательное прогностическое значение обусловлено нарушением ответа на генотоксическую терапию [9], так как результат такой терапии зависит от индукции апоптоза, а он – от функциональной активности белка p53 [10]. Подавляющее большинство повреждений гена *TP53* (либо за счет del17p в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций в самом гене *TP53*) ведут к снижению или полной утрате его функции [10]. После сдерживающего фактора в виде иммунохимиотерапии (ИХТ) клетки ХЛЛ с генетическими поломками, резистентными к применяемым препаратам, подвергаются клональной селекции, что ведет к аккумуляции, экспансии и доминированию на момент рецидива клона с утратой функции гена *TP53* [11]. Таким образом, выключение или снижение активности белка p53 – синоним химиорефрактерности. На сегодняшний день Международной рабочей группой по изучению ХЛЛ (iwCLL) определение наличия del17p методом флуоресцентной гибридизации (FISH) и определение мутаций гена *TP53* методом секвенирования по Сэнгеру рекомендуется выполнять всем пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ перед началом первой и всех последующих линий терапии для выбора терапевтической тактики [12]. Этот маркер включен в шкалу Международного прогностического индекса (IPI-CLL) неблагоприятных событий с самым высоким отношением рисков – 4,2 [13].

Вторым по весомости (отношение рисков достигает 2,6) прогностическим фактором шкалы IPI-CLL является мутационный статус генов вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (VH-генов) [13]. Немутированный вариант VH-генов (*U-CLL*) ассоциирован с повышенной активностью сигнального пути В-клеточного рецептора, полиреактивностью к антигенам (в том числе к аутоантигенам) и характеризуется большей вероятностью носительства и возникновения неблагоприятных генетических повреждений [14], что определяет как ответ на терапию, так и прогноз пациентов с *U-CLL* в целом [15, 16]. Клетки ХЛЛ с мутированным вариантом VH-генов (*M-CLL*) характеризуются анергией и высокой специфичностью

В-клеточного рецептора, что позволяет с высокой эффективностью лечить таких пациентов стандартными ИХТ-режимами и, вероятно, добиваться биологического излечения [17].

Группой европейских исследователей [18] было показано влияние комплексного кариотипа (КК) на прогноз пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ: 3–4 поломки клинически значимы только в присутствии del17p/мутации TP53, ≥5 поломок — всегда неблагоприятный прогноз, независимо от мутационного статуса VH-генов и TP53, в то же время КК с 5 и более поломками ассоциирован с большей частотой U-CLL и утратой функции гена TP53 (76 и 65 % соответственно) [18], что характеризует данный маркер и как прогностический, и как предикторный.

Значимый прогресс достигнут в терапии ХЛЛ за последние 20 лет. К последней четверти XX в. единственной доступной терапевтической опцией был Хлорамбуцил в монорежиме или в комбинации с Преднизолоном. Внедрение с 2002 г. в практику Флударабина, а затем Бендамустина позволило увеличить число общих ответов на терапию и продлить беспрогрессивную выживаемость (БПВ) по сравнению с Хлорамбуцилом [19, 20]. Появление моноклональных анти-CD20-антител улучшило как частоту общего ответа (ЧОО) и БПВ, так и общую выживаемость (ОВ) пациентов с ХЛЛ [21]. Флударабин-содержащие режимы улучшили результаты лечения пациентов с del11q, но не продемонстрировали высокой эффективности у пациентов с del17p-мутацией TP53 [9]. Кроме того, серьезными лимитирующими факторами применения флударабин-содержащих режимов являются гемолитические осложнения [22, 23], снижение клиренса креатинина [24] и развитие аутоиммунных цитопений, в частности, парциальной красноклеточной аплазии кроветворения [25]. Бендамустин-содержащие режимы имеют меньше ограничений [26], тем не менее проведение комбинированных иммунохимотерапевтических режимов сопряжено с высоким риском развития глубоких нейтропений и инфекционных осложнений, особенно в группе пожилых пациентов [27]. В отсутствие терапевтической альтернативы используются различные модификации режимов FCR (Флударабин, Циклофосфамид, Ритуксимаб) и BR (Бендамустин, Ритуксимаб) с вынужденным снижением интенсивности доз [28, 29]. Это, в свою очередь, значительно снижает эффективность лечения данной категории пациентов в целом. Более чем у 70 % пожилых пациентов результаты применения таких режимов неудовлетворительные [30]. У этой категории пациентов комбинация Хлорамбуцила с представителем нового поколения анти-CD20-моноклональных антител Обинтузумабом показала более высокую частоту общих ответов (ЧОО) по сравнению с комбинацией Хлорамбуцил + Ритуксимаб [31].

Благодаря внедрению в практику новых таргетных препаратов, направленных на регуля-

цию сигнального пути В-клеточного рецептора и BCL2-опосредованный путь регуляции апоптоза, не только расширился терапевтический арсенал, но и достигнуто значимое улучшение результатов терапии ХЛЛ, в том числе для пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ХЛЛ, ХЛЛ высокого риска, а также для пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью. Так, в клинических исследованиях Ибрутиниба впервые показано увеличение общей выживаемости у больных с рефрактерным ХЛЛ по сравнению с группой исторического контроля [32]. Кроме того, группа новых таргетных препаратов продемонстрировала высокую ЧОО у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ХЛЛ и даже у пациентов с del17p-мутацией TP53 [33]. Тем не менее прогноз этой категории пациентов остается неблагоприятным [34].

Исследования последних лет демонстрируют наилучшие результаты терапии новыми таргетными препаратами при назначении их пациентам с del17p-мутацией TP53 в 1-й линии терапии [35, 36].

Между тем успехи двух последних десятилетий в терапии ХЛЛ известны нам преимущественно за счет хорошо спланированных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), в которые, по понятным причинам, попадает меньшинство пациентов. Поэтому затруднительно судить, достигнут ли прогресс, демонстрируемый в РКИ, в реальной клинической практике в РФ. В литературе представлен имеющийся опыт применения как ИХТ-режимов, так и новых таргетных препаратов отечественными научными группами [37–40]. Имеются единичные публикации, отражающие эффективность терапии ХЛЛ в условиях практического здравоохранения на большом числе пациентов [41].

Исходя из вышеизложенного, **целью** работы явилась оценка факторов прогноза в рамках медико-социальной характеристики пациентов с ХЛЛ, а также оценка эффективности лечения ХЛЛ в условиях реальной клинической практики по данным муниципального межрайонного гематологического отделения поликлиники с клинико-диагностическим центром (КДЦ) и НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой (НИИ ДОГиТ) ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для оценки медико-социальных характеристик и эффективности проводимой терапии ретроспективно проанализированы данные из первичной медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезней) 957 больных ХЛЛ и ЛМЛ, наблюдаемых в поликлинике с КДЦ и в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Диагноз ХЛЛ или ЛМЛ устанавливали на основании общепринятых международных критериев [12, 42]. Анализ результатов выполнен по состоянию на 01.03.2020 г.

К медико-социальным характеристикам отнесены пол, возраст, стадия заболевания по системам клинического стадирования K. Rai [6] и J. Binet [7] для ХЛЛ и по модифицированной системе Ann Arbor [43] для ЛМЛ.

Роль прогностических факторов (стадия по K. Rai, del17p с комплексным кариотипом или без него, мутационный статус VH-генов) оценивали по их влиянию на время до начала 1-й линии терапии, ответ на терапию (критерии ответа iwCLL-2008 (до 2018 г.) [42] и iwCLL-2018 (после 2018 г.) [12]), беспрогрессивную и общую выживаемость с учетом характера и интенсивности (для ИХТ-режимов) проводимой терапии. Наличие del17p определяли с помощью метода FISH. Комплексный кариотип определялся с помощью стандартного кариотипирования с или без FISH. Под комплексным кариотипом подразумевали случаи ≥ 3 хромосомных поломок с del17p и ≥ 5 поломок с или без del17p [18]. Ввиду наихудшего прогностического значения [18], эти случаи были объединены при анализе со случаями с del17p и обозначены как del17p/КК. Мутационный статус VH-генов определяли согласно рекомендованной методике [44] секвенированием по Сэнгеру с последующим определением гомологии герминальной последовательности.

ОВ оценивали как время от постановки диагноза (для всей популяции) или от начала соответствующей линии терапии (для получавших терапию) до смерти от любой причины или последнего контакта с пациентом. БПВ оценивали как время от начала терапии до задокументированной прогрессии или смерти от любой причины. Время до первого лечения оценивали как интервал между датами постановки диагноза и начала 1-й линии терапии. В анализ по известному факту проводимой терапии включены только пациенты с документированной стадией заболевания (890 из 957, 93,0 % от всей популяции).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ «R» (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*) и «SPSS v. 26.0» (*SPSS, Inc., Chicago, Ill*). Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана — Майера [45]. Статистическую значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью логрангового критерия. Сравнительный анализ качественных признаков между группами проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 . Для анализа количественных характеристик использовали U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз ХЛЛ или ЛМЛ был установлен 957 пациентам за период с 1988 по 2019 г. Из них число пациентов со вновь выявленными случаями ХЛЛ/ЛМЛ составило 691. Подавляющее большинство

($n = 902$, 94,3 %) наблюдаемых пациентов являются жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 55 (5,7 %) — других регионов РФ. Исходные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Медиана наблюдения составила 56,4 месяца (0,0 — 367,3). Медиана возраста наблюдаемых пациентов — 65,0 года (23,5 — 94,0). Из 957 наблюдаемых пациентов 271 (28,3 %) умерли, 686 (72,2 %) остаются живы. Медиана ОВ составила 150,1 месяца (95 % ДИ 132,9 — 167,3). ОВ в течение 5 и 10 лет по всей когорте достигала 79,2 и 60,1 % соответственно. По достижении медианы (12,5 года) относительная ОВ составила 49,4 %.

Гендерные и возрастные характеристики пациентов показаны на рис. 1.

ОВ для всей популяции пациентов в зависимости от возраста на момент постановки диагноза: для лиц < 65 лет она составила 213,6 месяца (95 % ДИ 169,9 — 257,3), ≥ 65 лет — 102,6 месяца (95 % ДИ 83,9 — 121,4), $p < 0,001$. Медиана ОВ статистически значимо отличалась для мужчин и женщин и составила 123,4 (95 % ДИ 98,8 — 147,9) и 177,0 (95 % ДИ 148,6 — 205,4) соответственно ($p = 0,001$).

В когорте доминировали больные с критерияльным ХЛЛ ($n = 937$, 98 %), и лишь 20 (2 %) больных имели ЛМЛ. Стадия на момент постановки диагноза документирована у 870 пациентов с ХЛЛ и у всех пациентов с ЛМЛ (табл. 1).

Мутационный статус VH-генов исследовали у 114 пациентов (11,9 %). *M-CLL* был выявлен у 54 (47,3 %), *U-CLL* — у 60 (52,6 %). У лиц моложе 65 лет на момент постановки диагноза немутированный вариант VH-генов обнаружен у 48 (57 %) из 84 обследованных.

Цитогенетические исследования (стандартное кариотипирование и (или) FISH) до начала терапии 1-й линии (независимо от того, проводилась она в дальнейшем или нет) выполнены 193 (20,2 %) из 957. Частота выявляемых хромосомных aberrаций показана в табл. 1. В 31 (16,1 %) случае была выявлена del17p, в том числе 7 случаев КК с del17p. Еще 2 (1 %) пациента имели КК без del17p. На разных этапах заболевания цитогенетические исследования выполнены 252 (26,3 %) пациентам (включая 193 пациента, которым они проводились до начала 1-й линии терапии). В целом случаи с del17p, в том числе в сочетании с КК, составили 64 (25,4 %).

Стратификация риска по модифицированной системе стадирования K. Rai [46] выполнена у 870 пациентов с ХЛЛ: низкого (0 стадия) — 351 (40,3 %), промежуточного (I и II стадии) — 430 (49,4 %) и высокого риска (III и IV стадии) — 89 (10,1 %). Общая выживаемость от момента постановки диагноза в зависимости от группы риска показана на рис. 2.

Терапия первой линии. По проанализированной медицинской документации, информация о факте назначения терапии была доступна у 890 пациентов с ХЛЛ и 20 пациентов с ЛМЛ ($n = 20$). Из них лечение было назначено в 405 (45,5 %) случаях.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Table 1

The initial characteristics of patients

Показатель	Абс.	%
Все	957	100
<i>Возраст на момент постановки диагноза</i>		
Медиана/диапазон, лет	65 (23–94)	
Возрастные группы, лет:		
<45	59	6,1
45–64	417	43,6
65–84	439	45,9
≥85	42	4,4
Пол:		
м	442	46,2
ж	515	53,8
<i>Диагноз и стадия</i>		
Хронический лимфолейкоз	937	97,9
Стадия по К. Rai:		
0	351	36,7
I	226	23,6
II	204	21,3
III	54	5,6
IV	35	3,7
НД	67	7,0
Стадия по J. Binet:		
A	514	54,9
B	199	21,2
C	73	7,8
НД	151	16,1
Лимфома из малых лимфоцитов	20	2,1
Стадия по Ann – Arbor (Lugano):		
I	0	0
II	7	35
III	4	20
IV	9	45
Мутационный статус VH-генов	114	11,9
M-CLL (мутированный вариант)	54	47,4
U-CLL (немутированный вариант)	60	52,6
Цитогенетические исследования	193	20,2
Поломки не выявлены	67	34,7
Изолированная del13q	39	20,2
Всего с del11q, в том числе:	30	15,5
изолированная del11q	12	6,2
сочетанные поломки с del11q, но без del17p	18	9,3
Изолированная трисомия 12+	11	5,7
Всего с del17p, в том числе:	31	16,1
изолированная del17p	18	9,3
сочетанные поломки с del17p	6	3,1
Комплексный кариотип с del17p	7	3,6
Комплексный кариотип (≥5 поломок) без del17p	2	1,0
Другие и сочетанные поломки без del17p и del11q	13	6,7

Медиана возраста на начало терапии 1-й линии составила 62,6 года (23,5–93,0). Из 20 пациентов с ЛМЛ нуждались в терапии 75 % (15), из них 80 % (12/15) – пациенты с III и IV стадией Ann Arbor. Из 870 пациентов с ХЛЛ терапию получали 390

(44,8 %). При низком риске терапия назначалась в 60 (17,1 %), при промежуточном – в 245 (56,8 %), при высоком – в 84 (94,3 %) случаях. Медиана времени от момента постановки диагноза до начала терапии 1-й линии для всех 405 пациентов составила

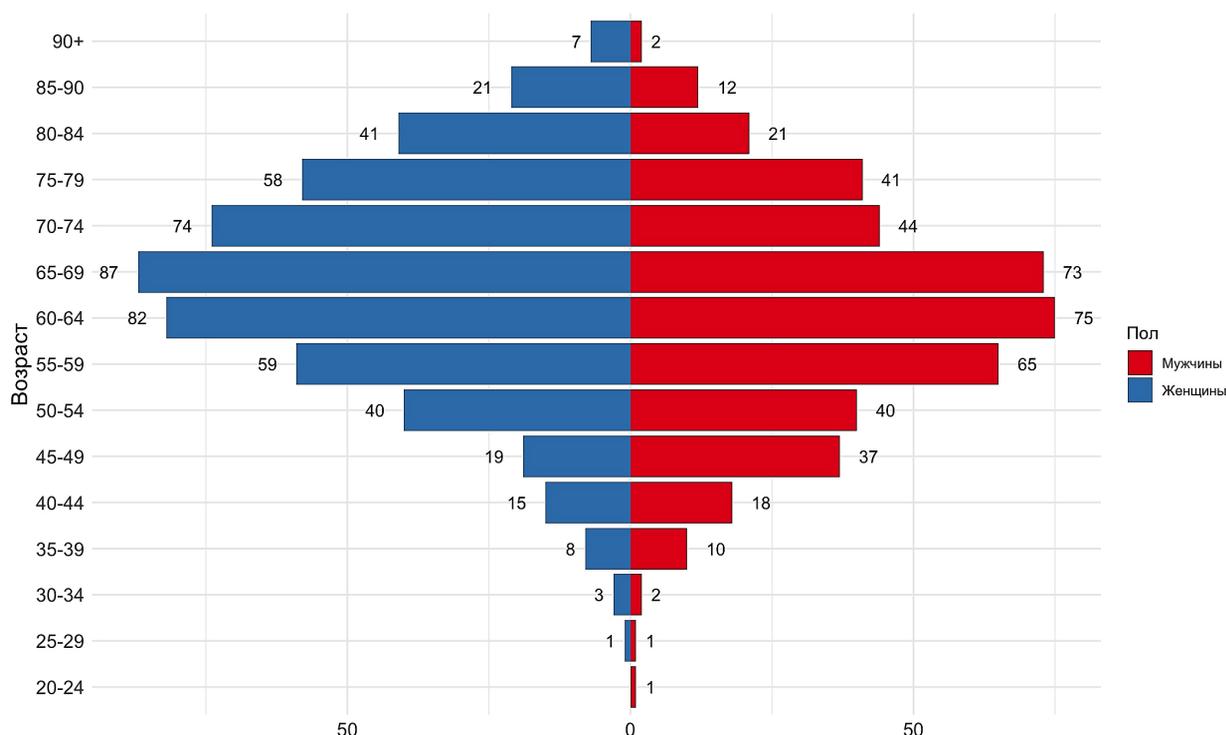


Рис. 1. Гендерные и возрастные характеристики на момент постановки диагноза
 Fig. 1. Gender and age characteristics at the time of diagnosis

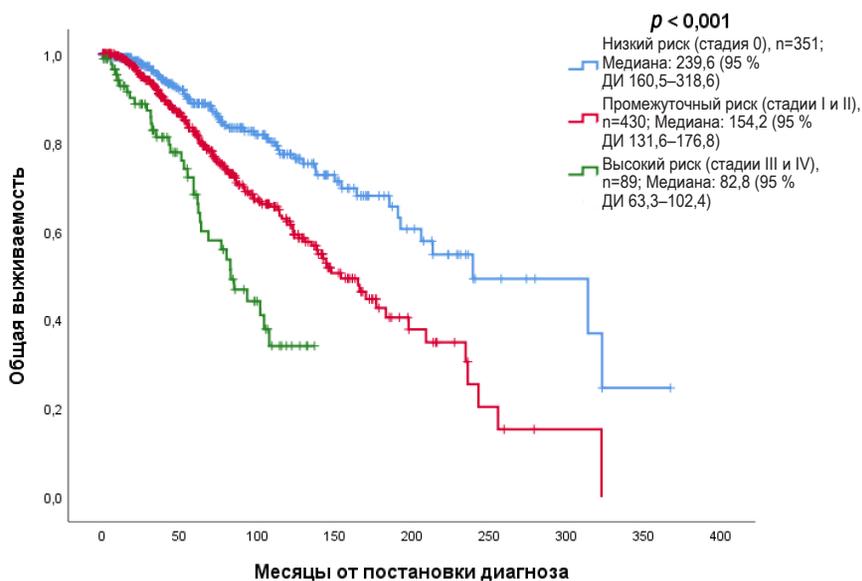


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от группы риска по модифицированной системе стадирования K. Rai
 Fig. 2. Overall survival depending on the risk group depending on the modified K. Rai staging system

12,0 месяца (95 % ДИ 9,0 – 14,9). При ХЛЛ медиана времени до начала терапии в зависимости от группы риска составила 52,5 (95 % ДИ 37,2 – 67,9), 12,2 (95 % ДИ 9,0 – 15,3) и 4,2 (95 % ДИ 2,4 – 6,0) месяца для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

Из 114 пациентов с известным мутационным статусом VH-генов терапию получали 64 (56,1 %). При этом только 16 (29,6 %) пациентов с *M-CLL*

нуждались в терапии, в то время как при *U-CLL* терапия была показана 48 (80,0 %) пациентам. Время до начала терапии 1-й линии составило 19,5 и 11,9 месяца ($p = 0,247$) для мутированного и немутированного вариантов VH-генов соответственно. Все 33 (16,1 %) пациента с *del17p/КК* нуждались в терапии, медиана времени от постановки диагноза до начала терапии составила 17,7 месяца (95 % ДИ 8,4 – 26,9).

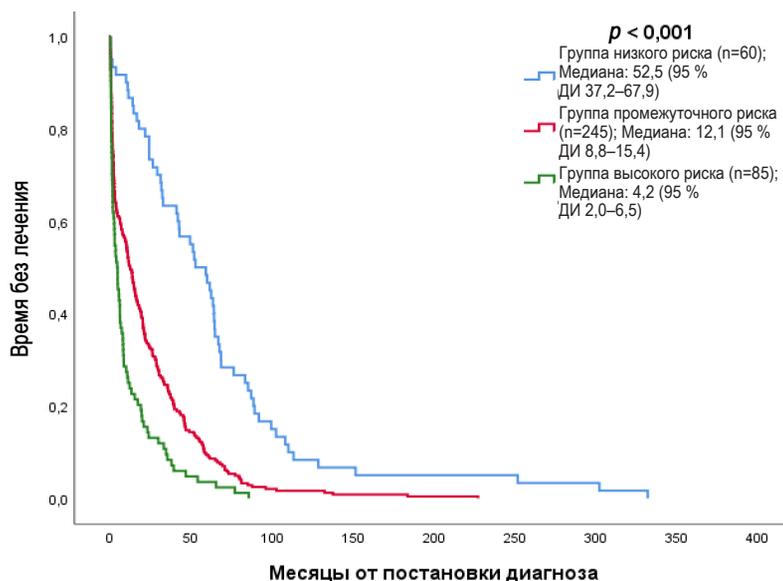


Рис. 3. Время до начала терапии в зависимости от группы риска
 Fig. 3. The time to the first treatment depending on the risk group

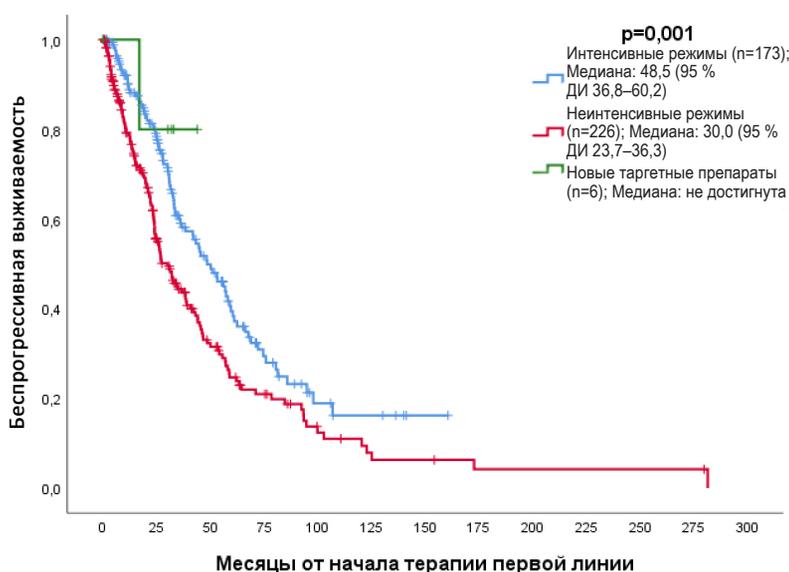


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость в зависимости от интенсивности и характера терапии
 Fig. 4. Progressive-free survival depending on the intensity and type of therapy

Наиболее часто в 1-й линии терапии использовались флударабин-содержащие режимы (n = 178, 43,9 %). Режим FCR (от 4 до 6 циклов FCR или FCRLite) получали 120 (29,6 %) пациентов, остальные флударабин-содержащие схемы – 58 (14,3 %). Режим BR назначался у 70 (17,3 %) больных, Хлорамбуцил в монорежиме – 58 (14,3 %), R-СНОР и другие СНОР-подобные режимы (R-СНОР, R-CVP, R-COP, СНОР, CVP, COP) – 37 (9,1 %), Ритуксимаб в монорежиме – 34 (8,4 %), комбинации анти-CD20-моноклональных антител нового поколения (Офатумумаб, Обинутузумаб) с Хлорамбуцилом или Бендамустином – 10 (2,5 %), Ритуксимаб с Хлорамбуцилом – 10 (2,5 %), ингибитор Брутон-тирозинкиназы (ИБТК) – 6 (1,5 %), другие схемы –

2 (0,5 %). Всего ритуксимаб-содержащие режимы использованы у 307 (75,8 %) пациентов. Поддерживающая терапия Ритуксимабом в монорежиме после окончания основного лечения была назначена 50 (12,3 %) пациентам.

Среди 229 пациентов моложе 65 лет флударабин-содержащие схемы назначались 128 (55,9 %). Полноценный режим FCR удалось провести у 95 (74 %) больных. У 176 пациентов старше 65 лет только в 50 (28,4 %) случаях назначались режимы с Флударабином. При этом интенсивность доз удалось соблюсти даже в рамках доз протокола FCRLite только у 22 (12,5 %) больных. Режим BR получали 12 (5,2 %) пациентов моложе 65 лет, всем удалось провести 6 полных циклов. Режим BR также

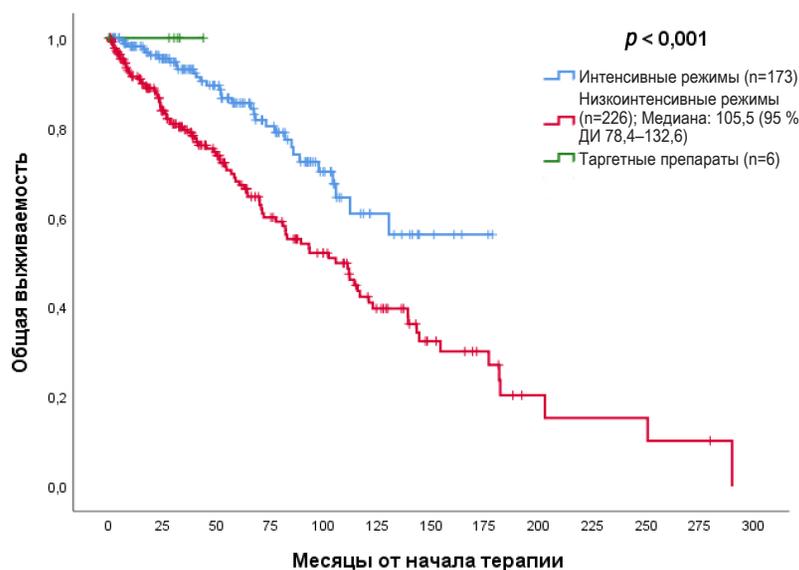


Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от интенсивности и характера терапии

Fig. 5. Overall survival rate depending on the intensity and type of therapy

был использован у 45 больных старше 65 лет, однако 6 циклов удалось провести только в 25 (55,6 %) случаях.

Эффективность терапии первой линии. Для оценки эффективности ХТ- и ИХТ-режимов все 405 пациентов, получивших терапию 1-й линии, были разделены на 3 подгруппы. Первую составили пациенты ($n = 173$), которым были проведены условно интенсивные режимы: 4–6 циклов протокола FCR или FCRLite и не менее 6 циклов RB, или OfaB (Офатумумаб + Бендамустин), или GB (Обинутузумаб + Бендамустин). Все остальные пациенты были отнесены в подгруппу получивших неинтенсивные режимы ($n = 226$). Третью подгруппы составили пациенты, получающие новые таргетные препараты ($n = 6$).

Медиана наблюдения для всех пациентов от начала 1-й линии терапии составила 43,8 месяца (диапазон — 0,1–289,9), в том числе для пациентов, получавших интенсивные режимы, — 55,0 месяца (1,3–178,4), неинтенсивные режимы — 39,1 месяца (0,1–289,9), новые таргетные препараты — 31,1 месяца (0,1–43,8).

БПВ и ОВ пациентов в этих подгруппах показаны на рис. 4; 5. Медиана БПВ на 18,5 месяца оказалась больше в подгруппе пациентов, которым проводили интенсивные режимы ($p = 0,001$). Интенсивность терапии 1-й линии также статистически значимо влияла на ОВ: в подгруппе пациентов, получивших интенсивные режимы, она не была достигнута на медиане наблюдения 55 месяцев, при неинтенсивных режимах составила 105,5 месяца ($p < 0,001$). В подгруппе пациентов, получавших ИБТК, медианы БПВ и ОВ не были достигнуты на сроке наблюдения в 31 месяц.

Влияние возраста (<65 и ≥ 65 лет) на возможность проведения интенсивной терапии и ее

эффективности (параметры БПВ, ОВ, ЧОО, ПО) показано в табл. 2. Медиана БПВ для всех пациентов на терапии 1-й линии составила 38,4 месяца, медиана ОВ — 116,7 месяца.

Для пациентов, получивших ИХТ- и ХТ-режимы, медиана БПВ не отличалась в возрастных подгруппах независимо от интенсивности терапии. Для интенсивных режимов она составила 48,5 месяца, для низкоинтенсивных режимов — 30,0 месяца. Медиана ОВ на интенсивных режимах не была достигнута для пациентов <65 лет (медиана наблюдения — 55 месяцев), для старшей группы составила 130,2 месяца, но эта разница не была статистически значимой ($p = 0,569$). Однако на неинтенсивных режимах разница медиан ОВ по возрастным группам статистически значимо и существенно отличалась: 154,2 месяца для пациентов <65 лет и 70,1 месяца (более чем в 2 раза) для пациентов ≥ 65 лет ($p < 0,001$).

Параметры БПВ и ОВ в зависимости от мутационного статуса VH-генов приведены в табл. 3. Из анализа исключены 6 пациентов, получавших ИБТК. Статистически значимо отличались медианы БПВ для *M-CLL* и *U-CLL* и составили 72,1 против 26,4 месяца соответственно. В зависимости от интенсивности режима терапии: БПВ составила 56,9 и 93,4 месяца для *M-CLL* и 30,9 и 15,5 для *U-CLL*, на интенсивных и неинтенсивных режимах соответственно, но эта разница не была статистически значимой для обоих вариантов мутационного статуса ($p = 0,066$ и $p = 0,702$ соответственно). Статистической значимости в разнице медиан ОВ в зависимости от мутационного статуса достигнуто не было.

Цитогенетические исследования выполнены у 85 пациентов, получивших 1-ю линию терапии. В анализ ОВ и БПВ не включались пациенты,

Таблица 2

Эффективность терапии 1-й линии с учетом возраста и интенсивности проводимой терапии

Table 2

The effectiveness of the first-line therapy according to the age and intensity of the therapy

N = 405	Возраст на начало 1-й линии терапии, лет	Число пациентов		Беспрогрессивная выживаемость		Общая выживаемость		Общий ответ, n (%)	Полный ответ, n (%)
		n	%	медиана, месяцы	95 % ДИ	медиана, месяцы	95 % ДИ		
Вся когорта	Все	405	100	38,4	32,0 – 44,8	116,7	98,5 – 134,9	283 (69,9)	109 (26,9)
	<65	229	56,5	38,5	30,6 – 46,4	176,7	127,5 – 225,9	174 (76,0)	78 (34,1)
	≥65	176	43,8	34,7	24,6 – 44,7	89,3	70,1 – 108,6	109 (62,0)	31 (17,6)
Значение p				p = 0,765		p < 0,001			
Интенсивные режимы	Все	173	100	48,5	36,8 – 60,2	НД	159 (91,9)	77 (44,5)	
	<65	122	70,5	48,5	36,9 – 60,1	НД	113 (92,6)	55 (45,0)	
	≥65	51	29,5	53,0	32,0 – 74,1	130,2	43,1 – 217,3	46 (90,1)	22 (43,0)
Значение p				p = 0,298		p = 0,569			
Неинтенсивные режимы	Все	226	100	30,0	23,7 – 36,3	105,5	78,4 – 132,6	119 (52,7)	29 (12,8)
	<65	101	44,7	30,0	22,7 – 37,3	154,2	94,2 – 214,2	56 (55,4)	20 (19,8)
	≥65	125	55,3	27,0	15,9 – 38,0	70,1	49,5 – 90,6	63 (50,4)	9 (7,2)
Значение p				p = 0,971		p < 0,001			
ИБТК	Все	6	100	НД	НД	5 (83,3)	3 (50,0)		
	<65	6	100	НД	НД	5 (83,3)	3 (50,0)		
	≥65	0	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: ДИ – доверительный интервал; интенсивные режимы: ≥4 – 6 циклов FCR или FCRLite, или не менее 6 циклов BR, OfaB, GB; неинтенсивные режимы: все остальные ХТ- и ИХТ-режимы; ИБТК – ингибиторы Брутон-тирозинкиназы; НД – не достигнута.

получавшие ИБТК. Параметры ОВ и БПВ в зависимости от наличия или отсутствия del17p/КК приведена в табл. 4.

Получены статистически значимые отличия БПВ в зависимости от наличия del17p/КК как на интенсивных, так и на неинтенсивных режимах: 32,1 при отсутствии против 7,2 месяца при наличии del17p/КК ($p = 0,022$) для интенсивных и 19,7 при отсутствии del17p/КК против 4,0 при наличии del17p/КК ($p = 0,002$) для неинтенсивных режимов. При отсутствии неблагоприятного кариотипа медиана ОВ не была достигнута на медиане наблюдения 55 месяцев и при наличии составила 52,2 месяца ($p < 0,001$). Разница в медианах ОВ на неинтенсивных режимах по этому параметру не была статистически значимой.

Рецидивы и прогрессирование. У 166 (41,0 %) пациентов, получавших терапию 1-й линии, на момент проведения анализа не отмечалось рецидивов или прогрессирования. Медиана ОВ не была достигнута за период наблюдения (медиана наблюдения – 43,8 месяца). Около половины из

этих пациентов (48,8 %, 81/166) получили интенсивные режимы терапии, новые таргетные препараты – 3 % (5/166). У 140 (84,3 %) больных был достигнут ответ. У 26 оставшихся пациентов ответ оценивался как стабилизация заболевания, и из этой группы пациентов никто не получал интенсивной терапии.

Из всех 405 пациентов, получавших терапию, у 211 (52,1 %) проведена только 1-я линия терапии, 89 (22,0 %) – 2 линии, 105 (27,0 %) – 3 и более линии. АллоТГСК выполнена 5 пациентам после достижения ответа на 1-ю линию терапии выполнена (2 – после 6 циклов FCR, 3 – после ИБТК).

Рецидивы и прогрессирование заболевания после 1-й линии терапии развились у 241 (59,5 %) пациентов. Доля ранних (<24 месяцев) [47] рецидивов и прогрессирования составила 47,2 %. ОВ пациентов с ранним прогрессированием заболевания показана на рис. 6.

Изучение медико-социальных и клинических характеристик пациентов с ХЛЛ, включающих в себя прогностические факторы, вариантов

Таблица 3

Эффективность терапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса VH-генов

Table 3

The effectiveness of the first-line therapy depending on the mutation status of VH genes

Интенсивность режима	Мутационный статус VH-генов	Число пациентов		Беспрогрессивная выживаемость		Общая выживаемость	
		n	%	медиана, месяцы	95 % ДИ	медиана, месяцы	95 % ДИ
Для всех	Все	64					
	<i>M-CLL</i>	16	25,0	72,1	49,0 – 95,2	НД	
	<i>U-CLL</i>	48	75,0	26,4	11,2 – 21,7	250,7	31,6 – 469,7
Значение p				p<0,001		p=0,475	
Интенсивные режимы	Все	39					
	<i>M-CLL</i>	8	20,5	56,9	37,7 – 76,1	НД	
	<i>U-CLL</i>	31	79,5	30,9	22,6 – 39,1	НД	
Значение p				p=0,006		p=0,846	
Неинтенсивные режимы	Все	25					
	<i>M-CLL</i>	8	32,0	93,4	91,2 – 95,6	НД	
	<i>U-CLL</i>	17	68,0	15,5	12,3 – 18,6	144,3	90,6 – 297,1
Значение p				p=0,014		p=0,155	

Примечание: *M-CLL* – мутированный вариант генов варибельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов; *U-CLL* – немутированный вариант генов варибельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов; интенсивные режимы: ≥ 4 –6 циклов FCR или FCRLite, или не менее 6 циклов BR. OfaB, GB; неинтенсивные режимы: все остальные ХТ- и ИХТ-режимы; НД – не достигнута.

Таблица 4

Эффективность терапии 1-й линии в зависимости от наличия del17p/КК

Table 4

The effectiveness of the first-line therapy depending on the presence of del17p/КК

Интенсивность режима	del17p/КК	Число пациентов		Беспрогрессивная выживаемость		Общая выживаемость	
		n	%	медиана, месяцы	95 % ДИ	медиана, месяцы	95 % ДИ
Для всех		85					
	Нет	69	81,2	25,4	20,1 – 30,7	НД	
	Есть	16	18,8	6,4	2,4 – 10,5	66,0	39,1 – 93,0
Значение p				p<0,001		p=0,018	
Интенсивные режимы		45					
	Нет	37	82,2	32,1	29,6 – 34,6	НД	
	Есть	8	17,8	7,2	0,7 – 13,7	52,2	0,0 – 120,7
Значение p				p=0,022		p<0,001	
Неинтенсивные режимы		40					
	Нет	32	80,0	19,7	12,1 – 27,3	72,0	61,4 – 82,5
	Есть	8	20,0	4,0	2,6 – 5,4	111,7	2,3 – 224,3
Значение p				p=0,002		p=0,817	

Примечание: интенсивные режимы: ≥ 4 –6 циклов FCR или FCRLite, или не менее 6 циклов BR. OfaB, GB; неинтенсивные режимы: все остальные ХТ- и ИХТ-режимы; НД – не достигнута.

назначаемого лечения и причин, по которым назначается или не назначается та или иная терапия, ее эффективность и переносимость – актуальные вопросы ведения пациентов с ХЛЛ в условиях реальной клинической практики. Совокупность

этих данных позволяет рационально распределять ресурсы здравоохранения и, тем самым, оптимизировать тактику ведения и выбор эффективной терапии, что, в конечном итоге, влияет на выживаемость пациентов с ХЛЛ в целом.

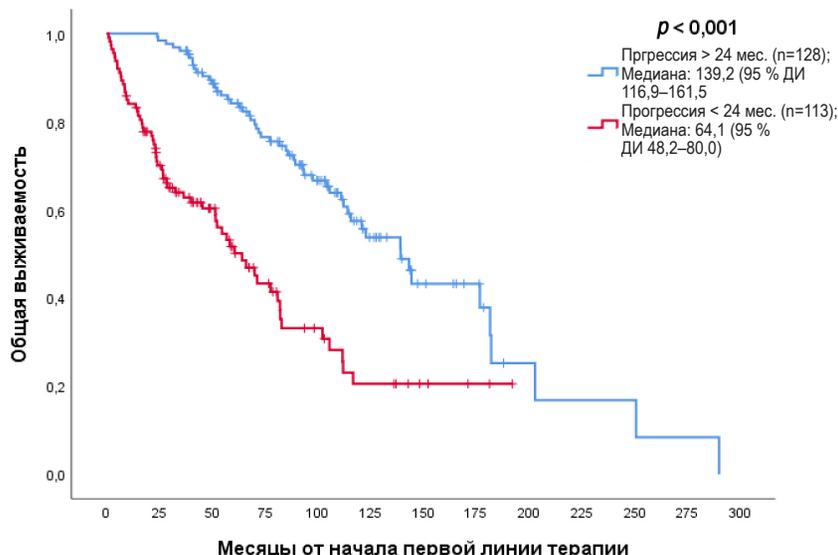


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от сроков прогрессирования
Fig. 6. Overall survival depending on the time of progression

В нашем исследовании медиана возраста на момент постановки диагноза составила 65 лет, в то время как, по данным крупных европейских популяционных исследований [4], она составляет 70–72 года. Анализ по возрастным подгруппам позволил выявить тенденцию к уменьшению процента мужчин с увеличением возраста на момент постановки диагноза: в подгруппе от 23 до 44 лет мужчин – 54,0 %, в подгруппе 45–64 года – 52,0 %, в подгруппе 65–84 года – 40,7 % и в подгруппе старше 85 лет – 33,3 %. Такая динамика гендерного признака объясняется главным образом ожидаемой продолжительностью жизни мужчин и женщин в РФ: по последним обновленным данным ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни мужчин в РФ составляет 66,41 года, в то время как женщин – 77,17 года [48].

Медиана общей выживаемости по половому признаку статистически значимо отличалась у мужчин (123,4 месяца – 10,25 года) и женщин (177,0 месяца – 14,75 года): у мужчин она оказалась на 4,5 года короче. Это объясняется, в том числе, почти в 2 раза (231 против 120) большим числом ранних стадий у женщин на момент постановки диагноза, с одной стороны, и большей продолжительностью их жизни – с другой.

Стадия заболевания на момент постановки диагноза является одним из независимых факторов, определяющих прогноз пациента [13]. В нашем исследовании ОВ пациентов с 0 стадией по К. Rai приближалась к 20 годам, с I и II стадиями – около 13 лет, с III и IV – около 7 лет от момента постановки диагноза, что отличается в лучшую сторону по сравнению с оригинальными исследованиями К. Rai, в которых медианы ОВ составили 12,5, 7,5 и 1,5 года для групп низкого, промежуточно-го и высокого риска соответственно [6, 46]. Это,

безусловно, связано с достижением значимых успехов в терапии ХЛЛ за последние десятилетия.

Нами показано, что исходная стадия заболевания определяет как процент нуждающихся в терапии (17 % для 0 стадии, 57 % для стадий I–II и 94 % для стадий III–IV), так и время до начала 1-й линии терапии (около 4,5 года для 0 стадии, 1 год для стадий I–II и 4 месяца для стадий III–IV). Таким образом, система клинического стадирования, разработанная около 45 лет назад К. Rai, сохраняет свою актуальность, что продемонстрировано и в данном исследовании.

В связи с крайней гетерогенностью течения ХЛЛ, далеко не вся популяция пациентов нуждается в терапии. В нашем исследовании доля пациентов с известным фактом проводимого лечения составила 45,5 %. Подобные же цифры показаны в ряде других крупных исследований: так, по данным R. Weide et al. [49], из 724 включенных в исследование пациентов 335 (46 %) нуждались в терапии.

Благодаря внедрению методики определения мутационного статуса генов вариабельного участка тяжелых цепей иммуноглобулинов в середине 2018 г., к настоящему времени в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой обследованы 11,9 % всех наблюдаемых пациентов. По нашим данным, соотношение *M-CLL* к *U-CLL* составляет 0,9 (47,3 и 52,6 % соответственно), хотя это отношение нельзя считать истинным, так как в большинстве случаев на исследование мутационного статуса VH-генов направлялись пациенты, нуждающиеся в терапии, а именно: у них чаще выявляется немутированный вариант [24, 25]. В нашем исследовании показано, что из 114 обследованных пациентов 80 % с *U-CLL* и только 30 % с *M-CLL* нуждались в терапии. В то же время не получено статистически значимой разницы времени до начала терапии 1-й линии:

она составила порядка 12 месяцев для *U-CLL* и около 20 месяцев для *M-CLL* ($p=0,247$). Это может быть связано с малой группой пациентов с *M-CLL*, получавших терапию, и требует более широкого охвата обследуемых пациентов для дальнейшего изучения вопроса. Нами получены данные о негативном влиянии *U-CLL* на медиану БПВ как на интенсивных, так и на неинтенсивных режимах. Для последних она оказалась менее 24 месяцев и составила 15,5 месяцев. Статистически значимой разницы влияния варианта мутационного статуса *VH*-генов на ОВ нами получено не было, что требует дальнейшего изучения данного параметра на большей выборке пациентов.

Доля всех случаев с *del17p* среди первичных пациентов составила 16,1 %, что выше по сравнению с другими исследованиями [13], но объясняется тем, что цитогенетические исследования в нашем случае назначались в подавляющем большинстве пациентам с «активным ХЛЛ» (т. е. имеющим показания к терапии), в то время как при индолентном течении заболевания статус *del17p* исследовался крайне редко. Терапия была назначена всем этим пациентам. Медиана времени от постановки диагноза до начала терапии составила 18 месяцев. При наличии *del17p*/КК медиана БПВ, как на интенсивных, так и на неинтенсивных режимах, не превышала 8 месяцев. На интенсивных режимах наличие *del17p*/КК сокращало медиану ОВ до 4,3 года, по сравнению с недостигнутой медианой при ее отсутствии ($p<0,001$, медиана наблюдения — 55,0 месяца). На неинтенсивных режимах разницы в медиане ОВ по этому маркеру прогноза не получено.

Популярность назначения флударабин-содержащих (44 %) и ритуксимаб-содержащих режимов в 1-й линии (76 %), безусловно, объясняется доступностью данных препаратов за счет Федеральной программы льготного лекарственного обеспечения, действующей в РФ с 2007 г. В то же время из-за недоступности в рутинной практике полностью гуманизованного моноклонального анти-CD20-антитела 1-го поколения Офатумумаба и более эффективного анти-CD20-антитела 2-го поколения Обинтузумаба, их назначение ничтожно мало (суммарно 2,5 % — все в рамках клинических исследований). В терапии ХЛЛ/ЛМЛ также часто используются R-СНОР-подобные режимы (почти 10 % всех вариантов режимов 1-й линии), в то время как их эффективность значительно уступает стандартным ИХТ-режимам: без учета факторов риска медиана БПВ на терапии R-СНОР-подобными режимами составила 23,3 месяца, а на стандартных ИХТ-режимах — 48,5 месяца. Медиана ОВ не достигнута на медиане наблюдения (43,8 месяца) на стандартных ИХТ-режимах и составила 120,9 месяца на R-СНОР-подобных режимах.

Таргетные препараты (для всех ИБТК) назначались в 1-й линии лишь в 6 случаях и показали

наилучшие результаты лечения (медианы БПВ и ОВ не достигнуты). Все эти пациенты имеют *del17p*-мутацию *TP53*.

Принципиальными относительно долгосрочной эффективности явились интенсивность ХТ- и ИХТ-режимов и возраст на начало терапии 1-й линии. Среди лиц <65 лет на интенсивной терапии были наилучшие результаты: медиана ОВ не достигнута, медиана БПВ более 4 лет, для пожилых пациентов медиана ОВ составила почти 11 лет, БПВ приблизилась к 4,5 года, хотя разница с группой молодых пациентов не явилась статистически значимой ($p=0,569$). ЧОО на интенсивных режимах составляла выше 90 % (порядка 45 % ПО для всех возрастных групп).

На менее интенсивных режимах статистически значимо отличались параметры ОВ и БПВ для пациентов <65 лет по сравнению с интенсивными режимами: медиана ОВ достигалась и составляла 12,8 года, медиана БПВ сокращалась с 4 до 2,5 года по сравнению с интенсивными режимами ($p=0,004$). Еще более худшие результаты на неинтенсивных режимах показали пожилые пациенты: медиана ОВ статистически значимо отличалась более чем в 2 раза от таковой у молодых пациентов, при этом БПВ существенно не отличалась (в обеих возрастных группах — порядка 2,5 года). На неинтенсивных режимах ЧОО не превышала 55 % (для обеих возрастных групп), частота ПО приближалась к 20 % для молодых пациентов и не достигала 10 % у пожилых.

Существенным фактором неудачи терапии первой линии явилась возможность назначения флударабин- или бендамустин-содержащих режимов в сочетании с моноклональными анти-CD20-антителами и выполнение запланированного объема лечения в зависимости от возраста. В нашем исследовании неинтенсивные режимы назначались на 20 % чаще группе пациентов ≥ 65 лет. Влияние возраста и интенсивности терапии 1-й линии, как на общую выживаемость, так и на риск раннего рецидива/прогрессирования был отражен в работе Inhye E. Ahn et al. [47].

Факт раннего прогрессирования статистически значимо влиял на общую выживаемость пациентов: медианы составили 11,6 года при прогрессировании позже, чем через 2 года от начала терапии, против 5,3 года при прогрессировании ранее, чем через 2 года.

ВЫВОДЫ

1. Данная работа является одной из первых работ в РФ, отражающих медико-социальные характеристики пациентов с ХЛЛ в периоде наблюдения 10 лет. Не являясь эпидемиологическими, полученные результаты, тем не менее, указывают на возможные отличия от европейских данных, в частности, по медиане возраста на момент постановки диагноза и гендерным характеристикам.

2. Показана достаточная эффективность стандартных протоколов ИХТ при условии выполнения запланированного объема лечения. Снижение интенсивности терапии значительно ухудшает прогноз пациентов, особенно старшей возрастной группы, что требует внедрения новых подходов к их терапии.

3. Комбинация из таких прогностических параметров, как исходная стадия заболевания, мутационный статус VH-генов и наличие del17p/КК, позволяет отчетливо выделять группу пациентов с неблагоприятным прогнозом, для которой целесообразно использовать либо интенсивные программы ИХТ, либо таргетную терапию в 1-й линии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, № 16. – P. 1052–1057. Doi: 10.1056/NEJM199510193331606.
2. B-cell prolymphocytic leukaemia / D. Catovsky, H. K. Muller-Hermelink, E. Montserrat, N. L. Harris. In: Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W., eds. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* – Lyon, France: IARC Press, 2001. – P. 131–132.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007 // *CA Cancer J. Clin.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 43–66. Doi: 10.3322/canjclin.57.1.43.
4. Sant M., Allemani C., Tereanu C. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, № 19. – P. 3724–3734. Doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
6. Rai K. R., Sawitsky A., Cronkite E. P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 1975. – Vol. 46, № 2. – P. 219–234. Doi: 10.1182/blood-2016-08-737650.
7. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48, № 1. – P. 198–206. Doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cn-cr2820480131>3.0.co;2-v
8. Ballman K. V. Biomarker: Predictive or Prognostic? // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 33. – P. 3968–3971. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.3651.
9. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 26. – P. 1910–1916. Doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
10. Bieganski K. T., Attardi L. D. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression // *Trends. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 97–106. Doi: 10.1016/j.tcb.2011.10.006.
11. Landau D. A., Tausch E., Taylor-Weiner A. N. et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse // *Nature.* – 2015. – Vol. 526, № 7574. – P. 525–530. Doi: 10.1038/nature15395.
12. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL // *Blood.* – 2018. – Vol. 131, № 25. – P. 2745–2760. Doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
13. 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. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
14. Zenz T., Mertens D., Küppers R. et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia // *Nat. Rev. Cancer.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 37–50. Doi: 10.1038/nrc2764.
15. Hamblin T. J., Davis Z., Gardiner A. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, № 6. – P. 1848–1854.
16. Damle R. N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, № 6. – P. 1840–1847.
17. Thompson P. A., Tam C. S., O'Brien S. M. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, № 3. – P. 303–309. Doi: 10.1182/blood-2015-09-667675.
18. Baliakas P., Jeromin S., Iskas M. et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, № 11. – P. 1205–1216. Doi: 10.1182/blood-2018-09-873083.
19. Rai K. R., Peterson B. L., Appelbaum F. R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 24. – P. 1750–1757. Doi: 10.1056/NEJM200012143432402.
20. Knauf W. U., Lissitchkov T., Aldaoud A. et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 159, № 1. – P. 67–77. Doi: 10.1111/bjh.12000.
21. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9747. – P. 1164–1174. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
22. Tsiara S., Christou L., Konstantinidou P. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia following fludarabine therapy

in a patient with chronic lymphocytic leukemia // *Am. J. Hematol.* – 1997. – Vol. 54, № 4. – P. 342.

23. Gonzalez H., Leblond V., Azar N. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine // *Hematol. Cell. Ther.* – 1998. – Vol. 40, № 3. – P. 113–118.

24. Martell R. E., Peterson B. L., Cohen H. J. et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CAL-GB (9011) coordinated intergroup study // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2002. – Vol. 50, № 1. – P. 37–45. Doi: 10.1007/s00280-002-0443-5.

25. Leporrier M., Reman O., Troussard X. Pure red-cell aplasia with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342, № 8870. – P. 555.

26. Cuneo A., Marchetti M., Barosi G. et al. Appropriate use of bendamustine in first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia. Recommendations from SIE, SIES, GITMO Group // *Leuk. Res.* – 2014. – Vol. 38, № 11. – P. 1269–1277. Doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.017.

27. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 928–942. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.

28. Nikitin E., Kisilichina D., Zakharov O. et al. Randomised Comparison Of FCRLite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // *Hematologica.* – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 473.

29. Foon K. A., Mehta D., Lentzsch S. et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, № 13. – P. 3184–3185. Doi: 10.1182/blood-2012-01-408047.

30. Shvidel L., Shtalrid M., Bairey O. et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44, № 11. – P. 1947–1950. Doi: 10.1080/1042819031000110991.

31. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 12. – P. 1101–1110. Doi: 10.1056/NEJMoa1313984.

32. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 1. – P. 32–42. Doi: 10.1056/NEJMoa1215637.

33. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 19. – P. 1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

34. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study // *Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26, № 15. – P. 3918–3927. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.

35. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S. et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 169–176. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71182-9.

36. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 19. – P. 1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

37. Стадник Е. А., Никитин Е. А., Бидерман Б. В. и др. Ретроспективное сравнение эффективности и токсичности режимов лечения FC и FCR у первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом // *Онкогематология.* – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 39–46.

38. Зуховицкая Е., Фиясь А., Чайковская О. Клиническая эффективность комбинации бендамустина + ритуксимаб в первой линии терапии хронического лимфолейкоза, а также у пациентов с рецидивом заболевания // *Журн. ГрГМУ.* – 2015. – Т. 1, № 49. – С. 114–116.

39. Никитин Е. А., Дмитриева Е. А., Пантелеев М. А. и др. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза // *Клин. онкогематология.* – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 271–281.

40. Ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза / Е. А. Стадник, Н. С. Тимофеева, В. В. Стругов, А. Ю. Зарицкий // *Клин. онкогематология.* – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 42–49.

41. Избранные вопросы онкогематологии / под ред. акад. И. В. Поддубной. В 2 т. Т. 2. Хронический лимфолейкоз. – М.: Буки Веди, 2017. – 85 с.

42. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. 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 // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, № 12. – P. 5446–5456. Doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.

43. Cheson B., Fisher R., Barrington S. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma – the Lugano Classification // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3059–3068.

44. Rosenquist R., Ghia P., Hadzidimitriou A. et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations // *Leukemia.* – 2017. – Vol. 31, № 7. – P. 1477–1481. Doi: 10.1038/leu.2017.125.

45. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Statis. Assn.* – 1958. – Vol. 53, № 282. – P. 457–481.

46. Rai K. R., Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 1990. – Vol. 4, № 2. – P. 447–456.

47. Ahn I. E., Farber C. M., Davids M. S. et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia // *Blood Adv.* – 2017. – Т. 1, № 25. – С. 2433–2443. Doi: 10.1182/bloodadvances.2017011262.

48. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>, as of 08/2020 (дата обращения: 12.08.2020).

49. Weide R., Feiten S., Chakupurakal G. et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995-2017 // *Leuk. Lymphoma.* – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 557–566. Doi: 10.1080/10428194.2019.1680840.

REFERENCES

1. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052–1057. Doi: 10.1056/NEJM199510193331606.

2. Catovsky D., Muller-Hermelink H. K., Montserrat E., Harris N. L. B-cell prolymphocytic leukaemia. In: Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W., eds. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001:131–132.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M. J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43–66. Doi: 10.3322/canjclin.57.1.43.
4. Sant M., Allemani C., Tereanu C. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724–3734. Doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
5. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, P. A. Herzen Moscow state medical research Institute branch of the Federal state budgetary institution «NMIC of radiology» of the Ministry of health of Russia, 2019. (In Russ.).
6. Rai K. R., Sawitsky A., Cronkite E. P., Chanana A. D., Levy R. N., Pasternack B. S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;128(17):2109. Doi: 10.1182/blood-2016-08-737650.
7. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198–206. Doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrc2820480131>3.0.co;2-v.
8. Ballman K. V. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3968–3971. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.3651.
9. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910–1916. Doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
10. Biegging K. T., Attardi L. D. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends Cell Biol.* 2012;22(2):97–106. Doi: 10.1016/j.tcb.2011.10.006.
11. Landau D. A., Tausch E., Taylor-Weiner A. N. et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature.* 2015;526(7574):525–530. Doi: 10.1038/nature15395.
12. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745–2760. Doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
13. 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;17(6):779–790. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
14. Zenz T., Mertens D., Küppers R., Döhner H., Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(1):37–50. Doi: 10.1038/nrc2764.
15. Hamblin T. J., Davis Z., Gardiner A., Oscier D. G., Stevenson F. K. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1848–1854.
16. Damle R. N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1840–1847.
17. Thompson P. A., Tam C. S., O'Brien S. M. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;127(3):303–309. Doi: 10.1182/blood-2015-09-667675.
18. Baliakas P., Jeromin S., Iskas M. et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood.* 2019;133(11):1205–1216. Doi: 10.1182/blood-2018-09-873083.
19. Rai K. R., Peterson B. L., Appelbaum F. R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750–1757. Doi: 10.1056/NEJM200012143432402.
20. Knauf W. U., Lissitchkov T., Aldaoud A. et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2012;159(1):67–77. Doi: 10.1111/bjh.12000.
21. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164–1174. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
22. Tsiara S., Christou L., Konstantinidou P., Panteli A., Briasoulis E., Bourantas K. L. Severe autoimmune hemolytic anemia following fludarabine therapy in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1997;54(4):342.
23. Gonzalez H., Leblond V., Azar N. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. *Hematol Cell Ther.* 1998;40(3):113–118.
24. Martell R. E., Peterson B. L., Cohen H. J. et al. 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. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002;50(1):37–45. Doi: 10.1007/s00280-002-0443-5.
25. Leporrier M., Reman O., Troussard X. Pure red-cell aplasia with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet.* 1993;342(8870):555.
26. Cuneo A., Marchetti M., Barosi G. et al. Appropriate use of bendamustine in first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia. Recommendations from SIE, SIES, GITMO Group. *Leuk Res.* 2014;38(11):1269–1277. Doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.017.
27. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–942. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
28. Nikitin E., Kisilichina D., Zakharov O. et al. Randomised Comparison Of FCRLite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematologica.* 2013;98 (Suppl 1):473.
29. Foon K. A., Mehta D., Lentzsch S. et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012;119(13):3184–3185. Doi: 10.1182/blood-2012-01-408047.
30. Shvidel L., Shtalrid M., Bairey O. et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(11):1947–1950. Doi: 10.1080/1042819031000110991.
31. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101–1110. Doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
32. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic

leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32–42. Doi: 10.1056/NEJMoal215637.

33. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

34. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3918–3927. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.

35. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S. et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):169–176. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)71182-9.

36. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1973–1980. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.

37. Stadnik Ye. A., Nikitin Ye. A., Biderman B. V., Salogub G. N., Lorie Yu. Yu., Tsyba N. N., Alexeeva Yu. A., Doronin V. A., Mashuk V. N., Vabishevich R. I., Melikyan A. L., Kolosheina T. I., Kolosova L. Yu., Sudarikov A. B., Kovaleva L. G., Zaritsky A. Yu. Comparison of efficacy and toxicity of FC and FCR regimens in the treatment of primary B-cell chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study. *Oncohematology.* 2008;1(2):39–46. (In Russ.).

38. Zuhovitskaya E., Fiyas A., Chaykovskaya O. Clinical efficiency of combination of bendamustine + rituximab in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia and patients with recurrent disease. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2015;1(49):114–116. (In Russ.).

39. Nikitin E. A., Dmitrieva E. A., Panteleev M. A., Emelina E. I., Ivanova V. L., Kochkareva Yu. B., Arshanskaya E. G., Lazarev I. E., Markova E. E., Mukha L. A., Novitskaya N. G., Pankrashkina M. M., Glazunova V. V., Shubina A. V., Chernysh S. A., Khuazheva N. K., Naumova E. V., Lugovskaya S. A., Pochtar` M. E., Obukhova T. N., Vinogradova O. Yu., Gendlin G. E., Ptushkin V. V. Ibrutinib in the Treatment of

Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):271–281. (In Russ.).

40. Stadnik Ye. A., Timofeeva N. S., Strugov V. V., Zaritskii A. Yu. Ibrutinib in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology.* 2018; 11(1):42–49. (In Russ.).

41. Poddubnaya I. V., eds. Selected issues of Oncohematology. Chronic lymphocytic leukemia. Moscow, Buki Vedi, 2017;(2):85. (In Russ.).

42. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. 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. *Blood.* 2008;111(12):5446–5456. Doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.

43. Cheson B., Fisher R., Barrington S. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma – the Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059–3068.

44. Rosenquist R., Ghia P., Hadzidimitriou A. et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia.* 2017;31(7):1477–1481. Doi: 10.1038/leu.2017.125.

45. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assn.* 1958;53(282):457–481.

46. Rai K. R., Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4(2):447–456.

47. Ahn I. E., Farber C. M., Davids M. S. et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2017;1(25):2433–2443. Doi: 10.1182/bloodadvances.2017011262.

48. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>, as of 08/2020 (accessed: 12.08.2020).

49. Weide R., Feiten S., Chakupurakal G. et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(3):557–566. Doi: 10.1080/10428194.2019.1680840.

Информация об авторах

Калашникова Ольга Борисовна, врач-гематолог гематологического отделения поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1856-1055; **Иванова Мария Олеговна**, кандидат медицинских наук, зав. гематологическим отделением поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1272-3583; **Волков Никита Павлович**, врач-гематолог отделения онкологии № 2 (химиотерапии и ТКМ) НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6161-1444; **Кондакова Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения онкологии № 2 (химиотерапии и ТКМ) НИИ ДОГ и Т им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9155-1737; **Измайлова Екатерина Андреевна**, врач-генетик лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7447-2244; **Бархатов Ильдар Мунерович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии, зав. лабораторией трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8000-3652; **Гиндина Татьяна Леонидовна**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1302-3311; **Бабенко Елена Витальевна**, зав. отделением криоконсервации с лабораторией контроля качества гемопоэтических клеток НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1959-9063; **Михайлова Наталья Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, руководитель отдела клинической онкологии НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2875-5459; **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, зам. директора НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой по научным вопросам, Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, и. о. директора НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

Information about authors

Kalashnikova Olga B., Hematologist of the Hematological Department of the Polyclinic with CDC, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1856-1055; **Ivanova Maria O.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematological Department of the Polyclinic with CDC, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1272-3583; **Volkov Nikita P.**, Hematologist of the Oncology Department № 2 (Chemotherapy and BMT), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6161-1444; **Kondakova Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Oncology Department № 2 (Chemotherapy and BMT), Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9155-1737; **Izmailova Ekaterina A.**, Geneticist of the Laboratory of Transplantology and Molecular Hematology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7447-2244; **Barhatov Ildar M.**, Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department of Clinical Oncology, Head of the Laboratory of Transplantology and Molecular Hematology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8000-3652; **Gindina Tatiana L.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Diagnostics of Genetic Diseases, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1302-3311; **Babenko Elena V.**, Head of the Department of Cryopreservation with the Laboratory of Quality Control of Hematopoietic Cells, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1959-9063; **Mikhailova Natalya B.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of the Faculty of Postgraduate Education, Head of the Department of Clinical Oncology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2875-5459; **Moiseev Ivan S.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of the Faculty of Postgraduate Education, Deputy Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Kulagin Alexander D.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology the Faculty of Postgraduate Education, Acting Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.