

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Прогноз эффективности терапии при рецидивах хронического лимфолейкоза

### Prediction of Treatment Efficacy in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

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

*OB Kalashnikova, IS Moiseev, TL Gindina, EA Izmailova, MO Ivanova, EV Kondakova, NB Mikhailova, AD Kulagin*

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Актуальность.** Появление ингибиторов сигнальных путей (ИСП) значительно улучшило прогноз пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза (Р-ХЛЛ). Тем не менее у части пациентов не удается достичь оптимального и устойчивого ответа. Наличие дефектов гена *TP53* определяет рефрактерность к иммунохимиотерапии (ИХТ) и более низкие показатели выживаемости без прогрессирования при терапии ИСП. Однако прогностическое значение комплексного кариотипа (КК) при ХЛЛ долгое время оставалось дискуссионным. В последние годы все больше внимания уделяется прогностическому влиянию КК в контексте терапии ИСП.

**Background.** The emergence of signaling pathway inhibitors (SPI) considerably improved the prognosis in relapsed chronic lymphocytic leukemia (R-CLL). Nevertheless, some patients cannot achieve optimal and sustained response. *TP53* gene defects determine the refractoriness to immunochemotherapy (ICT) and lower rates of progression-free survival on SPI therapy. However, the prognostic value of complex karyotype (CK) in CLL has long been disputed. In recent years, greater attention has been placed on the prognostic impact of CK in the context of SPI therapy.

**Материалы и методы.** В исследование включено 180 пациентов, получавших по поводу Р-ХЛЛ лекарственное лечение (113 — ИХТ, 67 — ИСП). В качестве маркеров прогноза оценивались возраст на начало второй линии терапии, ответ на терапию первой линии, раннее (< 24 мес.) прогрессирование после терапии первой линии, число линий терапии, наличие КК и дефекта гена *TP53*. С учетом клональной эволюции при ХЛЛ для анализа степени значимости перечисленных предикторов использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с временно-зависимыми переменными.

**Materials & Methods.** The study included 180 patients who received the drug treatment for R-CLL (113 of them with ICT, 67 of them with SPI). Their age at the onset of second-line therapy, the response to first-line therapy, early (< 24 months) progression after first-line therapy, the number of therapy lines, and the presence of CK and *TP53* gene defect were regarded as prognostic markers. Taking into account the clonal evolution in CLL, to assess the significance degree of the above predictors, Cox proportional hazards regression model with time-dependent variables was used.

**Результаты.** Независимыми факторами, статистически значимо снижающими риск летального исхода, оказались достижение ответа непосредственно после первой линии терапии (отношение рисков [ОР] 0,38; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,20–0,72;  $p = 0,003$ ) и число линий проводимой терапии (ОР 0,56; 95% ДИ 0,37–0,86;  $p = 0,008$ ). Применение только ИХТ во второй и последующих линиях было связано с повышением риска летального исхода (ОР 2,25; 95% ДИ 1,09–4,63;  $p = 0,028$ ). Наличие генетического риска с высокой статистической значимостью ухудшало прогноз как в случае наличия дефекта гена *TP53* с исключенным или неизвестным статусом КК (ОР 10,54; 95% ДИ 4,25–26,17;  $p < 0,001$ ), так и при наличии КК (ОР 14,08; 95% ДИ 5,77–34,35;  $p < 0,001$ ). Значимым предиктором неблаго-

**Results.** The following independent factors proved to significantly reduce the risk of death: response achieved immediately after first-line therapy (hazard ratio [HR] 0.38; 95% confidence interval [95% CI] 0.20–0.72;  $p = 0.003$ ) and the number of therapy lines (HR 0.56; 95% CI 0.37–0.86;  $p = 0.008$ ). Treatment with only ICT in first and subsequent lines was associated with increasing risk of death (HR 2.25; 95% CI 1.09–4.63;  $p = 0.028$ ). Genetic risks worsened the prognosis to a high degree of significance in the case of *TP53* gene defect with excluded or unknown CK status (HR 10.54; 95% CI 4.25–26.17;  $p < 0.001$ ) as well as in the case of CK (HR 14.08; 95% CI 5.77–34.35;  $p < 0.001$ ). A significant predictor of poor outcome was reported to be the factor of unknown CK status without *TP53* gene defect (HR 4.15; 95% CI 1.72–10.00;  $p = 0.002$ ). Neither relapse time after first-line therapy nor the age  $\geq 65$  years showed independent prognostic value.

приятного исхода оказался фактор неизвестного статуса по КК при отсутствии поломки гена *TP53* (ОР 4,15; 95% ДИ 1,72–10,00;  $p = 0,002$ ). Срок рецидивов после первой линии терапии и возраст  $\geq 65$  лет не имели независимого прогностического значения.

**Заключение.** Проведение стандартного кариотипирования лимфоцитов периферической крови со специфической стимуляцией позволяет более четко определить прогноз заболевания и выбрать оптимальную стратегию лечения пациентов с Р-ХЛЛ.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, предикторы ответа, del(17p), мутации *TP53*, комплексный кариотип, цитогенетический риск, иммунохимиотерапия, ибрутиниб, венетоклакс.

**Получено:** 29 марта 2021 г.

**Принято в печать:** 15 августа 2021 г.

*Для переписки:* Ольга Борисовна Калашникова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: o4290@yandex.ru

*Для цитирования:* Калашникова О.Б., Моисеев И.С., Гиндина Т.Л. и др. Прогноз эффективности терапии при рецидивах хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2021;14(4):466–76.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-466-476

**Conclusion.** Standard karyotyping of peripheral lymphocytes with specific stimulation establishes a clearer disease prognosis and suggests the optimal choice of R-CLL treatment strategy.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, response predictors, del(17p), *TP53* mutations, complex karyotype, cytogenetic risk, immunochemotherapy, ibrutinib, venetoclax.

**Received:** March 29, 2021

**Accepted:** August 15, 2021

*For correspondence:* Olga Borisovna Kalashnikova, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: o4290@yandex.ru

*For citation:* Kalashnikova OB, Moiseev IS, Gindina TL, et al. Prediction of Treatment Efficacy in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical oncohematology. 2021;14(4):466–76. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-466-476

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой уникальный вариант злокачественной лимфоидной опухоли. Подавляющее большинство пациентов на момент постановки диагноза не имеют симптомов заболевания, при этом стадия злокачественного процесса определяется как ранняя и опухоль не требует немедленного начала лечения [1]. Тем не менее у большинства пациентов возможно прогрессирование заболевания, и в соответствии с критериями показаний к терапии [1] им понадобится лечение, хотя и в разное время от постановки диагноза.

Благодаря широкому внедрению комбинированных режимов иммунохимиотерапии (ИХТ) за последние два десятилетия прогноз для пациентов с ХЛЛ значительно улучшился [2]. К настоящему времени у части из них наблюдается длительная ремиссия ( $> 10$  лет) после успешной терапии первой линии, а для некоторых пациентов режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) стал единственным, который требуется для лечения ХЛЛ [3, 4].

Варианты лечения рецидивов ХЛЛ (Р-ХЛЛ) со времени внедрения лекарственной терапии при этом заболевании с середины прошлого века [5, 6] были ограничены, а результаты терапии второй и последующих линий считались неудовлетворительными [7–9]. Такой сценарий изменился с внедрением в клиническую практику ингибиторов сигнальных путей (ИСП), таких как ингибиторы Брутон-тирозинкиназы (ИБТК; ибрутиниб, акалабрутиниб) и блокатор VCL-2 венетоклакс [10–15]. Несмотря на все

последние достижения, ХЛЛ по-прежнему остается неизлечимой болезнью у большинства пациентов. Единственной опцией, обеспечивающей биологическое излечение, до настоящего времени является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [16–18], выполнение которой показано больным с ХЛЛ высокого риска при условии низкой трансплантационной летальности [19–21]. У подавляющего же большинства пациентов с учетом возраста, сопутствующей патологии и биологических характеристик самого заболевания такое лечение невозможно. В такой ситуации лекарственная терапия остается основным методом борьбы с ХЛЛ.

Выбор варианта лекарственной терапии при Р-ХЛЛ требует от клинициста учета ряда факторов [22]. Среди них выделяют:

- факторы, связанные с самим пациентом: возраст, сопутствующие заболевания, лекарственные препараты, назначенные для терапии сопутствующих заболеваний, ожидания пациента;
- социально-экономические факторы: доступность конкретных препаратов, их стоимость;
- биологические характеристики ХЛЛ: наличие высокого генетического риска (дефект гена *TP53*, комплексный кариотип, отсутствие мутаций генов IGHV);
- характеристики клинического течения ХЛЛ и ответа на терапию: вид предшествующей терапии, число линий предшествующей терапии, длительность ответа на предыдущую терапию.

Из всех перечисленных факторов, определяющих лечебную тактику, только биологические характеристики ХЛЛ требуют ряда дополнительных исследований. Согласно обновленным в 2018 г. рекомендациям Международной рабочей группы по изучению ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL), для стратификации групп риска при ХЛЛ рекомендуется выполнение флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с локус-специфичными зондами для определения делеций 13q14 (*DLEU*), 13q34 (*LAMP*), 11q22 (*ATM*), 17p13 (*TP53*) и трисомии хромосомы 12 (*CEP12*) с дополнительным скринингом мутационного статуса гена *TP53* [1]. Однако в связи с использованием ограниченного набора зондов этим методом удастся выявить аномалии только в пределах четырех наиболее часто вовлеченных хромосом, обозначенных выше. Это говорит о том, что FISH дает лишь частичное представление о цитогенетической (ЦГ) картине ХЛЛ.

В свете предположения, что комплексный кариотип (КК) является не только независимым прогностическим маркером [23–26], но и предиктором ответа на терапию, обуславливающим рефрактерность как к ИХТ [27–31], так и ИСП независимо от статуса гена *TP53* [32–35], стандартное кариотипирование при ХЛЛ привлекает все больше внимания. В то же время имеющиеся данные по результатам исследования небольших когорт пациентов, находящихся на разных этапах течения заболевания, как правило получавших лечение в рамках клинических исследований, различаются. Это обстоятельство не позволяет сделать окончательные выводы относительно прогностической ценности КК и оптимального ведения пациентов в такой ситуации. В связи с отсутствием убедительной доказательной базы в текущих рекомендациях iwCLL говорится, что стандартное кариотипирование до начала лечения является «желательным» в рамках клинических исследований и «может быть полезным» в рутинной практике при условии наличия установленной методологии [1]. Между тем закономерно предположить, что резистентность к ИСП связана с отсутствием у клинициста надежных предикторов ответа на терапию, отражающих как молекулярно-биологические особенности опухолевого клона, так и уточняющих стратификацию риска [36–42].

Кроме того, актуальным вопросом последних лет остается возможность экстраполяции данных, полученных в условиях клинических исследований, на реальную клиническую практику. Ввиду того, что в клинические исследования попадает меньшинство пациентов, а включенные лица, как правило, моложе, более мотивированы, имеют лучший общесоматический статус и меньший индекс коморбидности по сравнению с основной популяцией больных ХЛЛ, особую ценность, обогащающую доказательную базу, приобретают данные из реальной клинической практики [24, 43–46]. В отличие от клинических исследований информация, полученная при анализе данных ведения пациентов с ХЛЛ в условиях практического здравоохранения, позволяет проанализировать течение заболевания на большем отрезке времени, включающем в себя весь период наблюдения за пациентом — от постановки диагноза до его смерти

по любой причине. С помощью такого подхода можно учесть прогностическую ценность вновь приобретаемых хромосомных поломок на протяжении заболевания (т. е. клональную эволюцию ХЛЛ), варианты предпринимаемых лечебных опций после неудачи предшествующих линий терапии и влияние их количества на течение заболевания.

**Цель исследования** — оценить степень влияния факторов прогноза на эффективность терапии и общую выживаемость пациентов с рецидивами ХЛЛ.

Исходя из вышесказанного, сформулированы **задачи настоящего исследования:**

- 1) определить биологические и клинические факторы, влияющие на эффективность различных вариантов терапии ХЛЛ второй и последующих линий в условиях практического здравоохранения;
- 2) оценить степень значимости биологических и клинических факторов прогноза для выбора лечебной тактики;
- 3) определить оптимальные условия назначения ИСП у пациентов с рецидивами и прогрессирующим заболеванием;
- 4) оценить полноту прогностической информации, получаемой при обследовании пациента с Р-ХЛЛ перед началом терапии, согласно текущим клиническим рекомендациям.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Когорта пациентов

Ретроспективно проанализированы данные из первичной медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезней) 1015 пациентов с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ), наблюдавшихся в гематологическом отделении поликлиники с клинико-диагностическим центром и в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Диагноз ХЛЛ или ЛМЛ был поставлен на основании общепринятых международных критериев [1, 47] в период с 1988 по 2020 г. Статистическая обработка данных выполнена по состоянию на 1.01.2021 г.

В исследование включено 180 пациентов, получавших только лекарственное лечение по поводу рецидивов и прогрессирования ХЛЛ после первой линии терапии. Две линии терапии получили 84 (47 %) пациента, три — 54 (30 %), а четыре и более — 42 (23 %). В зависимости от характера проводимой терапии участники разделены на две клинические группы. Пациенты 1-й группы ( $n = 113$ ) получали в качестве второй и последующих линий только ИХТ, 2-й группы ( $n = 67$ ) — ИСП на любом этапе лечения после рецидива. Характеристика пациентов с указанием факторов прогноза на начало второй линии терапии представлена в табл. 1.

### Клинические факторы прогноза

В качестве клинических факторов прогноза анализу подвергнуты возраст на начало второй линии терапии, исходная стадия заболевания, наличие аутоиммунных осложнений на фоне ХЛЛ в анамнезе, интенсивность режима первой линии, ответ на терапию первой линии, сроки рецидива или прогрессирования

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Группа пациентов (n = 180)		p*
	ИХТ (n = 113)	ИСП (n = 67)	
Возраст на начало 2-й линии терапии, лет			
Медиана	66	65	0,218
Диапазон	30–89	27–82	
Мужской пол, n (%)	60 (53)	39 (58)	0,325
Исходная стадия заболевания по K. Rai			0,789
0	16	5	
I	26	11	
II	40	35	
III	15	7	
IV	11	4	
ЛМЛ IV стадии	5	5	
Аутоиммунные осложнения в анамнезе (АИГА, ИТП)	17 (15 %)	16 (24 %)	0,493
Интенсивные режимы в 1-й линии терапии, n (%)	38 (34 %)	36 (54 %)	0,179
Достижение ответа в 1-й линии терапии (ЧО и ПО), n (%)	75 (66 %)	45 (67 %)	0,850
Ранее (< 24 мес.) прогрессирование после 1-й линии терапии, n (%)	44 (39 %)	36 (54 %)	0,937
Выполнение ЦГ-исследований, n (%)	71 (63 %)	61 (91 %)	0,796
Стандартное кариотипирование, n (% от обследованных)	26 (37 %)	40 (66 %)	0,404
≤ 2 хромосомных aberrаций с наличием del(17p) и/или мутации TP53, n (% от обследованных)	16 (23 %)	19 (31 %)	0,758
≥ 3 хромосомных aberrаций с наличием del(17p) и/или мутации TP53, n (% от обследованных)	11 (15 %)	15 (25 %)	
≥ 5 хромосомных aberrаций без del(17p) и/или мутации TP53, n (% от обследованных)	3 (4 %)	5 (8 %)	
Всего случаев КК с неблагоприятным клиническим прогнозом, n (% от обследованных)	14 (19 %)	20 (33 %)	0,809
Всего пациентов с ЦГ-риском (del(17p) и/или КК), n (% от обследованных)	30 (42 %)	39 (65 %)	0,814
Исследование мутационного статуса генов IGHV, n (%)	15 (13 %)	29 (43 %)	0,476
Вариант IGHV без мутаций генов, n (% от обследованных)	8 (53 %)	26 (90 %)	0,919

АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия; ИСП — ингибиторы сигнальных путей; ИТП — иммунная тромбоцитопения; ИХТ — иммунохимиотерапия; КК — комплексный кариотип; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; ЦГ — цитогенетический.

\* Критерий Пирсона  $\chi^2$ .

ХЛЛ. Возраст 65 лет и старше, мужской пол, поздние (III и IV по K. Rai) стадии ХЛЛ в дебюте заболевания, наличие аутоиммунной гемолитической анемии и/или иммунной тромбоцитопенической пурпуры на любом этапе течения заболевания расценивались как неблагоприятные факторы прогноза. К интенсивным режимам ИХТ первой линии были отнесены 4–6 циклов FCR или не менее 6 циклов BR, к неинтенсивным — все остальные варианты ИХТ и химиотерапии (ХТ), как это было описано нами ранее [48]. Ответ на терапию первой линии оценивался согласно критериям ответа iwCCLL-2008 (до 2018 г.) [47] и iwCCLL-2018 (после 2018 г.) [1]. Достижением общего ответа считались все варианты полной и частичной ремиссии, неудачей лечения — все остальные варианты ответа на терапию первой линии. К ранним рецидивам и прогрессированию были отнесены все случаи утраты ответа в интервале от начала терапии первой линии и до 24 мес., к поздним рецидивам — от начала терапии первой линии и от 24 мес. и позднее [49]. В анализ по перечисленным факторам включены все 180 пациентов. Из них 113 получали ХТ/ИХТ, 67 — ИСП (53 — ибрутиниб, 11 — акалабрутиниб, 3 — венетоклакс после утраты ответа на ибрутиниб) во второй и последующих линиях терапии.

### Биологические факторы прогноза

В качестве прогностических маркеров анализировалось влияние на клинический прогноз делеции 17p и/или мутаций в гене TP53, КК, статуса соматической

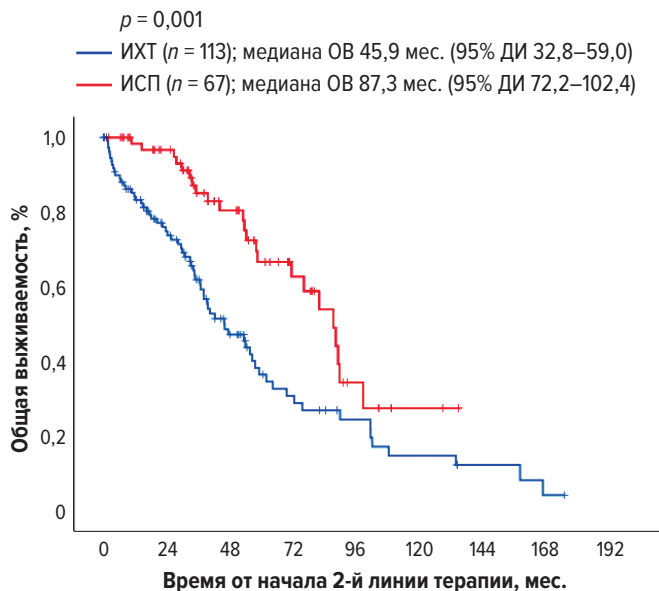
гипермутации генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV).

Для определения ЦГ-маркеров неблагоприятного прогноза проводили стандартное кариотипирование с использованием культуральных протоколов с покви-д-митогеном или форбол-12-миристан-13-ацетатом, FISH с локус-специфичными зондами для определения делеций 13q14 (DLEU), 13q34 (LAMP), 11q22 (ATM), 17p13 (TP53) и трисомии хромосомы 12 (CEP12), а также секвенирование по Сэнгеру для поиска мутаций в гене TP53, включая экзоны 4–8, 9–10, согласно методологии, рекомендуемой Европейской исследовательской инициативой по изучению ХЛЛ (European Research Initiative on CLL, ERIC) [50]. В целом ЦГ-исследования выполнены у 132 (73 %) из 180 пациентов.

Наличие del(17p) подтверждено в большинстве наблюдений (n = 130, 72 % анализируемых пациентов) методом FISH с локус-специфичным зондом к гену TP53 (17p13). Секвенирование по Сэнгеру с определением мутации в гене TP53 выполнено у 61 (34 %) пациента. У 24 пациентов мутация была выявлена, причем у 7 из них (5 % от всех, кому выполнялось исследование FISH) при отсутствии делеции гена TP53.

У 53 пациентов проводилось и стандартное кариотипирование, и FISH-исследование, в результате было исключено (n = 19) либо подтверждено (n = 34) наличие КК и/или del(17p). Исследование FISH выполнено у 77 пациентов, но без стандартного кариотипирования. У 2 больных проводилось стандартное





**Рис. 1.** Общая выживаемость пациентов, получавших иммунохимиотерапию и ингибитор тирозинкиназы Брутона в качестве второй и последующих линий терапии

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ИСП — ингибиторы сигнального пути; ИХТ — иммунохимиотерапия; ОВ — общая выживаемость.

**Fig. 1.** Overall survival of patients treated with immunochemotherapy and Bruton tyrosine kinase inhibitor as second and subsequent lines of therapy

95% ДИ — 95% confidence interval; ИСП — signaling pathway inhibitors; ИХТ — immunochemotherapy; ОВ — overall survival.

кариотипирование, но метафаз не получено из-за плохого роста культуры. У этих 79 пациентов была исключена ( $n = 46$ ) или выявлена ( $n = 33$ )  $del(17p)$ , но не исключен КК.

Под КК подразумевается 3 и более количественных или структурных хромосомных поломок, выявленных методом стандартного кариотипирования, либо в случае обнаружения одновременно 3 аббераций методом FISH. Одновременное выявление  $del(17p)$  и мутации в гене *TP53*, одновременное обнаружение аббераций в локусах 13q14 (*DLEU*) и 13q34 (*LAMP*), а также сбалансированные транслокации расценивались как одно событие.

Согласно литературным данным [51], в качестве неблагоприятного прогностического фактора расценивались только случаи КК с 3 поломками и более, одной из которых является  $del(17p)$  и/или мутация в гене *TP53*, и случаи с 5 поломками и более при отсутствии  $del(17p)$  и/или мутации в гене *TP53*.

Понятие цитогенетического риска определялось как наличие у пациента  $del(17p)$  независимо от мутационного статуса гена *TP53*, наличие мутации в гене *TP53* в отсутствие  $del(17p)$  и наличие КК с неблагоприятным клиническим прогнозом.

Имуногенетический анализ степени соматической гипермутации генов IGHV клонального В-клеточного рецептора (BCR) проводился согласно методологии, рекомендуемой ERIC [52].

### Статистический анализ

Для построения кривых общей выживаемости (ОВ) пациентов, получавших только ИХТ или ИСП,

продолжительность жизни рассчитывалась от начала второй линии терапии до смерти по любой причине или последнего контакта с пациентом. Пациенты, у которых не произошло событие, цензурировались на момент последнего контакта.

Для построения кривых ОВ при анализе влияния ЦГ-риска на прогноз продолжительность жизни оценивалась как время от выявления неблагоприятного ЦГ-профиля или констатации его отсутствия до смерти по любой причине либо последнего контакта с пациентом. При серийном исследовании ЦГ-профиля на протяжении заболевания с отсутствием маркеров ЦГ-риска в качестве первоначальной точки отсчета для анализа ОВ служила дата первого исследования.

Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана—Мейера с использованием параметрических и ранговых тестов для оценки статистической значимости различий при сравнительном однофакторном исследовании. Статистическую значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью лог-рангового критерия. Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов  $\chi^2$  Пирсона и точного теста Фишера, непрерывные переменные — с помощью непараметрических ранговых тестов (*U*-критерий Манна—Уитни, критерий Краскела—Уоллиса). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Поскольку переменные ЦГ-риска, числа линий терапии и ее характера имели разные значения в разные периоды течения болезни и не были систематически связаны со временем, для анализа степени значимости этих предикторов использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с временно-зависимыми переменными. В анализе использовались временные интервалы, равные 1 году, за период 6-летней ОВ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ SPSS v. 26.0 (SPSS, Inc., США) и R v.3.6.3. (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения от даты начала второй линии терапии у всех 180 пациентов с Р-ХЛЛ, включенных в настоящее исследование, составила 35,4 мес. (диапазон 0–174,9 мес.). У пациентов 1-й группы ( $n = 113$ ; 63 %) этот показатель был 32,8 мес. (диапазон 0–174,9 мес.), 2-й группы ( $n = 67$ ; 37 %) — 44,2 мес. (диапазон 2–134,7 мес.). Медиана наблюдения от начала приема таргетного препарата (для всех — ИБТК) составила 20,5 мес. (диапазон 0,7–84,7 мес.). Медиана возраста на начало терапии второй линии в группе пациентов, получавших только ИХТ, была 66 лет (диапазон 30–89 лет), медиана возраста на начало приема таргетного препарата — 65 лет (диапазон 27–82 года). Медиана числа линий терапии в анамнезе до назначения таргетного препарата равнялась 3 (диапазон 1–9). Остаются под наблюдением 85 (47 %) пациентов из всей популяции, 95 (53 %) больных умерли. В 1-й группе под наблюдением остаются 46 (41 %) пациентов, умерли 67 (59 %); во 2-й группе — 39 (58 %) и 28 (42 %) больных соответственно.

Сравнение медиан ОВ больных, получавших в качестве второй и последующих линий ИХТ или ИБТК, продемонстрировало существенное превосходство ИБТК: медиана ОВ в группе ИХТ составила 45,9 мес., в группе ИБТК — 87,3 мес. ( $p = 0,001$ ) (рис. 1).

В отношении всех исследованных параметров значимой разницы между клиническими группами не выявлено (см. табл. 1).

Сравнительный однофакторный анализ влияния клинических и биологических факторов прогноза на показатели ОВ пациентов, получавших только ИХТ, отражены в табл. 2 и 3.

Такие клинические факторы прогноза, как возраст, пол, исходная стадия заболевания, наличие аутоиммунных осложнений в анамнезе, достижение ответа на первую линию терапии, факт раннего прогрессирования (< 24 мес.), не имели статистически значимого влияния на ОВ пациентов, получавших только ИХТ во второй и последующих линиях. Кроме того, не получено значимого влияния мутационного статуса IGTV на ОВ ( $p = 0,130$ ).

Статистически значимым оказалось преимущество по ОВ в результате проведения в первой линии интенсивных режимов терапии (4–6 циклов FCR или  $\geq 6$  циклов BR) в сравнении с неинтенсивными режимами (все остальные варианты ХТ и ИХТ): медиана ОВ составила 56,5 (95% ДИ 43,1–69,9 мес.) vs 34,2 мес. (95% ДИ 31,8–36,6 мес.) соответственно ( $p = 0,001$ ).

Из ЦГ-маркеров прогноза статистически значимыми оказались все анализируемые факторы: наличие поломки гена *TP53* (*del(17p)* и/или мутация *TP53*), наличие КК (см. табл. 3).

Кривые ОВ когорты пациентов с известным ЦГ-профилем, получавших только ИХТ, представлены на рис. 2. Примечательно, что наилучший результат (медиана ОВ не достигнута) оказался у пациентов с исключенным ЦГ-риском, т. е. у тех, кому выполнялось и стандартное кариотипирование, и FISH-исследование. Более плохие результаты имели пациенты, которым проводилось только FISH-исследование и/или секвенирование по Сэнгеру, но не выполнялось стандартное кариотипирование, которое позволило бы исключить поломки гена *TP53*, но не КК: медиана ОВ в этой группе пациентов составила 74,7 мес. Наличие не более 2 поломок, одна из которых *del(17p)* или мутация *TP53*, а также наличие КК значимо ухудшали прогноз пациентов этой когорты, причем медианы ОВ в указанных подгруппах фактически не отличались — 22,3 и 27,1 мес. соответственно.

Результаты сравнительного однофакторного анализа влияния клинических и биологических факторов прогноза на ОВ пациентов, получавших ИСП на любом этапе после первой линии терапии, отражены в табл. 4 и 5.

При анализе ОВ пациентов с известным ЦГ-профилем, получавших ИСП (рис. 3), наилучший результат имел место у пациентов с отсутствием ЦГ-риска: медианы ОВ не достигнуты. При этом, как и в группе ИХТ, ОВ пациентов, которым проводилось стандартное кариотипирование и FISH-исследование, оказалась лучше по сравнению с больными, которым выполнялось только FISH-исследование (т. е. КК не был исключен); в обоих случаях медиана ОВ не достигнута.

**Таблица 2.** Влияние клинических факторов на общую выживаемость пациентов, получавших только иммунохимиотерапию

Сравниваемые факторы прогноза	<i>p</i>
Возраст на начало терапии 2-й линии $\geq 65$ vs < 65 лет	0,870*
Мужской vs женский пол	0,270**
III–IV vs 0–II стадия по К. Rai исходно	0,710***
Наличие vs отсутствие аутоиммунных осложнений в анамнезе	0,688*
Интенсивный vs неинтенсивный режим 1-й линии	<b>0,001**</b>
Достижение ответа vs неудача лечения 1-й линии терапии	0,754*
Раннее (< 24 мес.) vs позднее ( $\geq 24$ мес.) прогрессирование	0,619*

\* *U*-критерий Манна–Уитни.

\*\* Лог-ранговый тест.

\*\*\* Критерий Краскела–Уоллиса.

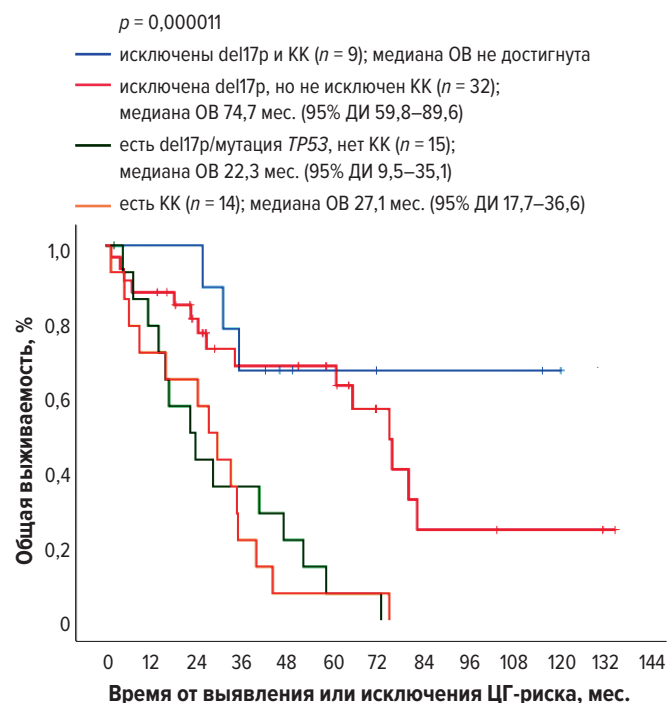
**Таблица 3.** Влияние биологических факторов на общую выживаемость пациентов, получавших только иммунохимиотерапию

Сравниваемые факторы прогноза	<i>p</i>
Вариант без мутаций vs с мутациями IGTV	0,130*
Наличие vs отсутствие <i>del(17p)</i> /мутации <i>TP53</i> без КК	<b>0,023*</b>
Наличие vs отсутствие КК	<b>0,005**</b>
Наличие vs отсутствие ЦГ-риска	<b>&lt; 0,0001**</b>

КК — комплексный кариотип; ЦГ — цитогенетический.

\* *U*-критерий Манна–Уитни.

\*\* Лог-ранговый тест.



**Рис. 2.** Общая выживаемость пациентов, получавших иммунохимиотерапию во второй и последующих линиях терапии 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; КК — комплексный кариотип; ОВ — общая выживаемость; ЦГ — цитогенетический.

**Fig. 2.** Overall survival of patients treated with immunotherapy as second and subsequent lines of therapy 95% CI — 95% confidence interval; KK — complex karyotype; OB — overall survival; ЦГ — cytogenetic.

**Таблица 4.** Влияние клинических факторов на общую выживаемость пациентов, получавших ИСП на любом этапе лечения после второй линии терапии

Сравниваемые факторы прогноза	<i>p</i>
Возраст на начало терапии ИСП $\geq 65$ vs $< 65$ лет	0,240*
Мужской vs женский пол	0,599**
III–IV vs 0–II стадия по К. Rai исходно	0,385***
Наличие vs отсутствие АО в анамнезе	0,501**
Интенсивный vs неинтенсивный режим 1-й линии	0,643**
Достижение ответа vs неудача 1-й линии терапии	0,566**
Раннее ( $< 24$ мес.) vs позднее ( $\geq 24$ мес.) прогрессирование	0,344**
$\geq 3$ vs $< 3$ линий терапии до назначения ИСП	0,387***

АО — аутоиммунное осложнение; ИСП — ингибиторы сигнальных путей.

\* Критерий Пирсона  $\chi^2$ .

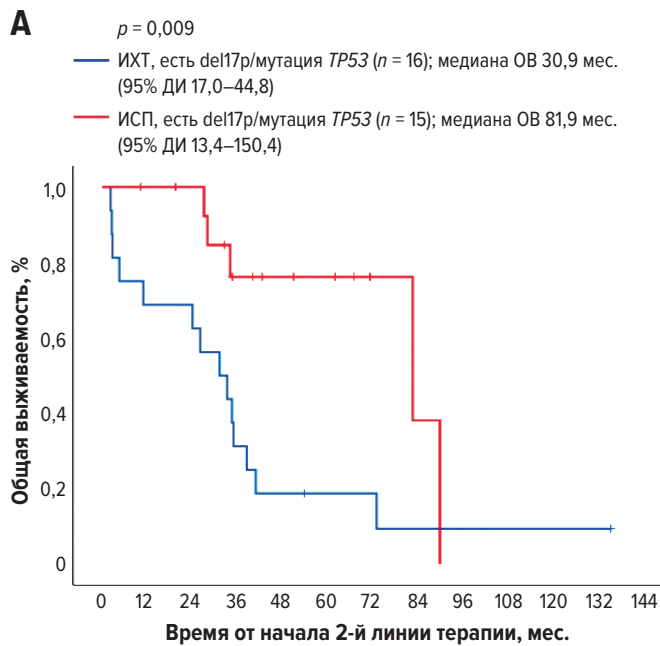
\*\* *U*-критерий Манна–Уитни.

\*\*\* Критерий Краскела–Уоллиса.

В подгруппах пациентов с ЦГ-риском медиана ОВ при отсутствии КК и наличии поломки *TP53* составила 57,5 мес. (95% ДИ 47,4–67,7 мес.), в то время как при наличии КК — всего 38,7 мес. (95% ДИ 14,0–63,3 мес.). Однако это различие не достигло статистической значимости ( $p = 0,117$ ).

При сравнении кривых ОВ пациентов с наличием ЦГ-риска, получавших только ИХТ или только ИСП на любом этапе после второй линии терапии, выявлены статистически значимые различия в медиане ОВ при наличии поломки гена *TP53*, но не между медианами ОВ у пациентов с КК (рис. 4).

На основании предшествующего анализа среди потенциально значимых факторов риска неблагоприятно-

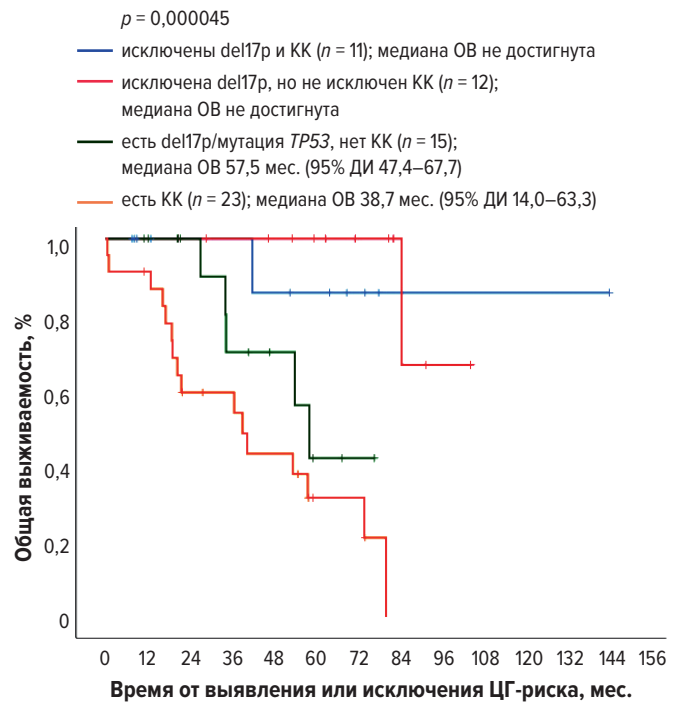


**Рис. 4.** Сравнительная оценка общей выживаемости пациентов с наличием (А) поломки *TP53* и (Б) комплексного кариотипа в группах, получавших ИХТ или ИСП во второй и последующих линиях терапии рецидивов ХЛЛ

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ИСП — ингибиторы сигнальных путей; ИХТ — иммунохимиотерапия; КК — комплексный кариотип; ОВ — общая выживаемость.

**Fig. 4.** Comparative evaluation of overall survival of patients with (A) *TP53* defect and (B) complex karyotype in the groups treated with ICT or SPI as second and subsequent lines of therapy for relapsed CLL

95% ДИ — 95% confidence interval; ИСП — signaling pathway inhibitors; ИХТ — immunochemotherapy; КК — complex karyotype; ОВ — overall survival.

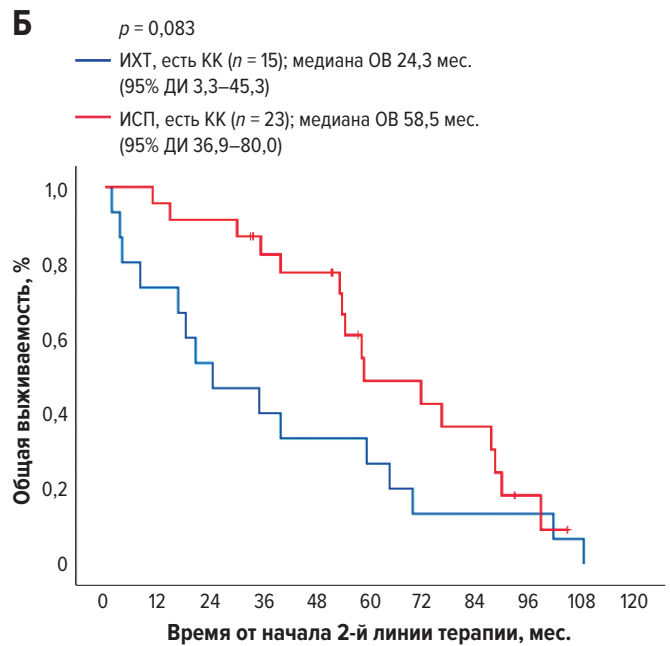


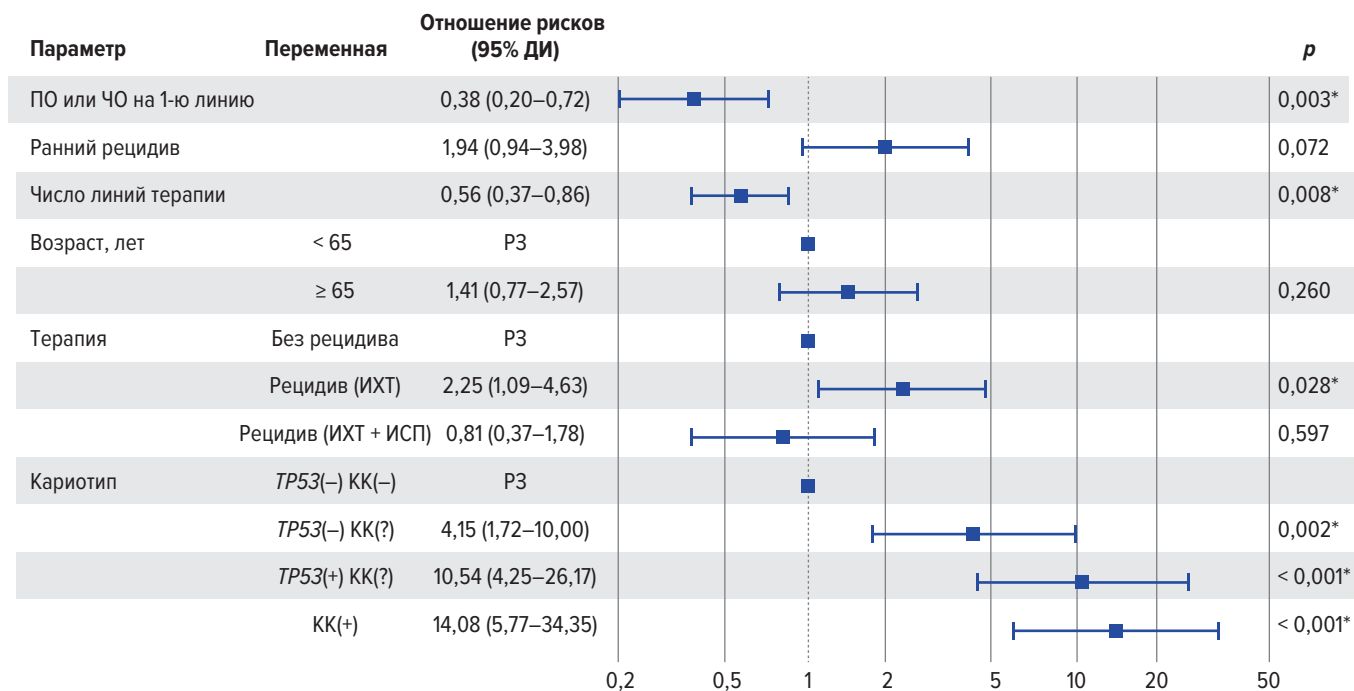
**Рис. 3.** Общая выживаемость пациентов, получавших ингибиторы сигнальных путей во второй и последующих линиях терапии рецидивов ХЛЛ

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; КК — комплексный кариотип; ОВ — общая выживаемость; ЦГ — цитогенетический.

**Fig. 3.** Overall survival of patients treated with signaling pathway inhibitors as second and subsequent lines of therapy for relapsed CLL

95% ДИ — 95% confidence interval; КК — complex karyotype; ОВ — overall survival; ЦГ — cytogenetic.





**Рис. 5.** Регрессионная модель Кокса с временно-зависимыми переменными в отношении 6-летней общей выживаемости  
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; *TP53*(–) КК(–) — исключены дефект гена *TP53* и КК; *TP53*(–) КК(?) — исключен дефект гена *TP53*, но не исключен КК; *TP53*(+) КК(?) — есть дефект гена *TP53*, но КК не исключен или неизвестен; КК(+) — есть комплексный кариотип; ИХТ — иммунохимиотерапия; ИСП — ингибиторы сигнальных путей; КК — комплексный кариотип; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

Референсные 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.

\* Факторы, достигшие статистической значимости.

**Fig. 5.** Cox regression model with time-dependent variables for 6-year overall survival

95% ДИ — 95% confidence interval; *TP53*(–) КК(–) — *TP53* gene defect and CK excluded; *TP53*(–) КК(?) — *TP53* gene defect excluded, but CK not excluded; *TP53*(+) КК(?) — with *TP53* gene defect, but CK not excluded or unknown; КК(+) — with complex karyotype; ИХТ — immunochemotherapy; ИСП — signaling pathway inhibitors; КК — complex karyotype; ПО — complete response; ЧО — partial response.

Reference values (P3): 1 — stable disease, no relapse, age < 65 years, no therapy, no *TP53* gene defect and no CK; < 1 — reduced risk of death; > 1 — increased risk of death.

\* Factors that reached significance.

ятного исхода в модель пропорциональных рисков с временно-зависимыми переменными (рис. 5) были включены наличие ответа на первую линию терапии, число линий терапии (2, 3 и ≥ 4), возраст 65 лет и старше, вариант терапии второй и последующих линий (только режимы ИХТ или ИСП на любом этапе, начиная со второй линии) и наличие ЦГ-риска. Последний был проанализирован с учетом 4 вариантов значения переменной: пациенты с исключенным ЦГ-риском (значение переменной использовалось в качестве референсного), пациенты с исключенным дефектом гена *TP53* (делецией или мутациями), но не исключенным КК, пациенты с наличием поломки гена *TP53* и исключенным или неизвестным статусом КК и, наконец, пациенты с наличием КК.

Независимыми факторами, статистически значимо снижающими риск летального исхода, оказались достижение ответа на первую линию терапии (ОР 0,38; 95% ДИ 0,20–0,72; *p* = 0,003) и число линий проводимой терапии (ОР 0,56; 95% ДИ 0,37–0,86; *p* = 0,008). Фактор назначения ИСП во второй и последующих линиях не достиг статистической значимости в плане прогностического влияния (*p* = 0,597), при этом ОР было достаточно близким к референсному (0,81; 95% ДИ 0,37–1,78), что свидетельствует о том, что риск летального исхода при назначении ИСП

сравним с таковым в популяции без потребности в терапии. В случае же применения только ИХТ по поводу рецидивов и прогрессирования ХЛЛ, несмотря на проводимое лечение, статистически значимо повышался риск летального исхода (ОР 2,25; 95% ДИ 1,09–4,63; *p* = 0,028). Возраст 65 лет и старше не имел независимого статистического значения в плане прогноза.

Наличие ЦГ-риска с высокой статистической значимостью оказывало независимое влияние на прогноз как в случае наличия дефекта гена *TP53* с исключенным или неизвестным статусом по КК (ОР 10,54; 95% ДИ 4,25–26,17; *p* < 0,001), так и в случае КК независимо от статуса гена *TP53* (ОР 14,08; 95% ДИ 5,77–34,35; *p* < 0,001). При этом статистическую значимость в качестве предиктора неблагоприятного исхода показал также фактор неизвестного статуса по КК при отсутствии поломки гена *TP53* (ОР 4,15; 95% ДИ 1,72–10,00; *p* = 0,002), что свидетельствует о наличии неблагоприятных вариантов кариотипа в группе пациентов, обследованных только методом FISH.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показаны значимо лучшие отдаленные результаты у пациентов с Р-ХЛЛ при



применении ИСП. Тем не менее как у пациентов, получавших только ИХТ, так и у пациентов, получавших ИСП во второй и последующих линиях, прогноз зависел не только от вариантов ЦГ-профиля, но и от степени его исследования. Так, у пациентов, которым не выполнялось стандартное кариотипирование, клинический прогноз оказался хуже независимо от того, какой вариант терапии они получали, что с большой долей вероятности свидетельствует в пользу наличия у них КК. Примечательно, что у пациентов, получавших только ИХТ, в подгруппе с дефектом гена *TP53* при отсутствии или неизвестном статусе по КК и в подгруппе с КК медианы ОВ не различались. Это свидетельствует о сопоставимой степени неблагоприятного прогностического влияния поломки гена *TP53* и КК при использовании режимов ИХТ для лечения Р-ХЛЛ у этой категории больных. В то же время в аналогичных подгруппах пациентов, получавших только ИСП при Р-ХЛЛ, медианы ОВ различались. Отсутствие статистически значимых различий медиан ОВ в указанных подгруппах (57,5 vs 38,7 мес. соответственно;  $p = 0,117$ ), наиболее вероятно, указывает на то, что у пациентов с исключенным или неизвестным статусом КК все же встречались 3 поломки и более, включающие и ген *TP53*. Однако эти поломки не были обнаружены методом FISH, т. к. они не являлись ни *del(11q)*, ни *del(13q)*, ни трисомией 12.

С практической точки зрения анализ с учетом полноты обследования генетического профиля показывает, что у пациентов, у которых были исключены КК и поломка *TP53*, прогноз лучше в сравнении с теми, у кого исключена только поломка *TP53*, но не КК. Следовательно, более четкое представление о ЦГ-профиле пациентов с Р-ХЛЛ позволяет надежнее стратифицировать их на группы риска, что особенно актуально в контексте терапии ИСП. Так, среди пациентов с ЦГ-риском использование ИСП продемонстрировало статистически значимое преимущество по сравнению с режимами ИХТ только в подгруппе пациентов с дефектом гена *TP53* и исключенным или неизвестным статусом КК. В подгруппе же пациентов с КК не получено значимого преимущества при назначении ИСП в сравнении с ИХТ.

При регрессионном анализе Кокса с временно-зависимыми переменными мы показали высокую статистическую значимость и независимое от других факторов (в т. ч. и характера проводимой терапии) негативное влияние на прогноз как дефекта гена *TP53*, так и КК. При этом не получено значимого независимого влияния количества линий терапии на вероятность летального исхода. Наоборот, число фактически проведенных линий терапии коррелировало с лучшим прогнозом. Это объясняется тем, что пациенты с менее агрессивным течением заболевания успевали получить несколько линий терапии, а не умирали от прогрессирования заболевания после второй или третьей линии ИХТ. В то же время проведение только ИХТ при рецидивах и прогрессировании ХЛЛ было статистически значимо связано с повышением риска летальных исходов. По-видимому, это косвенно свидетельствует о селекции резистентных клонов под воздействием ИХТ, что, в свою очередь, ведет к их дальнейшей экспансии, доминированию ко времени развития рецидива [53, 54] и, в конечном

итоге, к рефрактерному течению ХЛЛ с неблагоприятным исходом.

Важным с прикладной точки зрения результатом, полученным в данном исследовании, является установление самостоятельного неблагоприятного прогностического значения фактора отсутствия информации о статусе КК при исключенной поломке гена *TP53*, т. е. невыполнение стандартного кариотипирования со специфической стимуляцией лимфоцитов перед очередным этапом лечения. Существующая доказательная база складывается из результатов клинических исследований, в которых на этапе скрининга реализуется четкий перечень обследований, в т. ч. по изучению ЦГ-профиля пациентов [12, 55–57]. В нашей работе представлены данные из реальной клинической практики, когда в силу самых разных обстоятельств (как технических, так и организационных) пациентам выполнялись доступные ЦГ-исследования, что дало возможность проанализировать прогностическое значение фактора отсутствия конкретной информации.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что в эру таргетных препаратов одинаково важны как поиск дефектов гена *TP53*, так и выявление КК, поскольку четкое представление о ЦГ-профиле ХЛЛ позволяет более надежно определить прогноз. Если на ранних этапах клональной эволюции, вероятно, возможно применение ИСП в монорежиме или в комбинации с моноклональными анти-CD20-антителами, то для пациентов с КК подобная тактика не представляется достаточной. Ввиду синергизма противоопухолевого действия ИБТК и блокатора BCL2, продемонстрированного в доклинических исследованиях [58], перспективным выглядит применение у данной категории больных комбинации из таргетных препаратов. Такой подход в настоящее время находится в фокусе активного изучения [59–62].

Понимание ограниченной эффективности ИСП в случае КК также может способствовать исключению необоснованно долгого проведения дорогостоящей терапии, при которой упускается момент наилучшего ответа, оптимального для иммунотерапевтического вмешательства (аллоТГСК). С учетом того, что дальнейшее лечение таких больных затрудняется отсутствием или ограниченной доступностью эффективных вариантов терапии «спасения», выбор оптимальной лечебной стратегии на самых ранних этапах активного заболевания позволит максимально рационализировать подход к лечению пациентов с Р-ХЛЛ.

Определение КК пока не прописано в качестве обязательного исследования в рекомендациях iwCLL. Однако, возможно, идентификация пациентов с КК все же будет включена в необходимый перечень исследований у больных ХЛЛ в ближайшем будущем в контексте таргетной терапии. Для реализации этого подхода необходимо решить целый ряд серьезных вопросов, таких как стандартизация технологий и достижение консенсуса в определении КК.

---

## ВЫВОДЫ

1. В качестве независимых факторов, снижающих риск неблагоприятного исхода при Р-ХЛЛ, стати-

стическую значимость показало достижение ответа на терапию первой линии и число линий терапии. Только ИХТ при Р-ХЛЛ, отсутствие стандартного кариотипирования лимфоцитов периферической крови, наличие дефектов гена *TP53* и *КК* были статистически значимо связаны с увеличением риска летальных исходов.

2. Наибольшую прогностическую ценность в качестве предикторов неблагоприятного исхода ХЛЛ с учетом клональной эволюции данного заболевания имеют дефект гена *TP53* и *КК* с ОР летальности 10,54 и 14,08 соответственно ( $p < 0,001$  для каждого фактора).
3. Поскольку применение только режимов ИХТ для лечения Р-ХЛЛ связано с увеличением риска летальности, оптимальными сроками назначения ИСП можно рассматривать все случаи Р-ХЛЛ при наличии показаний к терапии. В то же время использование ИСП в качестве единственного агента при наличии ЦГ-риска не является оптимальным.
4. Проведение стандартного кариотипирования лимфоцитов периферической крови со специфической стимуляцией позволяет более четко определить прогноз заболевания и выбрать оптимальную стратегию лечения пациентов с Р-ХЛЛ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** О.Б. Калашникова, И.С. Моисеев, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин.

**Сбор и обработка данных:** О.Б. Калашникова, И.С. Моисеев.

**Предоставление материалов исследования:** О.Б. Калашникова, Т.Л. Гиндина, Е.А. Измайлова, М.О. Иванова, Е.В. Кондакова.

**Анализ и интерпретация данных:** О.Б. Калашникова, И.С. Моисеев, Н.Б. Михайлова.

**Подготовка рукописи:** О.Б. Калашникова.

**Критический пересмотр рукописи:** И.С. Моисеев, Т.Л. Гиндина, Н.Б. Михайлова.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**Административная поддержка:** М.О. Иванова, И.С. Моисеев, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Е.В. Бабенко, заведующую отделением криоконсервации с лабораторией контроля качества гемопоэтических клеток НИИ ДОГиТ им. Р.М. Гор-

бачевой, И.М. Бархатова, заведующего лабораторией трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой за вклад в диагностику у пациентов с ХЛЛ, а также врачей-гематологов поликлиники с клинико-диагностическим центром ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и поликлинического отделения с дневным стационаром для взрослых НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, принимавших участие в ведении пациентов с ХЛЛ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745–60. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
2. 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):557–66. doi: 10.1080/10428194.2019.1680840.
3. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303–9. doi: 10.1182/blood-2015-09-667675.
4. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood*. 2017;130(21):2278–82. doi: 10.1182/blood-2017-07-731588.
5. Galton DA, Israels LG, Nabarro JD, Till M. Clinical trials of p-(di-2-chloroethylamino)-phenylbutyric acid (CB 1348) in malignant lymphoma. *Br Med J*. 1955;2(4949):1172–6. doi: 10.1136/bmj.2.4949.1172.
6. Shaw RK, Boggs DR, Silberman HR, Frei E. A study of prednisone therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1961;17(2):182–9. doi: 10.1182/blood.v17.2.182.182.
7. Montserrat E, Moreno C, Esteve J, et al. How I treat refractory CLL. *Blood*. 2006;107(4):1276–83. doi: 10.1182/blood-2005-02-0819.
8. Tsimberidou AM, Keating MJ. Treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2009;115(13):2824–36. doi: 10.1002/cncr.24329.
9. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010(1):481–8. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.481.
10. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, 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):3918–27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.
11. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. 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. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63. doi: 10.1002/ajh.25638.
12. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311–22. doi: 10.1056/NEJMoA1513257.
13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20. doi: 10.1056/NEJMoA1713976.
14. Winqvist M, Askild A, Andersson PO, et al. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. *Haematologica*. 2016;101(12):1573–80. doi: 10.3324/haematol.2016.144576.
15. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica*. 2016;101(12):1563–72. doi: 10.3324/haematol.2016.147900.
16. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4912–20. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4757.
17. Delgado J, Pillai S, Phillips N, et al. Does reduced-intensity allogeneic transplantation confer a survival advantage to patients with poor prognosis chronic lymphocytic leukaemia? A case-control retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2009;20(12):2007–12. doi: 10.1093/annonc/mdp259.
18. Poon ML, Fox PS, Samuels BI, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult-no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(3):711–5. doi: 10.3109/10428194.2014.930848.
19. van Gelder M, Ziagkos D, de Wreede L, et al; CLL Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Baseline Characteristics Predicting Very Good Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Young Patients With High Cytogenetic Risk Chronic Lymphocytic Leukemia – A Retrospective Analysis From the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2017;17(10):667–75.e2. doi: 10.1016/j.clml.2017.06.007.

20. Kim HT, Ahn KW, Hu ZH, et al. Prognostic Score and Cytogenetic Risk Classification for Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Center for International Blood and Marrow Transplant Research Report. *Clin Cancer Res.* 2019;25(16):5143–55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3988.
21. Afanasyeva KS, Barabanshchikova MV, Bondarenko SN, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2019;8(4):101–45. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145.
22. Moreno C. Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):33–40. doi: 10.1182/hematology.2020000086.
23. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol.* 2014;89(3):249–55. doi: 10.1002/ajh.23618.
24. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):149–55. doi: 10.1182/asheducation-2016.1149.
25. Blanco G, Puiggros A, Baliakas P, et al. Karyotypic complexity rather than chromosome 8 abnormalities aggravates the outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with TP53 aberrations. *Oncotarget.* 2016;7(49):80916–24. doi: 10.18632/oncotarget.13106.
26. Jaglowski SM, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Complex karyotype predicts for inferior outcomes following reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(1):82–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09239.x.
27. Rigolin GM, Cavallari M, Quaglia FM, et al. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood.* 2017;129(26):3495–8. doi: 10.1182/blood-2017-03-772285.
28. Rigolin GM, Saccenti E, Guardalben E, et al. In chronic lymphocytic leukaemia with complex karyotype, major structural abnormalities identify a subset of patients with inferior outcome and distinct biological characteristics. *Br J Haematol.* 2018;181(2):229–33. doi: 10.1111/bjh.15174.
29. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood.* 2011;117(11):3016–24. doi: 10.1182/blood-2010-08-304683.
30. Herling CD, Klaumunzer M, Rocha CK, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood.* 2016;128(3):395–404. doi: 10.1182/blood-2016-01-691550.
31. Le Bris Y, Struski S, Guieze R, et al. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):664–70. doi: 10.1002/hon.2349.
32. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050–6. doi: 10.1093/annonc/mdx031.
33. Mato AR, Thompson M, Allan JN, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica.* 2018;103(9):1511–7. doi: 10.3324/haematol.2018.193615.
34. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, et al. 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. *Cancer.* 2015;121(20):3612–21. doi: 10.1002/cncr.29566.
35. Anderson MA, Tam C, Lew TE, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood.* 2017;129(25):3362–70. doi: 10.1182/blood-2017-01-763003.
36. Baliakas P, Puiggros A, Xochelli A, et al. Additional trisomies amongst patients with chronic lymphocytic leukemia carrying trisomy 12: the accompanying chromosome makes a difference. *Haematologica.* 2016;101(7):e299–e302. doi: 10.3324/haematol.2015.140202.
37. Dierlamm J, Michaux L, Criel A, et al. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia and their clinical and prognostic implications. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997;94(1):27–35. doi: 10.1016/s0165-4608(96)00246-4.
38. Dubuc AM, Davids MS, Pullumi M, et al. FISHing in the dark: How the combination of FISH and conventional karyotyping improves the diagnostic yield in CpG-stimulated chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2016;91(10):978–83. doi: 10.1002/ajh.24452.
39. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia.* 2007;21(12):2442–51. doi: 10.1038/sj.leu.2404935.
40. Haferlach C, Dicker F, Weiss T, et al. Toward a comprehensive prognostic scoring system in chronic lymphocytic leukemia based on a combination of genetic parameters. *Genes Chromos Cancer.* 2010;49(9):851–9. doi: 10.1002/gcc.20794.
41. Puiggros A, Collado R, Calasanz MJ, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia and complex karyotype show an adverse outcome even in absence of TP53/ATM FISH deletions. *Oncotarget.* 2017;8(33):54297–303. doi: 10.18632/oncotarget.17350.
42. Rigolin GM, del Giudice I, Formigaro L, et al. Chromosome aberrations detected by conventional karyotyping using novel mitogens in chronic lymphocytic leukemia: Clinical and biologic correlations. *Genes Chromos Cancer.* 2015;54(12):818–26. doi: 10.1002/gcc.22293.
43. US Food and Drug Administration. Framework for FDA's real-world evidence program. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download> (accessed 3.06.2021).
44. Personalized Medicine Coalition. Personalized Medicine at FDA: The Scope & Significance of Progress in 2019. Available from: [http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM\\_at\\_FDA\\_The\\_Scope\\_and\\_Significance\\_of\\_Progress\\_in\\_2019.pdf](http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM_at_FDA_The_Scope_and_Significance_of_Progress_in_2019.pdf) (accessed 3.06.2021).
45. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(11):1–5. doi: 10.1093/jnci/djx187.
46. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(5):312–25. doi: 10.1038/s41571-019-0167-7.
47. Hallek M, Cheson BD, 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):5446–56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
48. Калашникова О.Б., Иванова М.О., Волков Н.П. и др. Факторы прогноза и эффективность терапии первой линии хронического лимфолейкоза: результаты 10-летнего наблюдения. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 2020;27(3):80–96. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96. [Kalashnikova OB, Ivanova MO, Volkov NP, et al. Prognostic factors and effectiveness of the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: results of 10-year follow-up. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2020;27(3):80–96. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-80-96. (In Russ)]
49. Ahn IE, Farber CM, Davids MS, et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2017;1(25):2433–43. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011262.
50. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia.* 2018;32(5):1070–80. doi: 10.1038/s41375-017-0007-7.
51. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood.* 2019;133(11):1205–16. doi: 10.1182/blood-2018-09-873083.
52. Rosenquist R, Ghia P, Hadzidimitriou A, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia.* 2017;31(7):1477–81. doi: 10.1038/leu.2017.125.
53. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature.* 2015;526(7574):525–30. doi: 10.1038/nature15395.
54. Amin NA, Malek SN. Gene mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2016;43(2):215–21. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.002.
55. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015;125(16):2497–506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038.
56. Anderson MA, Tam C, Lew TE, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood.* 2017;129(25):3362–70. doi: 10.1182/blood-2017-01-763003.
57. Le Bris Y, Struski S, Guieze R, et al. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):664–70. doi: 10.1002/hon.2349.
58. Deng J, Isik E, Fernandes SM, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2017;31(10):2075–84. doi: 10.1038/leu.2017.32.
59. Tam CS, Siddiqi T, Allan JN, et al. Ibrutinib (Ibr) plus venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): results from the MRD cohort of the phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):35. doi: 10.1182/blood-2019-121424.
60. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2095–103. doi: 10.1056/NEJMoa1900574.
61. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase 1b study of obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2018;132(15):1568–72. doi: 10.1182/blood-2018-05-853564.
62. Lampson BL, Tyekucheva S, Crombie JL, et al. Updated Safety and Efficacy Results from a Phase 2 Study of Acalabrutinib, Venetoclax and Obinutuzumab (AVO) for Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood.* 2020;136(Suppl 1):20–1. doi: 10.1182/blood-2020-139864.