

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: ОПЫТ КЛИНИКИ г. АЛМАТЫ

Р.М. РАМАЗАНОВА¹, З.Д. ДУШИМОВА², Г.А. САБЫРБАЕВА³

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО "Казахский национальный университет им. аль-Фараби", Алматы, Республика Казахстан;

³ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Клинико-генетическая гетерогенность хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) влияет на выбор терапии и исходы. Большое значение в стадировании, выборе тактики лечения и прогнозе заболевания имеют цитогенетические и биологические маркеры. Изучение данных реальных клинической практики, сравнение результатов химио-, иммунотерапии и таргетных режимов помогает определить алгоритмы ведения пациентов с ХЛЛ.

Цель исследования – оценить сравнительную эффективность химио-, иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с хроническим лимфолейкозом с учётом данных цитогенетики, возраста и стадии.

Методы: Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с ХЛЛ, получавших лечение в ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» (Алматы, Казахстан) в 2001-2024 гг. Группы: химио-иммунотерапии (FC, FCR, CR, СОР, хлорамбуцил) и таргетные режимы (ингибиторы ВТК/РИЗК, анти-CD20). Конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота общего ответа (ЧО).

Результаты: Распределение пациентов с ХЛЛ по стадиям заболевания: стадия В – 59,6% (n=68), стадия А – 25,4% (n=29), стадия С – 9,6% (n = 11), стадия не установлена – 5,4% случаев (n=6). Согласно цитогенетическому исследованию (n=63), наиболее распространённой aberrацией являлась *dell3q14* (33%, n=21), изолированная или в сочетании с другими нарушениями. *Dell1q22.3* выявлена у 17,5% (n=11), трисомия 12 хромосомы – у 11% (n=7), мутации *TP53* – у 6,3% (n=4). По результатам лечения наибольшая медиана ВБП наблюдалась при применении схемы FC (46,6 мес), CR (45 мес), ибрутиниб (32,1). У пациентов, получавших ибрутиниб в последующих линиях терапии (n = 10), удалось достичь сопоставимой частоты полных ответов и стабилизации заболевания.

Заключение: В реальной клинической практике таргетная терапия обеспечивает преимущество по ВБП и лучшую переносимость у пациентов высокого риска и в группе пациентов, получивших одну или несколько линий предшествующей терапии, тогда как химиотерапия остаётся опцией для выбранных подгрупп (молодые, *IGHV*-мутация, благоприятная цитогенетика). Персонализация лечения на основе генетического профиля улучшает исходы у пациентов с ХЛЛ. С целью улучшения прогноза, выживаемость необходимо расширение доступа и спектра генетических исследований.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз; сравнительная эффективность; таргетная терапия; химиоиммунотерапия; цитогенетика; *TP53*.

Введение: Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является одним из наиболее распространённых видов лейкозов у взрослых и представляет собой серьезную проблему для здравоохранения [1]. Глобальный стандартизованный по возрасту коэффициент заболеваемости (ASIR) составляет 4,7 на 100 000 человек или более 103 400 случаев в год, к концу 2025 года ожидается 23690 новых случаев ХЛЛ, с тенденцией к увеличению до 2030 г. [2, 3]. Заболеваемость ХЛЛ демонстрирует значительные колебания в зависимости от географического положения, пола и возраста, с преобладанием у мужчин и лиц пожилого возраста, этнической принадлежности. У жителей Восточной Азии, азиатских индейцев и коренного населения Америки уровень заболеваемости хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с поправкой на возраст в пять-десять раз ниже, чем у лиц преимущественно европейского происхождения [4]. При этом, половые отличия сохраняются в независимости от этнической принадлежности [3]. Как показали различные исследования отмечается рост заболеваемости ХЛЛ в развивающихся странах, а данные об общей выжи-

ваемости (ОВ), стратегиях и эффективности лечения в значительной степени зависят от социально-экономических условий и доступа к качественному медицинскому обслуживанию, в том числе к методам диагностики и новым препаратам [4].

Клиническое течение ХЛЛ может быть весьма неоднородным: от индолентного заболевания, не требующего лечения, до агрессивной болезни, рефрактерной к нескольким линиям терапии. У подавляющего большинства пациентов на момент постановки диагноза могут отсутствовать симптомы [2, 3, 5]. Тем не менее, у части пациентов заболевание протекает агрессивно, со множеством рецидивов, и требует активного лечения.

Прогноз ХЛЛ сильно различается в зависимости от стадии заболевания, возраста, функционального статуса коморбидности и многих других факторов и остается серьезным для большинства пациентов. В настоящий момент стратификация групп риска проводится с использованием Международного прогностического индекса (CLL International Prognostic Index, CLL-IPI), который включает в себя помимо возрас-

та (>65 лет), стадирования по Rai (I-IV), определения уровня b-2 микроглобулина (>3,5 мг/л), также генетические маркеры: наличие или отсутствие мутаций в генах иммуноглобулина тяжелых цепей (*IGHV*), *TP53* и делеции *del17p*, определяемой методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [6]. Эти изменения, независимо друг от друга, могут оказывать влияние на общую выживаемость. Так, пациенты с ХЛЛ и дисфункцией *TP53* или сложным кариотипом относятся к группе очень высокого риска и имеют более короткую выживаемость [7]. Делеция короткого плеча хромосомы 17 (*del(17p)*), которая включает локус гена-супрессора опухоли *TP53*, который часто может быть мутирован, обуславливает как неблагоприятное течение ХЛЛ, так и рефрактерность к химио-иммунотерапии [8]. По мутационному статусу *IGHV* различают более зрелый, генетически стабильный ХЛЛ и более незрелый, генетически нестабильный ХЛЛ. Пациенты с немуттированными генами *IGHV* имеют более агрессивное течение заболевания и чаще развивают неблагоприятные генетические события, чем пациенты с мутированным *IGHV* [9].

В исторической перспективе терапия ХЛЛ претерпела значительные изменения. Начиная с применения в 70-х годах алкилирующего препарата хлорамбуцила или его сочетания с глюокортикоидными гормонами, позже комбинированных режимов (CHOP, CVP), сочетанное применение флударабина и циклофосфамида (режим FC) в первой линии терапии, до использования в последние годы таргетной иммунотерапии с химерным моноклональным антителом к CD20 – ритуксимабом, в том числе в комбинации с флударабином, циклофосфамидом (FCR) и препаратов таргетной и иммунотерапии.

Внедрение в практику новых таргетных и иммунных препаратов, таких как ингибиторы киназы Брутона, селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) – венетоклакс, офатумумаб, обинутузумаб, иделалисиб, дувелисиб и другие, позволило значительно увеличить выживаемость пациентов с ХЛЛ. Однако, в ряде случаев лечение остается неэффективным, что требует использования нескольких линий терапии и персонализированного подхода с мультипарметрической оценкой риска.

Вследствие значимости молекулярно-генетических маркеров ХЛЛ в стратификации групп риска, а также учитывая вариабельность данных о течении заболевания и использовании различных подходов и схем лечения, авторами проведена оценка эффективности терапии ХЛЛ у пациентов г. Алматы.

Цель исследования – оценить сравнительную эффективность химио, иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с ХЛЛ с учётом данных цитогенетики, возраста и стадии.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с диагнозом ХЛЛ, получавших лечение в КГП на ПХВ "Городская клиническая больница №7" (Алматы, Казахстан) с 2001 по 2023 г. включительно.

Диагностику и мониторинг ХЛЛ проводили в соответствии с рекомендациями Международного семинара по хроническому лимфолейкозу 2018

года (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL).

Методы исследования для прогноза и мониторинга ХЛЛ включали: общий анализ крови на момент диагностики и в динамике заболевания; морфологическое и цитологическое исследование костного мозга при установлении диагноза; иммунофенотипирование атипичных В-клеток периферической крови для подтверждения диагноза (n=112 пациентов, нормальные В-лимфоциты не учитывались при анализе, панель включала в себя CD19, CD5, CD20, CD23, κ и λ для подтверждения диагноза); стандартное цитогенетическое исследование и FISH на интерфазных ядрах лимфоцитов периферической крови n = 63 (55,2%) с использованием локус-специфических для ХЛЛ зондов компании Abbot (Чикаго, Иллинойс, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием таблиц MS Excel.

Вид распределения количественных анализировали с помощью критерия Шапиро-Уилка. После оценки соответствия нормальному закону распределения проводили выбор метода статистического анализа. При нормальном распределении количественных переменных центральные тенденции и рассеяния признаков описаны с помощью среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s). При распределении количественных признаков, отличном от нормального, описание проводилось с помощью медианы (Me). Доверительные интервалы рассчитывали для вероятности p=95%. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при p<0,005.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерий χ² с поправкой Йетса. Для расчета статистической значимости различий в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента; в двух несвязанных группах t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна-Уитни. При p<0,005 принимали альтернативную гипотезу о различии групп и проводили парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты: Проведено изучение структуры когорты больных ХЛЛ (общее количество находящихся на диспансерном учете, впервые выявленные случаи, количество летальных исходов) за период с 2001 по 2023 г. в городе Алматы. В исследование были включены 114 пациентов с ХЛЛ, стадирование пациентов осуществлялось в соответствии с классификацией Binet 1981 г. [10]. Возраст пациентов варьировал от 38 до 92 лет, медиана – 68 лет, что соответствует данным мировой литературы. Доля пациентов старше 65 лет составила 62% (n=71). Среди пациентов преобладали женщины (57%, n=65); мужчины составили 43% (n=49).

Распределение пациентов по стадиям. Пациенты распределялись по стадиям ХЛЛ следующим образом: наиболее часто была диагностирована стадия В 59,6% (n=68), стадия А встречалась у 25,4% (n=29), стадия С – у 9,6 % пациентов (n=11), у части не было данных о стадии заболевания (таблица 1). Следует отметить, что большинство случаев ХЛЛ на момент постановки диагноза протекали бессимптомно.

Таблица 1 – Распределение пациентов по стадиям ХЛЛ (Binet J, 1981) [10]

Стадия	Количество пациентов, п	Доля пациентов, %
Стадия А	29	25,4
Стадия В	68	59,6
Стадия С	11	9,6
Нет данных	6	5,4

Цитогенетическое исследование выполнено 63 пациентам. Анализ цитогенетических изменений показал, что наиболее частым изменением (33%, n=21) являлась del 13q14, изолированная или в сочетании с другими нарушениями. Del 11q22.3 была обнаружена в 18% случаев (n=11), трисомия 12 хро-

мосомы – в 11% (n=7), мутации TP53 – в 6,3% случаев (n=4) (рисунок 1).

Ограниченностю данных цитогенетического исследования обусловлена прежде всего отсутствием доступа взрослых пациентов к FISH-исследованию на территории Республики Казахстан до 2017-2018 гг.

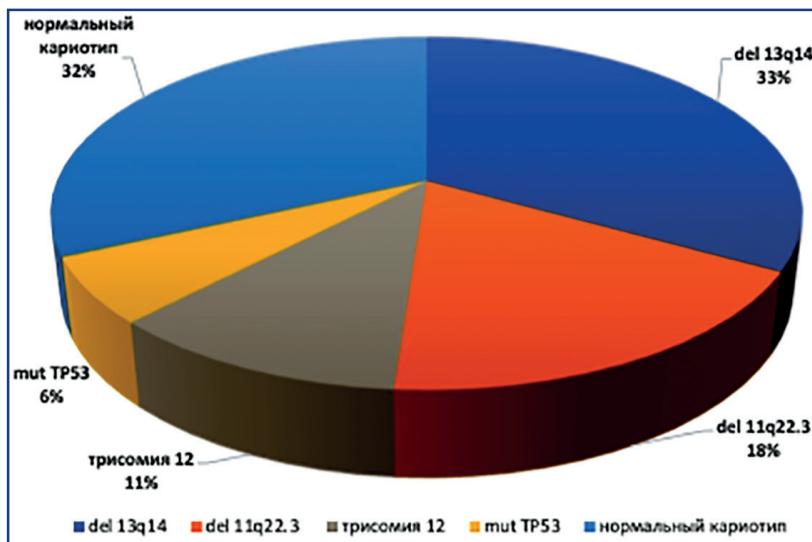


Рисунок 1 – Структура цитогенетических аберраций у пациентов с ХЛЛ (n=63)

Терапия. При выборе тактики лечения в 32 случаях (41,2%) пациенты не получали инициального активного лечения в связи с отсутствием показаний к началу терапии согласно протоколам ведения пациентов с ХЛЛ. Химио- и химиоиммунотерапия (FC, FCR, CR, COP, хлорамбуцил) применялась у большинства пациентов. Таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона – ибрутинибом получили 14 больных (12,8%), в том числе 4 пациента с мутацией TP53. У 10 пациентов без мутации TP53 ибрутиниб применялся после

одной или нескольких ранее предшествующих линий химиотерапии. В качестве предшествующей терапии пациенты получали лечение в виде комбинированных схем с использованием флударабина, хлорамбуцила, циклофосфана, и ритуксимаба (FC, FCR, CR, COP) (таблица 2).

Ответ на терапию зарегистрирован во всех группах. Частота полных и частичных ответов, а также медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Лечение пациентов с ХЛЛ (n=114)

Лечение (схемы лечения)	Количество пациентов, п	Доля пациентов, %
FC	17	14,9
Ибрутиниб	14	12,8
CR	13	11,4
FCR	12	10,5
Хлорамбуцил	10	8,7
COP	2	1,75
Без терапии на момент диагностики	47	41,2

Примечание к таблицам 2 и 3: FC – флударабин, циклофосфан; CR – циклофосфан, ритуксимаб; FCR – флударабин, циклофосфан, ритуксимаб; COP – циклофосфамид, винкристин+преднизолон.

При сравнении режимов терапии отмечено, что наибольшая медиана ВБП наблюдалась при схеме FC (46,6 мес), стойкой ремиссии удалось добиться у 55,5% пациентов этой группы. Частота ПО была выше в группе пациентов (разница не достоверна), полу-

чивших лечение по схеме COP, при этом ВБП составила 31,6 месяцев. У пациентов, получавших ибрутиниб в последующих линиях терапии, удалось достичь сопоставимой частоты полных ответов и стабилизации заболевания.

Таблица 3 – Ответ на терапию в зависимости от схемы лечения ХЛЛ

Схема лечения	К-во пациентов, п	Полный ответ, % пациентов	Частичный ответ, % пациентов	Прогрессия заболевания, % пациентов	Медана выживаемости без прогрессирования (мес.)
FCR	12	78,2	15,1	14,4	31,4
FC	17	89,1	9	0,5	46,6
COP	2	91	6	0,0	31,6
CP	13	89	8	1,8	45,2
Ибрутиниб	14	88	7	0,0	32,1

Обсуждение: Полученные результаты демонстрируют сопоставимость структуры когорты пациентов с ХЛЛ в Алматы с международными данными. Медиана возраста, распределение по стадиям и частота основных цитогенетических изменений в целом соответствуют опубликованным эпидемиологическим данным [1-4].

Делеция 13q14, являясь наиболее частой аномалией, ассоциировалась с благоприятным прогнозом, что согласуется с литературными источниками. В то же время мутации TP53 и делеция 17p, не выявленные в полном объёме из-за диагностических ограничений, остаются важнейшими прогностическими маркёрами, определяющими выбор терапии.

Назначение ибрутиниба показало эффективность даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом и множественными предшествующими линиями лечения. Это подтверждает данные о высокой клинической значимости таргетной терапии в группах высокого риска.

Применение традиционных схем химиотерапии также показало эффект, особенно у лиц молодого возраста, что позволяет использовать традиционные схемы лечения и тщательно стратифицировать пациентов.

Ограничением исследования является ретроспективный дизайн, неполный охват цитогенетического тестирования (ограниченная доступность FISH и современных молекулярных технологий), и небольшая выборка пациентов, получавших таргетную терапию.

Выводы:

Структура когорты пациентов с ХЛЛ в Алматы соответствует международным данным по возрасту и распределению стадий заболевания.

Цитогенетические изменения, прежде всего del13q14, del11q22.3, мутации TP53 и трисомия 12, играют ключевую роль в прогнозировании течения ХЛЛ.

Ибрутиниб показал эффективность в когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом и поздними линиями терапии, что подтверждает его важную роль в современной стратегии лечения ХЛЛ.

Необходимо расширение доступа к генетическим исследованиям, внедрение технологий секвенирования нового поколения с целью стратификации риска и оптимального выбора терапии.

Проведение дальнейших исследований в области ХЛЛ, в том числе многоцентровых исследований, особенно в группах бессимптомных пациентов и при прогрессировании/рецидивировании по мере накопления собственных данных, позволит повысить качество лечения и оптимизировать подходы к ведению пациентов, в том числе в условиях ограниченного доступа к современным методам лечения.

Заключение: Современная тактика ведения пациентов с ХЛЛ предполагает комплексную оценку состояния пациента и биологических маркеров с целью стратификации групп риска, определения тактики лечения и оценки прогноза. Большую роль играют независимые друг от друга показатели, такие как возраст пациента, общее физическое состояние, коморбидность, наличие мутаций TP53 и IGHV, и уровень b-2 микроглобулина. Цитогенетические изменения играют ключевую роль в прогнозировании течения ХЛЛ. Делеция 13q14, наиболее часто встречающаяся аберрация, ассоциируется с относительно благоприятным прогнозом. Наличие мутаций TP53 и делеции 17p (del17p) указывает на неблагоприятный прогноз и резистентность к стандартной химио-иммунотерапии [7-9]. В этих случаях эффективность химиотерапии и CD20 моноклональных антител снижена. Присутствие изолированной трисомии 12 хромосомы расценивается как «промежуточный» прогноз, в то время как сочетание трисомии 12 с делецией 11q22.3 связано с более агрессивным течением заболевания [7]. Полученные авторами данные коррелируют с данными мировой литературы в части возрастной структуры; различия в распределении по полу могут зависеть от общей продолжительности жизни в нашей стране. Спектр выявленных цитогенетических изменений в исследовании ограничен возможностями диагностики, наличием необходимых реактивов и разрешением методов, а также доступностью генетической и биологической диагностики. Необходимо широкое внедрение методов генетической диагностики с целью стратификации и выбора тактики лечения, внедрения новых препаратов для расширения терапевтических опций, улучшения выживаемости и снижения побочных эффектов терапии.

Список использованных источников:

1. Ur Rehman A., Ur Rehman W., Shaukat M.T., Shahzaib M., Shahabi M., Ali A., Shaukat M., Mohsin A., Kumar V., Mohsin A., Ali H., Faisal M.S. Global and regional burden of chronic lymphocytic leukemia from 1980 to 2021: an analysis of GBD Study 2021 // Blood. – 2024. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 7741. – URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-211629>.
2. SEER Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia [Электронный ресурс]. National Cancer Institute. Bethesda (MD). — Дата обращения: 4.09.2025. — Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
3. Ou Y., Long Y., Zhan Y., Qiao T., Wang X., Chen H., Cheng Y. Trends in disease burden of chronic lymphocytic leukemia at the global, regional, and national levels from 1990 to 2019, and projections until 2030: a population-based epidemiologic study // Frontiers in Oncology. Sec. Hematologic Malignancies. – 2022. – Vol. 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.840616>

4. Yang Sh., Varghese A.M., Sood N., Chiattonne C., Akinola N.O., Huang X., Gale R.P. Ethnic and geographic diversity of chronic lymphocytic leukaemia // Leukemia. – 2021. – Vol. 35. – P. 433–439. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01057-5>

5. Hampel P.J., Parikh S.A. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022 // Blood Cancer J. – 2022. – Vol. 12. – P. 161. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00756-9>

6. Molica S., Giannarelli D., Mirabelli R., Levato L., Shanafelt T.D. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis // Ann. Hematol. – 2018. – Vol. 97, N 10. – P. 2005–2008. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3350-5>

7. Malcikova J., Pavlova S., Baliakas P., Chatzikonstantinou T., Tausch E., Catherwood M., Rossi D., Soussi T., Tichy B., Kater A.P., Niemann C.U., Davi F., Gaidano G., Stilgenbauer S., Rosenquist R., Stamatopoulos K., Ghia P., Pospisilova S. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia – 2024 update // Leukemia. – 2024. – Vol. 38. – P. 1455–1468. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02267-x>

8. Stamatopoulos K., Pavlova S., Al-Sawaf O., Chatzikonstantinou T., Karamanidou C., Gaidano G., Cymbalista F., Kater A.P., Rawstron A., Scarfò L., Ghia P., Rosenquist R. Realizing precision medicine in chronic lymphocytic leukemia: remaining challenges and potential opportunities // Hemosphere. – 2024. – Vol. 8, N 7. – P. e113. <https://doi.org/10.1002/hem3.113>

9. Sobczyńska-Konefał A., Jasek M., Karabon L., Jaskuła E. Insights into genetic aberrations and signalling pathway interactions in chronic lymphocytic leukemia: from pathogenesis to treatment strategies // Biomarker Res. – 2024. – Vol. 12. – P. 162. [https://doi.org/10.1186/s40364-024-00710-w;](https://doi.org/10.1186/s40364-024-00710-w)

10. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbès S, Gremy F. //A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. –Cancer –198-Jul 1;48(1) - 198-206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v. PMID: 7237385

АНДАТПА

СОЗЫЛМАЛЫ ЛИМФОЛЕЙКОЗДЫ ЕМДЕУДІҚ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТИІМДІЛГІ: АЛМАТАЙ КЛИНИКАСЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ

Р.М. Рамазанова¹, З.Д. Душимова², Г.А. Сабырбаева³

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Әл-Фараби атындағы Қазақ Үлттүк университеті» КЕАҚ Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«N7 Қалалық клиникалық ауруханасы», Алматы, Қазақстан Республикасы

Әзекілігі: Созылмалы лимфоцитарлық лейкоздың (CLL) клиникалық және генетикалық гетерогенділігі терапия таңдауы мен нәтижелеріне әсер етеді. Цитогенетикалық және биологиялық маркерлер аурудың сатылануында, емдеу практикасын айқындауда және болжас жасауда маңызды рол атқарады. Нақты клиникалық тәжісірибе деректерін талдау, химио-, иммунотерапия және нысаналы терапия режимдерінің нәтижелерін салыстыру СЛЛ бар науқастарды емдеудің оңтайлы алгоритмдерін қалыптастыруға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты – цитогенетикалық параметрлерді, аурудың жасын және сатысын ескере отырып, созылмалы лимфолейкозбен ауыратын науқастарда химиотерапияның, иммунотерапияның және мақсатты терапияның салыстырмалы тиімділігін бағалау болды.

Әдістері: Зерттеуге 2001-2024 жылдар аралығында №7 қалалық клиникалық ауруханада (Алматы, Қазақстан) емделген 114 CLL пациенттің медициналық деректеріне ретроспективті талдау енгізілді. Науқастар екі топқа болінді: химиоиммунотерапия тобы (FC, FCR, CR, COP, хлорамбуцил релсизмдері), нысаналы терапия тобы (BTK/PJ3K тәжесгіштері, анти-CD20 препараттары). Негізгі нүктелер: үдемесіз өмір сүру ұзактығы (Y0Y) және жалпы жауап жасылігі (ЖЖЖ).

Нәтижелері: СЛЛ-мен ауырлатын науқастарды ауру сатысы бойынша болу. В сатысы – 59,6% ($n=68$). А сатысы – 25,4% ($n=29$), С сатысы – 9,6% ($n=11$), анықталмagan сатысы – 5,4% жағдайлар ($n=6$). Цитогенетикалық зерттеуге сойкес ($n=63$), ең жиі аберрация *del13q14* (33%, $n=21$), оқшаланған немесе басқа ауытқулармен біріктірілген. *Del11q22.3* – 17,5% ($n=11$), 12-хромосоманың триисомиясы – 11% ($n=7$), *TP53* мутациялары – 6,3% ($n=4$) науқастарда анықталды. Ем нәтижелері бойынша ең жоғары медианалық *YФY FC* (46,6 ай), *CR* (45 ай) және ибрутиниб (32,1 ай) режимдерінде байқалды. Кейінгі емдеу желілеріндегі ибрутиниб қабылданған науқастарда ($n=10$) толық жауап жүсілігі мен аурудың тұрақтану көрсеткіштері салыстырмалы деңгейде болды.

Көрүткінды: Нәзітты клиникалық тәжірибеде нысаналы терапия жоғары қауіп тобындағы науқастарда және бүрүн бір немесе бірнеше ем желілерін алған топта ҰӨҮ бойынша артықшылық береді әрі жасақсырақ көтерімділікten ерекшеленеді. Ал химиотерапия жекелеген кіші топтарда (жаса науқастар, *IGHV*-мутациясы бар, қолайлы цитогенетика) қолданылатын опция болып қала береді. Генетикалық профильге негізделген емді жекелендіру СЛП бар науқастардагы нәтижелерді жақсартады. Болжасамды арттыру үшін генетикалық зерттеулердің қолжетімділігін және спектрін көңейту қажет.

Түйінді сөздер: созылмалы лимфолейкоз; салыстырмалы тиімділік; нысаналы терапия; химиоиммунотерапия; цитогенетика.

ABSTRACT

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA THERAPY: THE EXPERIENCE OF THE ALMATY CLINIC

R. Ramazanova¹, Z. Dushimova², G. Sabyrbayeva³

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³City Clinical Hospital No. 7, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Clinical and genetic heterogeneity of chronic lymphocytic leukemia (CLL) influences therapy choices and outcomes. Cytogenetic and biological markers are crucial for disease staging, therapeutic decision-making, and prognosis. Real-world data comparing chemo-, immunotherapy, and targeted regimens are essential for refining patient management strategies.

The study aimed to evaluate the comparative effectiveness of chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia, taking into account cytogenetic parameters, age, and stage of the disease.

Methods: This retrospective cross-sectional study included 114 CLL patients treated at the City Clinical Hospital No. 7 (Almaty, Kazakhstan) between 2001 and 2024. Patients received either chemoimmunotherapy (FC, FCR, CR, COP, chlorambucil) or targeted regimens (BTK/PI3K inhibitors, anti-CD20 antibodies). Primary endpoints were progression-free survival (PFS) and overall response rate (ORR).

Results: Distribution of patients with CLL by disease stage: stage B – 59.6% (n = 68), stage A – 25.4% (n=29), stage C – 9.6% (n=11), stage not established – 5.4% of cases (n=6). According to cytogenetic testing (n=63), the most frequent abnormality was del(13q14) (33%, n=21), either isolated or combined with other aberrations. Del(11q22.3) was detected in 17.5% (n=11), trisomy 12 in 11% (n=7), and TP53 mutations in 6.3% (n=4). Among treatment regimens, the highest median PFS was observed with FC (46.6 months), CR (45 months), and ibrutinib (32.1 months). In patients receiving ibrutinib in later therapy lines (n=10), comparable complete response rates and disease stabilization were achieved.

Conclusion: In real clinical practice, targeted therapy demonstrates superior PFS and better tolerability in high-risk patients and in those pretreated with one or more prior lines of therapy, whereas chemotherapy remains a viable option for selected subgroups (younger patients, IGHV-mutated, favorable cytogenetics). Treatment personalization based on genetic profiling improves outcomes in CLL. Expanding access to comprehensive genetic testing is critical to further enhance prognosis and survival.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; comparative effectiveness; targeted therapy; chemoimmunotherapy; cytogenetics.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: Все авторы внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку данной статьи.

Сведения об авторах:

Рамазанова Р.М. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017135332, e-mail: raigul.06@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6860-1046;

Душимова З. Д. (корреспондирующий автор) – к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017992330, e-mail: dushimova.zaur@kaznu.edu.kz, ORCID: 0000-0003-0791-4246;

Сабырбаева Г.А. – к.м.н., заведующая отделения гематологии, КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», Алматы, Республика Казахстан, тел.+7 777 175 3030 g.sabyrbayeva@mail.ru, ORCID: 0009-0005-0227-2020.

Адрес для корреспонденции: Душимова З.Д., НАО КазНУ им. аль-Фараби, пр-т Аль-Фараби 71, Алматы 050040, Республика Казахстан.