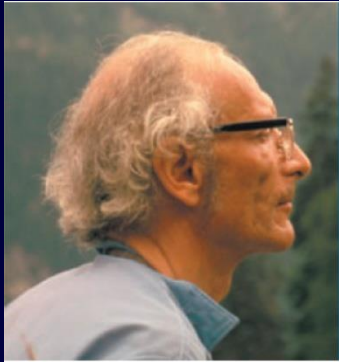


# Новые возможности терапии хронического лимфолейкоза

Е.А.НИКИТИН

# Первые успехи в лечении лимфопролиферативных болезней



**David Abraham  
Goitein Galton**

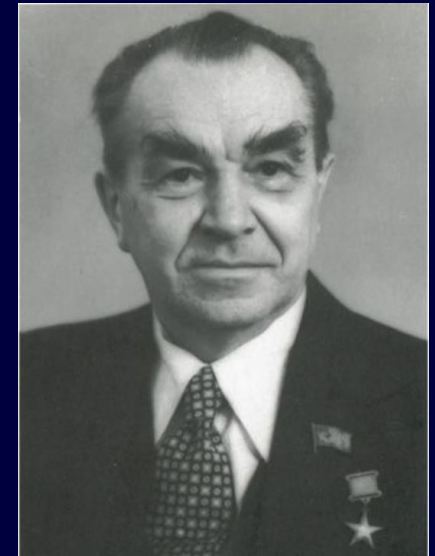
Haematologist who performed  
Britain's first successful leukaemia  
and lymphoma chemotherapy

Galton, D.A., Wiltshaw, E.  
Szur, L. Dacie, J. V., The use  
of chlorambucil and steroids  
in the treatment of chronic  
lymphocytic leukaemia. Br J  
Haematol, 1961. 7: p. 73-98.



Kassirskii IA, Volkova MA. Main problems of chronic  
lympholeukemia. Ter Arkh. 1970 Jan;42(1):8-15.

Kassirskii IA, Volkova MA. On the tactics of myelosan  
therapy of chronic myeloleukosis. Ter Arkh. 1967 Feb;39(2):3-9.



Blokhin N.N, Larionov L,  
Perevodchikova N,  
Chebotareva L, Merkulova N.  
Clinical experiences with  
sarcosin in neoplastic  
diseases. Ann N Y Acad Sci.  
1958 Apr 24;68(3):1128-32.

# Разработка новых противоопухолевых препаратов: 1945-настоящее время



# Революция в терапии ХЛЛ

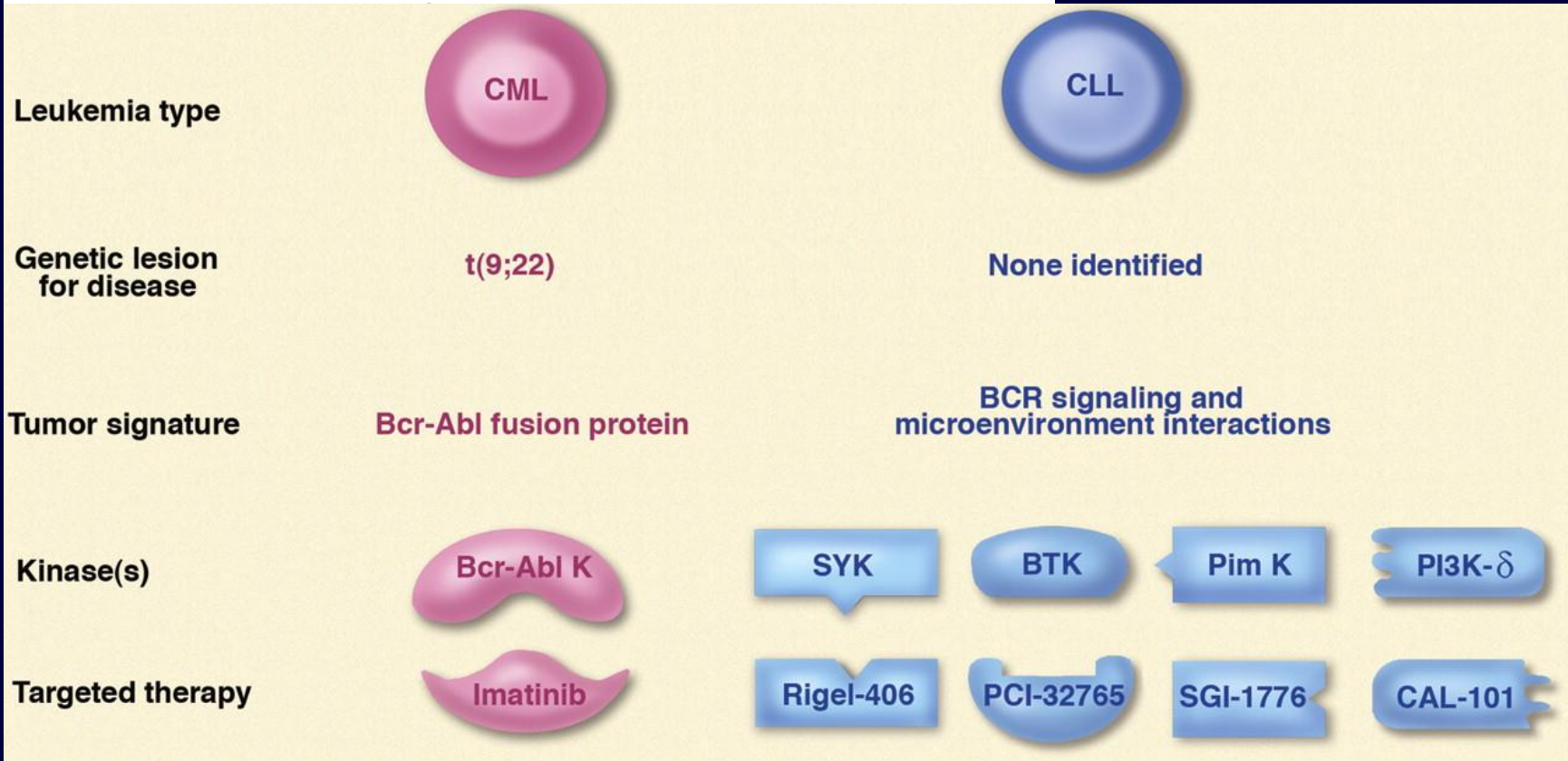


Comment on Herman et al, page 2078

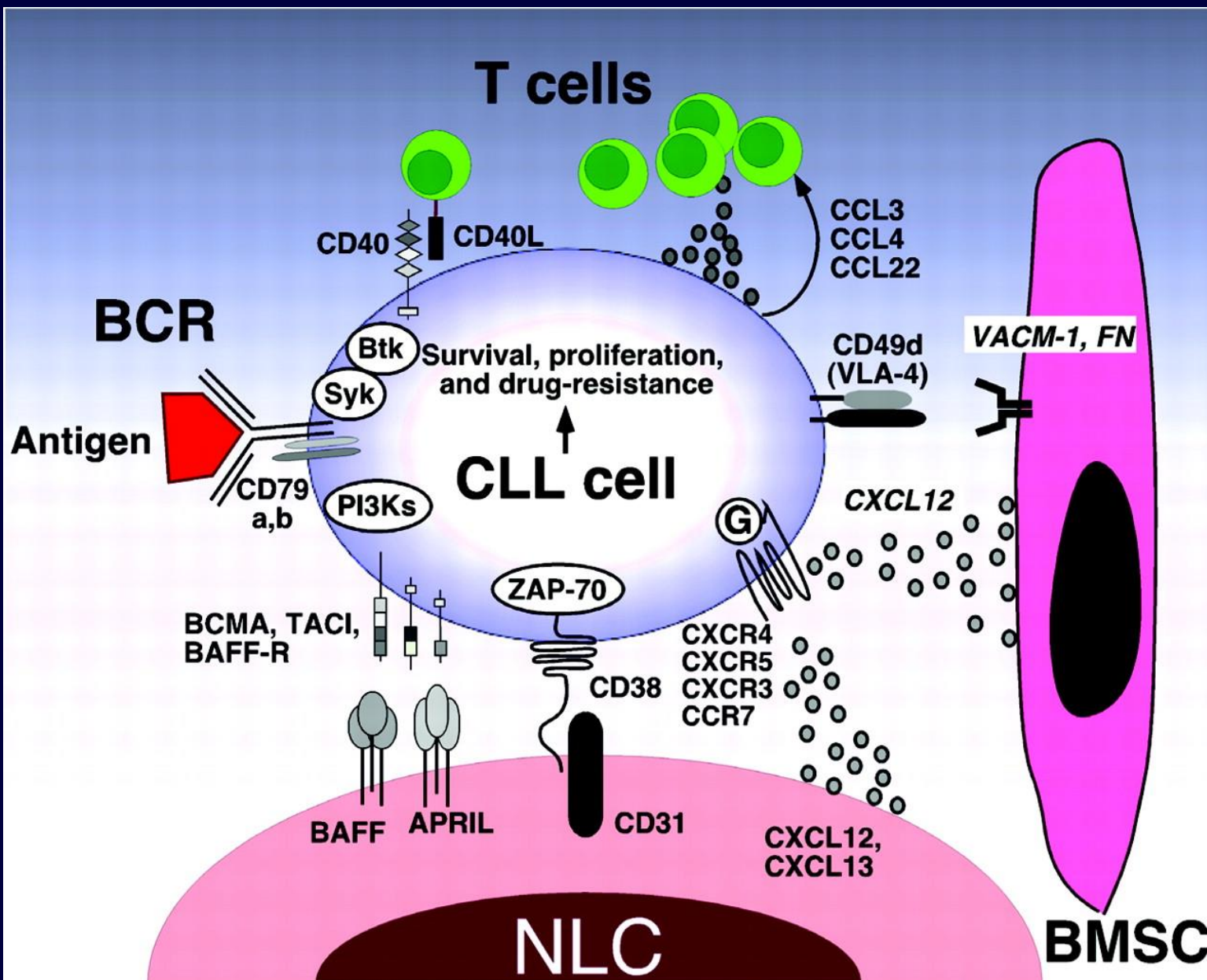
# Targeting kinases in ~~CML~~ CLL

Varsha Gandhi UNIVERSITY OF TEXAS M. D. ANDERSON CANCER CENTER

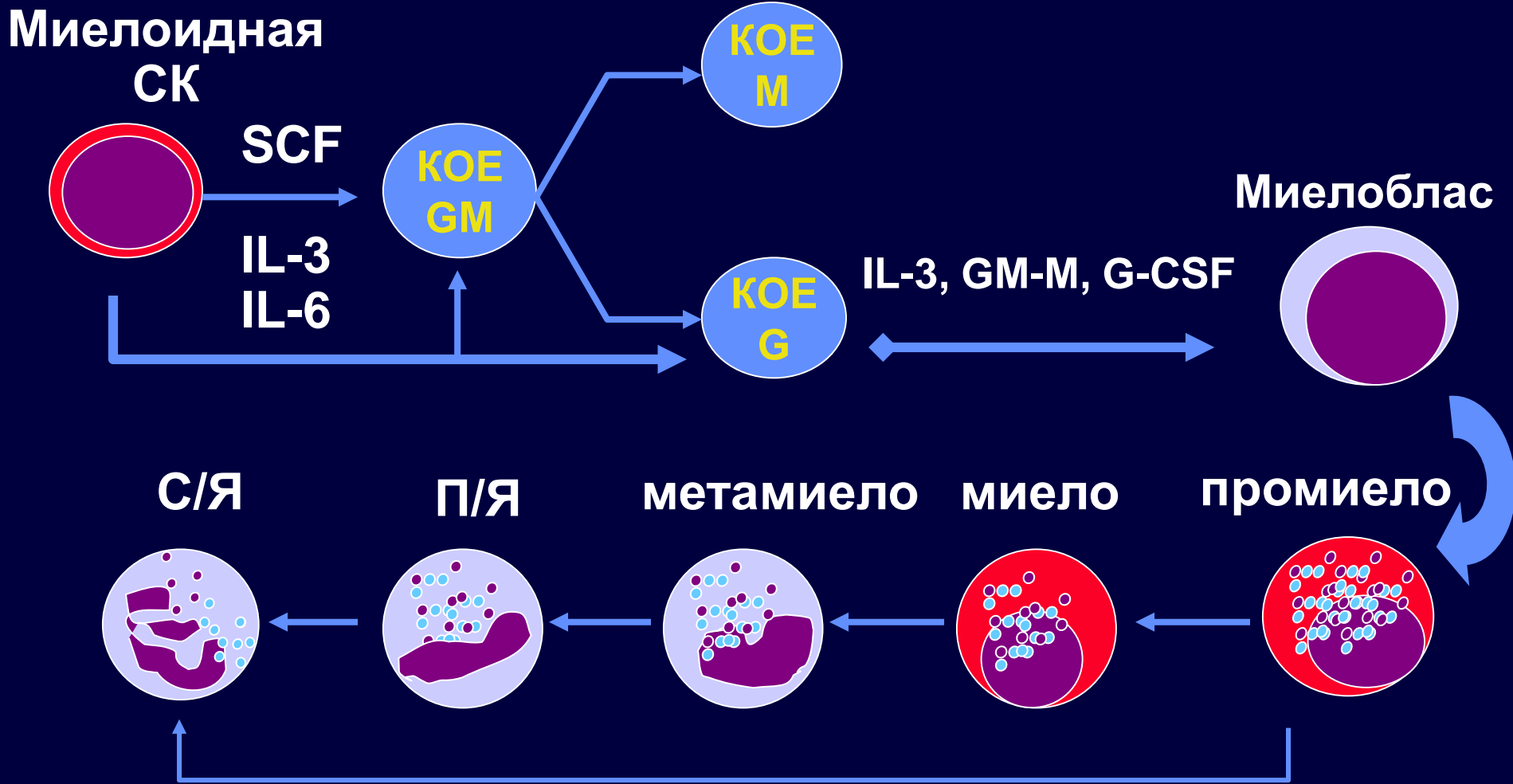
Whereas kinases have become effective targets for cancer treatment, such enzymes have not been recognized as therapeutic targets in CLL. In this issue of *Blood*, Herman et al demonstrate expression of PI3K- $\delta$  in CLL and introduce CAL-101, a



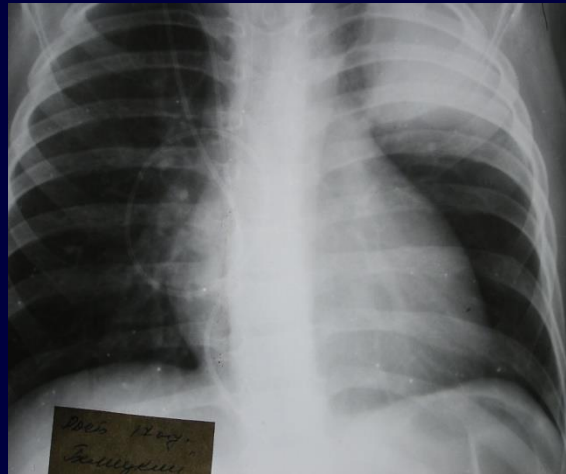
# Molecular interactions in the CLL microenvironment.



# Схема миелопоэза

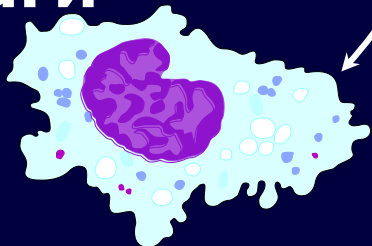


# Индукцибельная продукция G-CSF

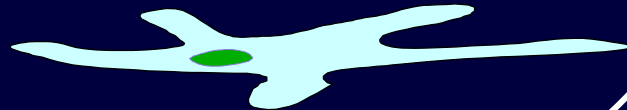


IL-6  
IL-1  
TNF- $\alpha$

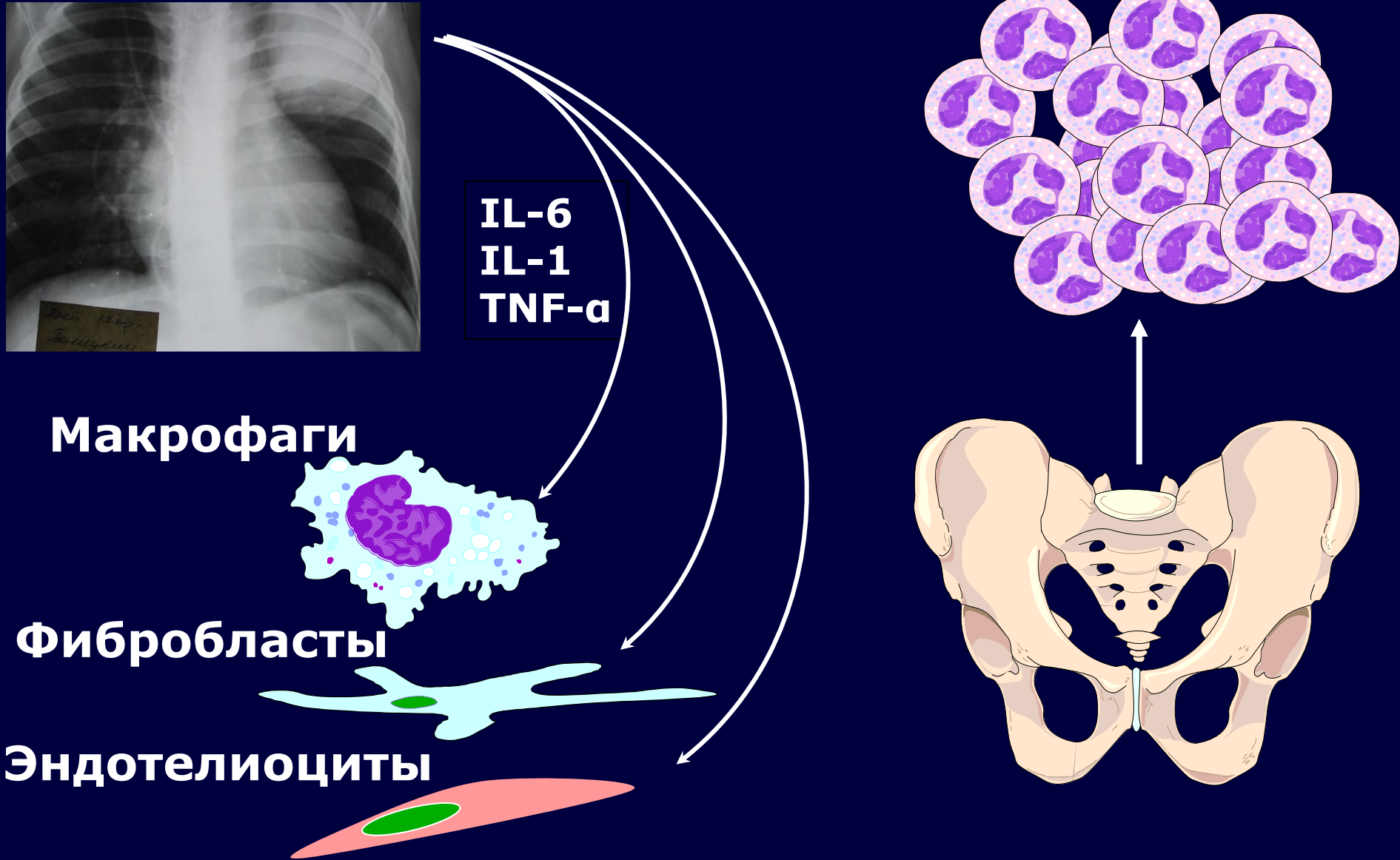
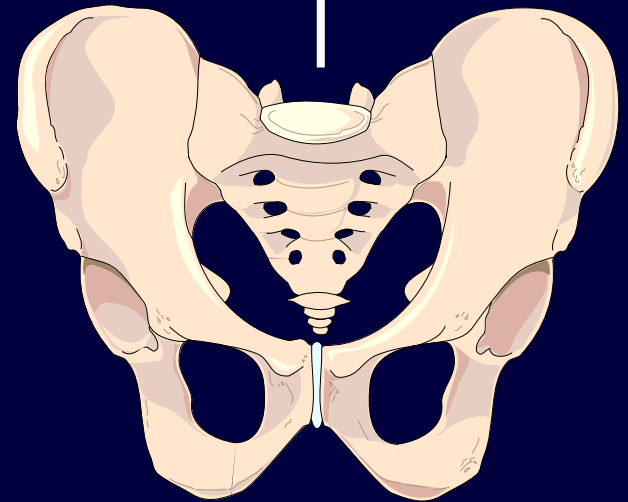
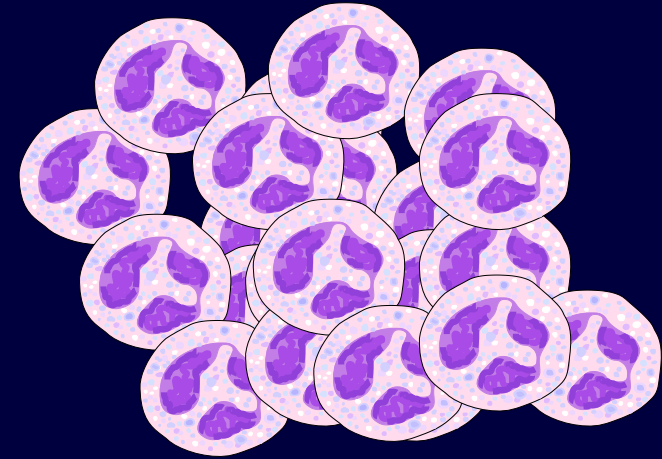
Макрофаги



Фибробласты



Эндотелиоциты



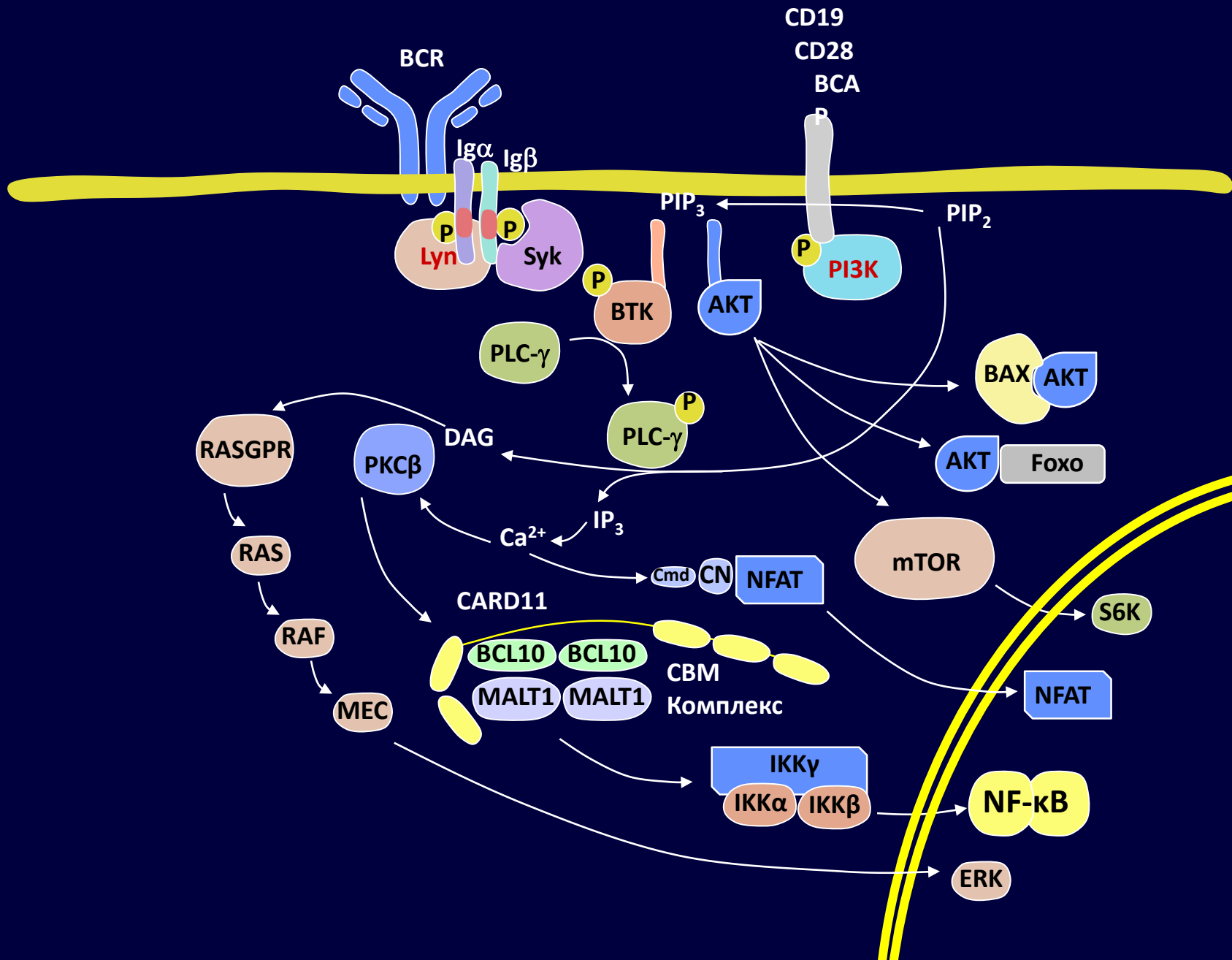




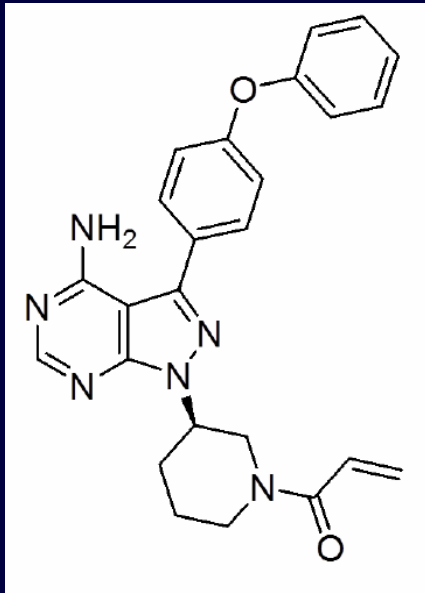
1. Рецептор связывает множество лигандов
2. Ответ генерируется на специфический антиген
3. Рецептор определяет созревание лимфоцита
4. Рецептор умеет отличать свое от чужого

Функция молекул CD79a и CD79b:

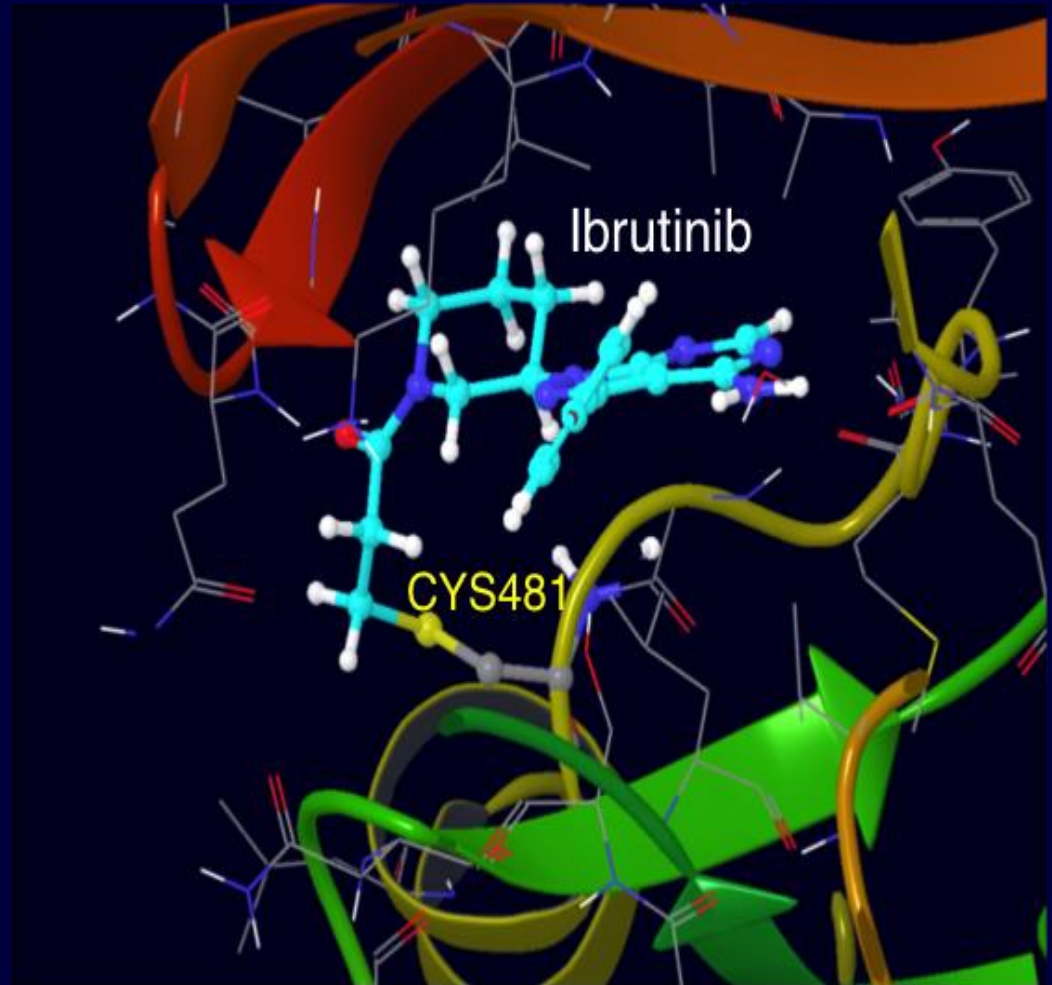
- Обеспечение экспрессии Ig на поверхности
- Передача сигнала
- Интернализация BCR после связывания Ag



# Ибрутиниб – первый ингибитор тирозинкиназы Брутона

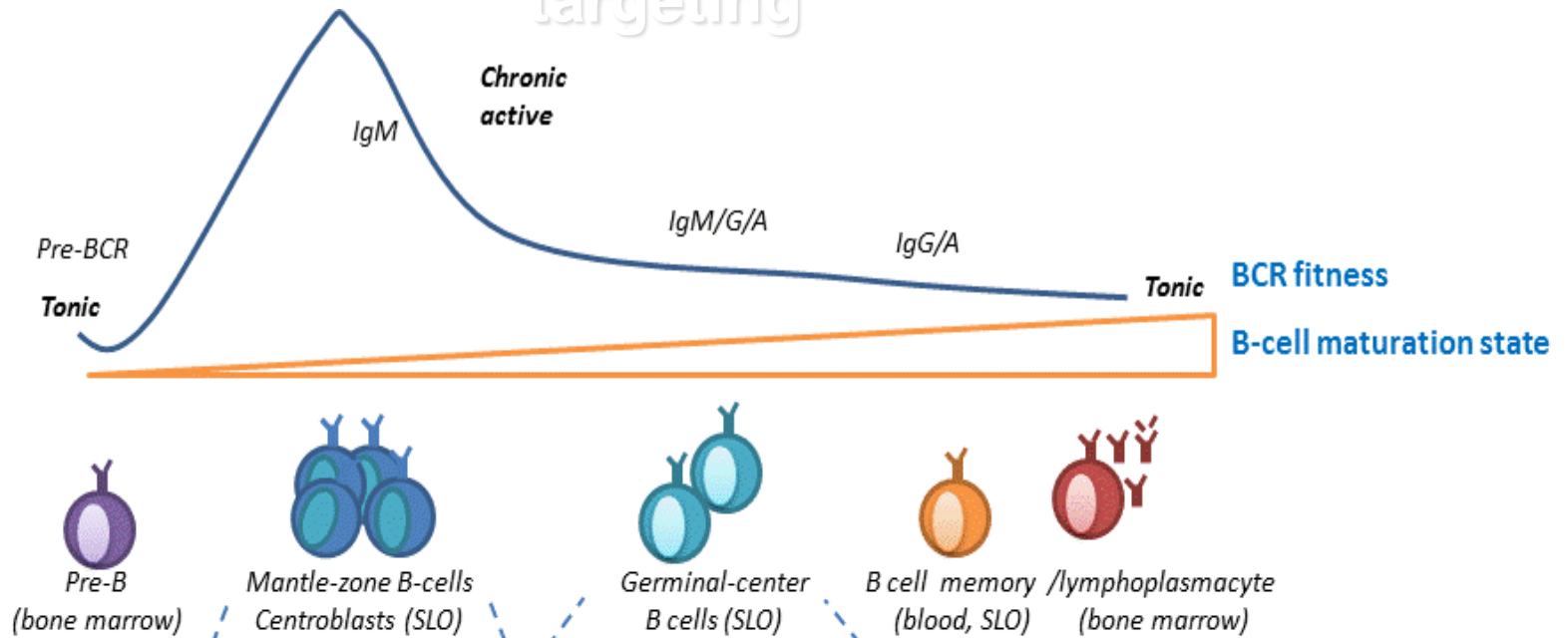


- PCI-32765 (ибрутиниб)
  - Необратимый ингибитор БТК
  - Формирует связь с цистеином-481 в БТК
  - Высокоактивный ( $IC_{50} = 0.5 \text{ nM}$ )
  - Вприем внутрь 1 раз в день
  - Не вызывает миелосупрессии



# Возможности ингибирования В-клеточного рецептора

targeting



	MCL	CLL	DLBCL ABC	HD	BL	FL	DLBCL GC	MZL MALT	WM
<b>Genes</b>	CCND1	del13q	Bcl6, myc	EBV genes	myc	Bcl2	Bcl2	Bcl10 MALT1	MYD88
<b>Pathways</b>	CDK4/6 PI3K BTK	PI3K BTK	CD79 BTK/PKC CBM	JAK	PI3K kt	PI3K	PI3K	NOTCH PI3K TNFR	BTK TLR ERK
<b>Transc. Factors</b>	NF-κB CCND1	NF-κB	NF-κB IRF4	STAT	MYC ID3 TCF3	Bcl2 EZH2	Bcl-2 EZH2	NF-κB alternate	NF-κB IRF
<b>BTK-i efficacy</b>	+	+	+	-	-	+/-	-	-	+
<b>PI3K-i efficacy</b>	+	+	-	-	+	+	+	+/-	+/-

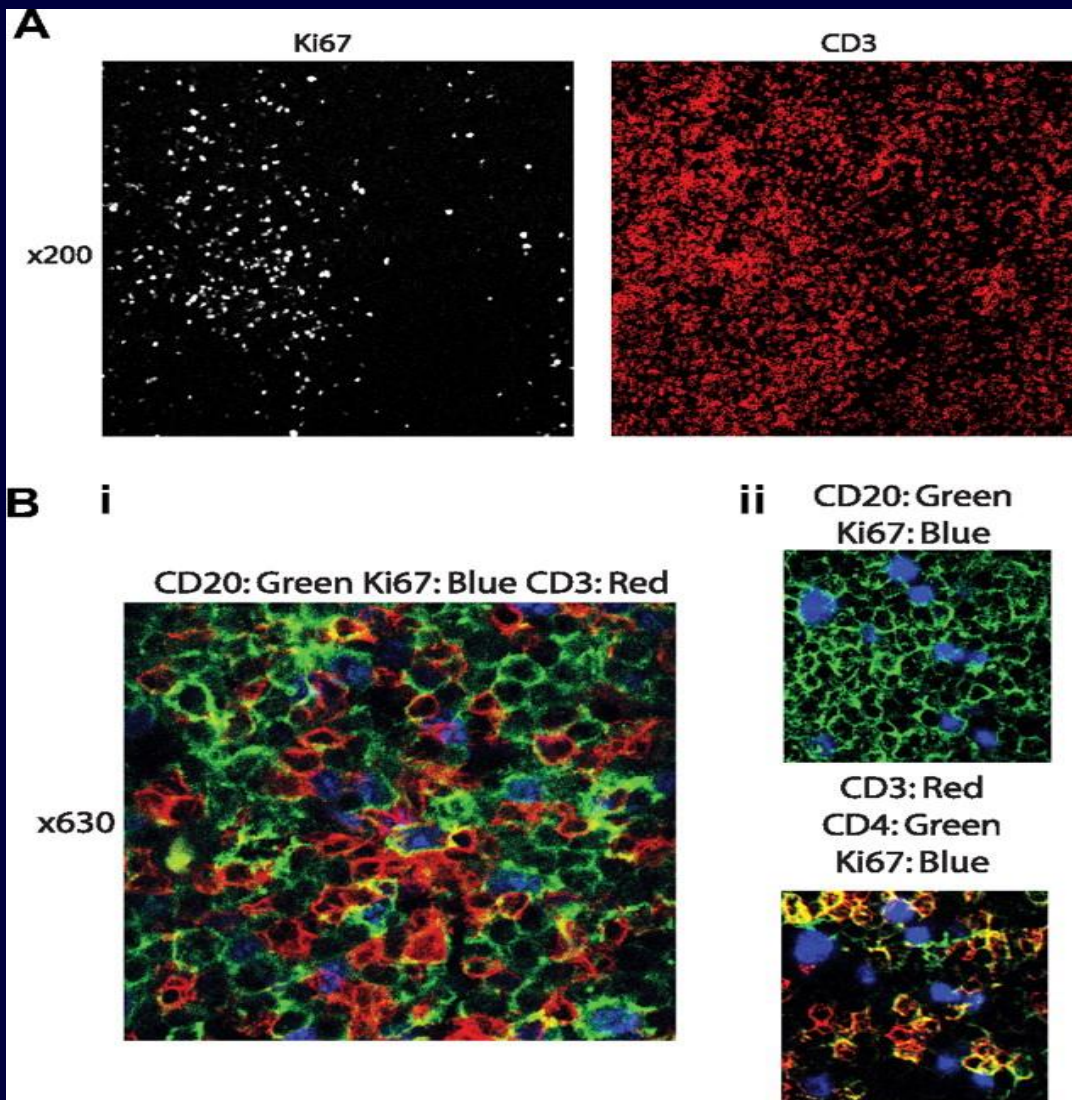
# Микроокружение пролиферативных центров ХЛЛ



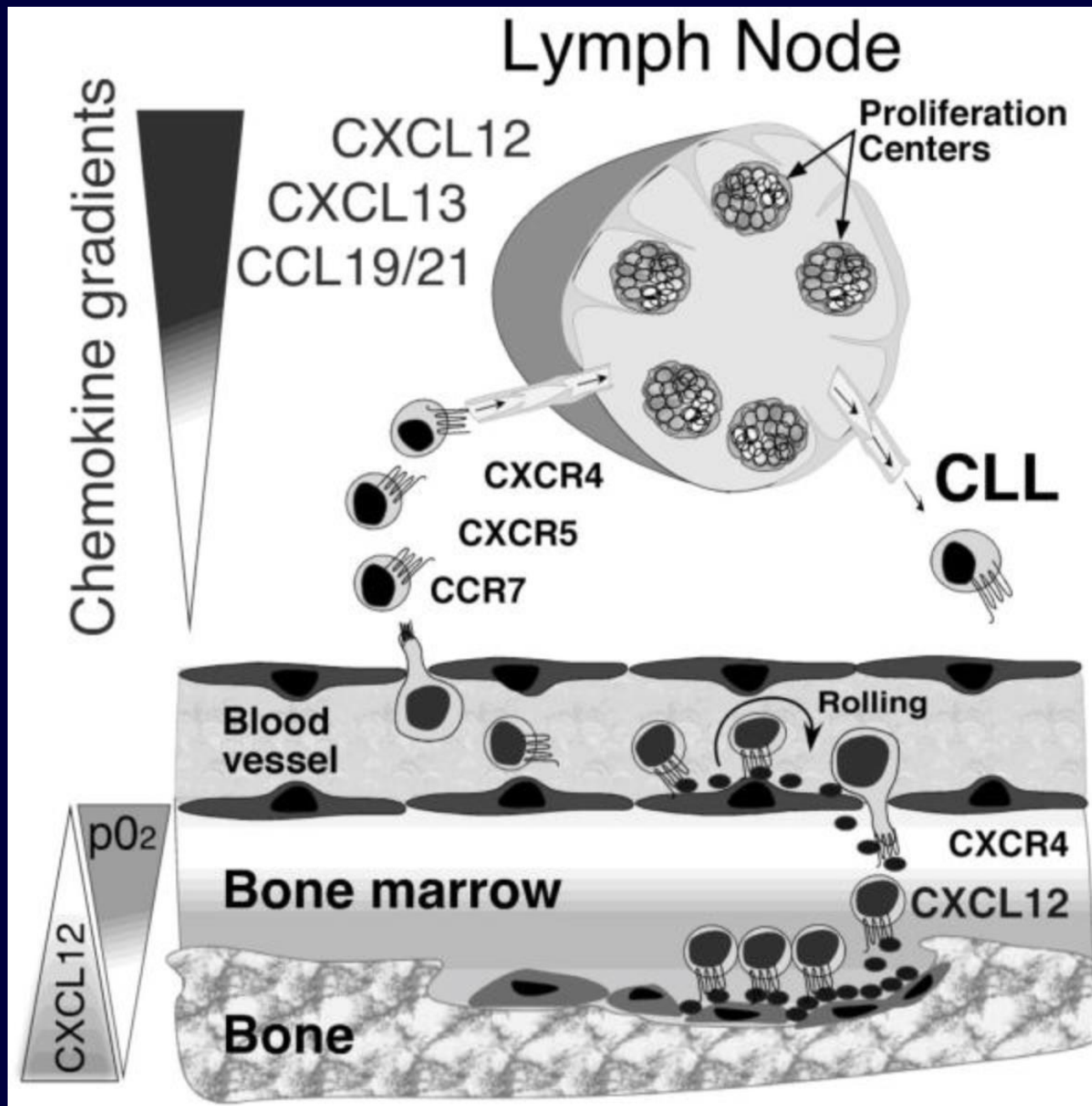
Скопления Ki-67+ опухолевых клеток обнаруживаются в срезах Лимфоузлов в непосредственной близости от CD3+ CD4+ и CD40L+ Т-клеток.

Patten P E M et al. Blood 2008;111:5173-5181

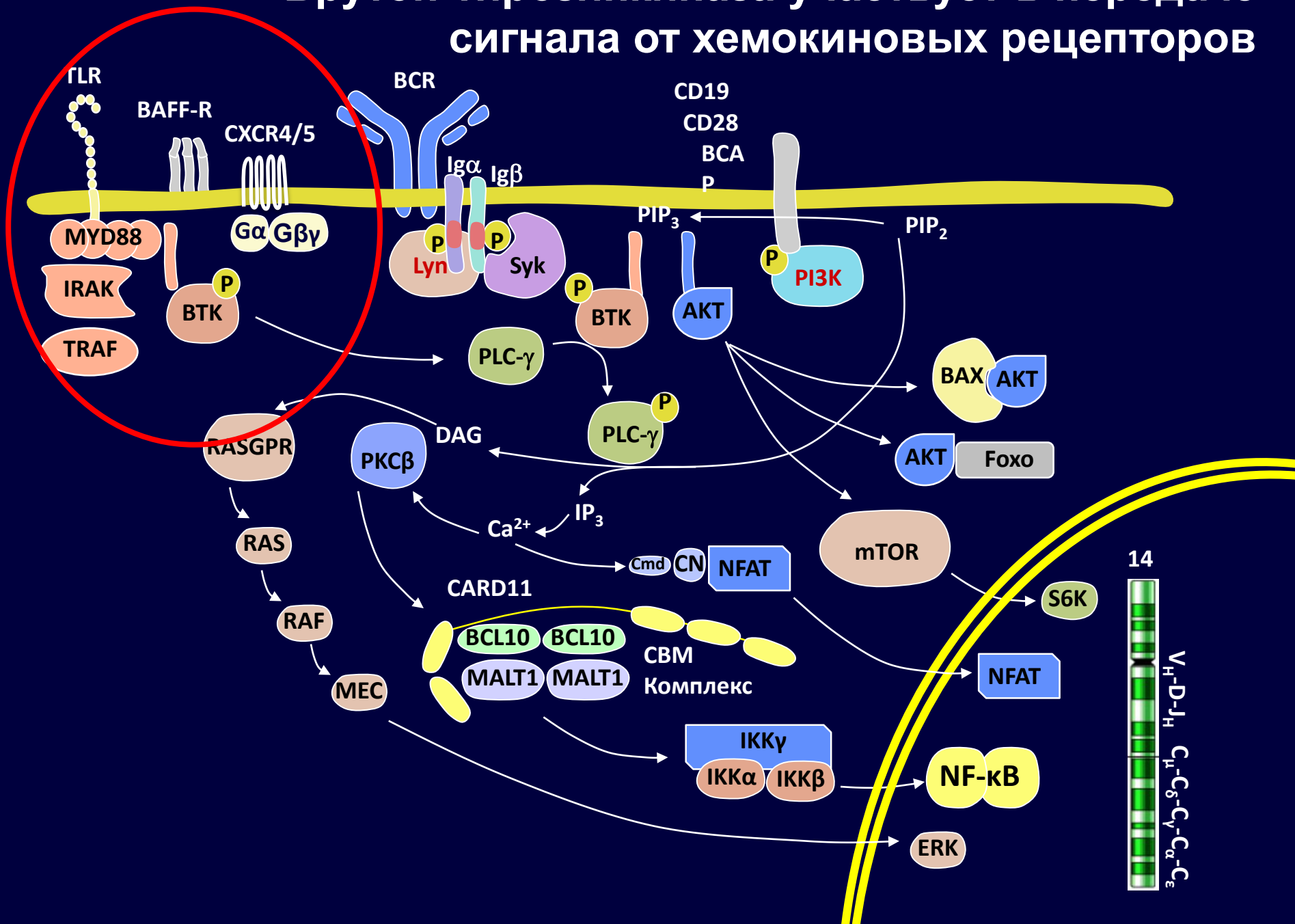
©2008 by American Society of Hematology



Миграция клеток  
ХЛЛ  
между кровью и  
лимфатическими  
узлами /костным  
мозгом



# Брутон-тирозинкиназа участвует в передаче сигнала от хемокиновых рецепторов



# “Death by neglect”



Иллюстрация к сказке «Аленький цветочек»



# Клинический случай

---

Женщина, 48 лет на момент выявления болезни

Диагноз хронического лимфолейкоз установлен 07.09.2004 г.

Без лечения до 03.08.2005 года

## Анализ крови

- Нь 141
- тромбоциты 251
- лейкоциты 91,7. В формуле лимфоциты 86%, пролимфоциты 5%.
- Время удвоения лимфоцитов 3 месяца

## Лимфоузлы

- Все группы до 2 - 3 см
- Селезенка + 2. Забрюшинные, подвздошные до 4 см
- Печень не увеличена.

Иммунофенотип: CD38 11%

Мутационный статус: 100% гомологии гену VH1-69, D1-26, JH4

Диффузный тип роста в костном мозге

# Терапия 1 линии (ФС) (11 мес наблюдения)

---

ФС №5 {  
03 - 05.08.2005  
05 - 07.09.2005 – о. бронхит  
03 - 05.10.2005  
31 - 02.11.2005  
28 - 30.11.2005 – левосторонняя очаговая  
пневмония

**Ответ:**

**Клиническая ремиссия**

**(костный мозг, МОБ не исследовали)**

**Рецидив: 02.02.2009**

**(лейкоциты 10,4; в формуле 57% лимфоцитов).**

**Время ремиссии 38 месяцев**

# 1 рецидив (68 мес наблюдения)

---

## В анализе крови (12 мая 2010 года)

- Hb: 125 г/л
- Тромбоциты: 224 тыс
- Лейкоциты: 73,4 тыс, лимфоциты 92%, моноциты 1%, э 1%, п + с 6%
- Время удвоения лимфоцитов 3 месяца

## ■ Лимфоузлы:

- Шейные 2 x 1,5 см в проекции сальника 4.0 x 1.9 см
- Подмышечные 5,5 x 4,5 см подвздошные справа 4.1 x 3.3 см
- Паховые 4 x 2 см подвздошные слева 4.8 x 3.3 см
- Селезенка + 3 см
- FISH: без хромосомных aberrаций
- Костный мозг – 94% лимфоцитов, диффузная инфильтрация

## Терапия 2 линии (ОФС) (68 мес наблюдения)

---

ОФС №6	26.05.2010	
	23.06.2010	– нейтропения IV
	21.07.2010	– фебрильная нейтропения, h.zoster
	01.09.2010	– нейтропения
	29.09.2010	– нейтропения
	27.10.2010	– нейтропения, тромбоцитопения

} филграстим

Частичная ремиссия (остаточная инфильтрация костного мозга, 0,05% клеток ХЛЛ в крови)

С 6 месяца после терапии неясный эпизод потери веса (33% массы тела за 3 месяца 64 – 43 кг). Онкопоиск – без результата; эффект от антидепрессантов.

Рецидив: 11.12.2012 (лейкоциты 18,9; лимфоциты 72%.  
Время ремиссии 26 месяцев

## 2 рецидив (108 мес наблюдения)

---

Субфебрильная лихорадка, рефрактерная к антибиотикам

В анализе крови (17 сентября 2013 года)

- Нв: 119 г/л
- Тромбоциты: 105 тыс
- Лейкоциты: 89,9 тыс, лимфоциты 98%, моноциты 0,5%, п + с 1,5%

### ■ Лимфоузлы:

- Шейные 3 x 2 см в проекции сальника 5 x 4 см
- Подмышечные 3 x 2 см подвздошные справа 6,2 x 5,4 см
- Паховые 2 x 2 см подвздошные слева 5 x 5,5 см
- Селезенка + 3 см мезентериальные 5,2 x 4,4 см

### ■ FISH: без хромосомных aberrаций

# Терапия 3 линии (BR) (108 мес наблюдения)

---

BR №2 { 17.09.2013  
17.10.2013 – токсикодермия на бендамустин

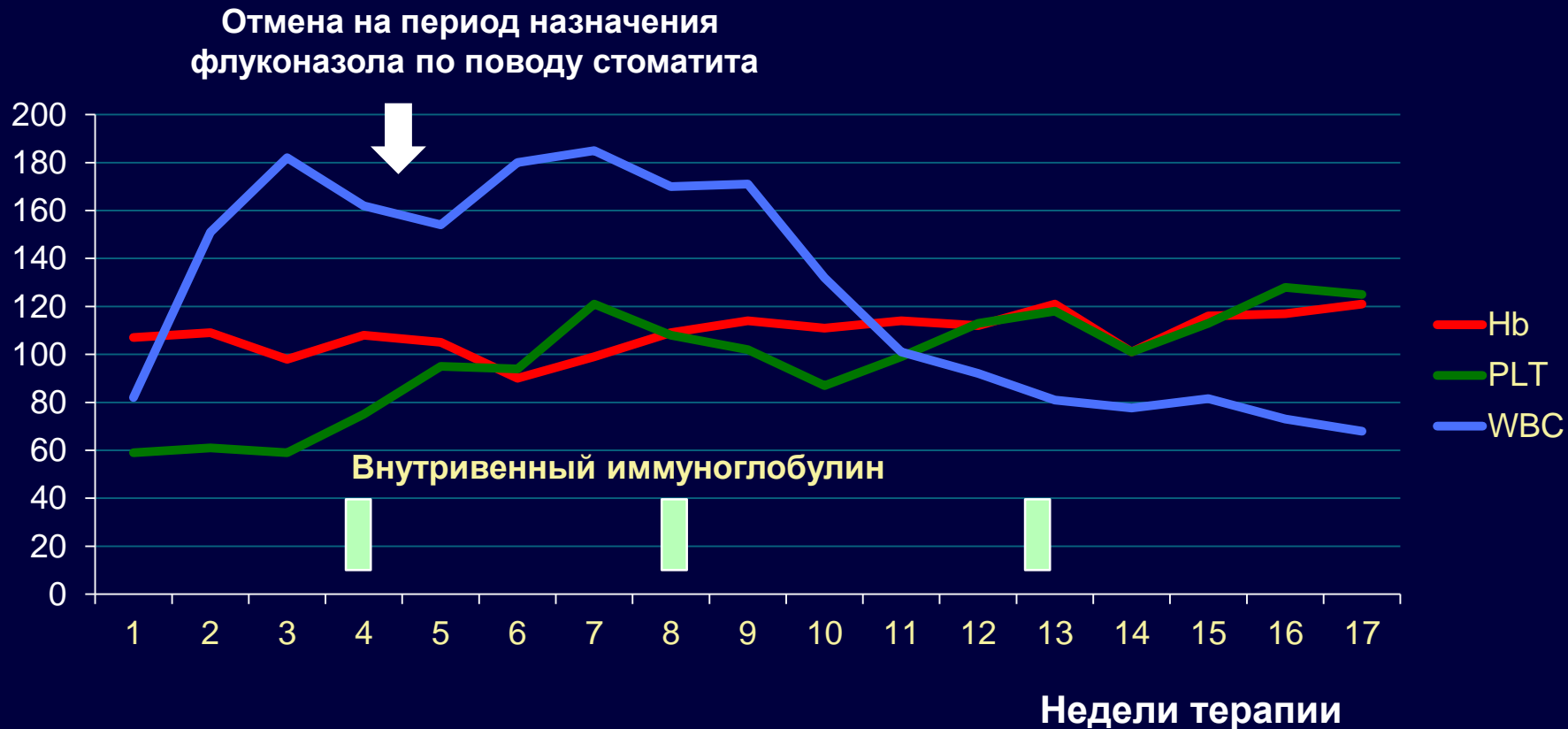
Ответ: прогрессия. Рост лимфатических узлов с образованием конгломератов в подмышечных областях, субфебрильная температура

**Биопсия лимфатического узла: синдром Рихтера**

Отъезд в Германию; с 10.11.2013 6 циклов R-CHOP – без эффекта

# Эффективность монотерапии ибрутинибом у больной с синдромом Рихтера (122 месяца)

С 30.06.2014 начало терапии ибрутинибом – 420 мг в сутки

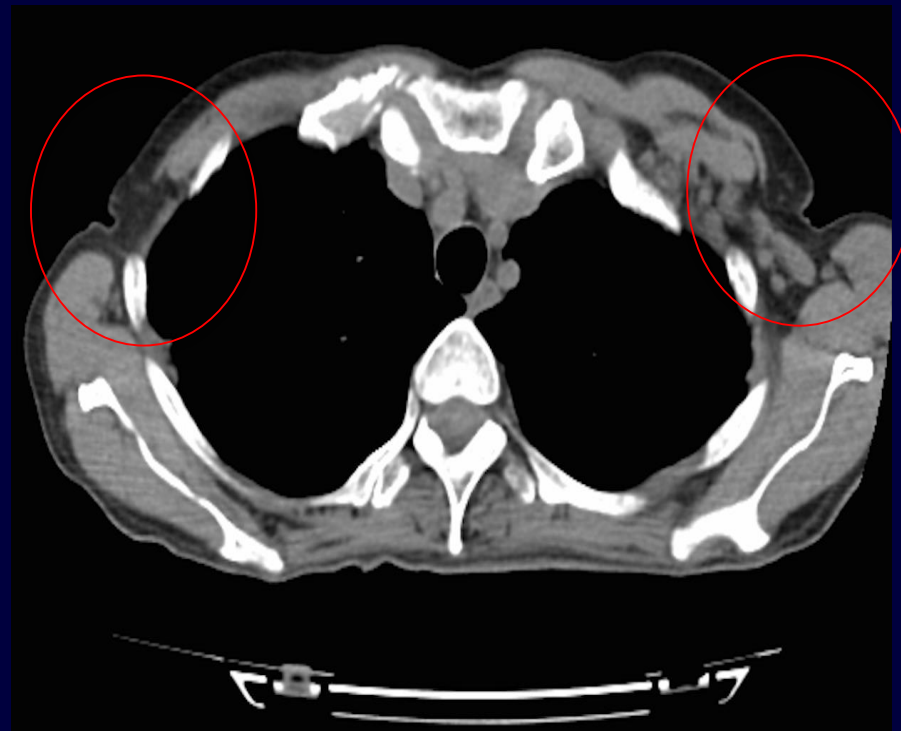


# Эффективность монотерапии ибрутинибом у больной с синдромом Рихтера (122 месяца)

09.06.2014



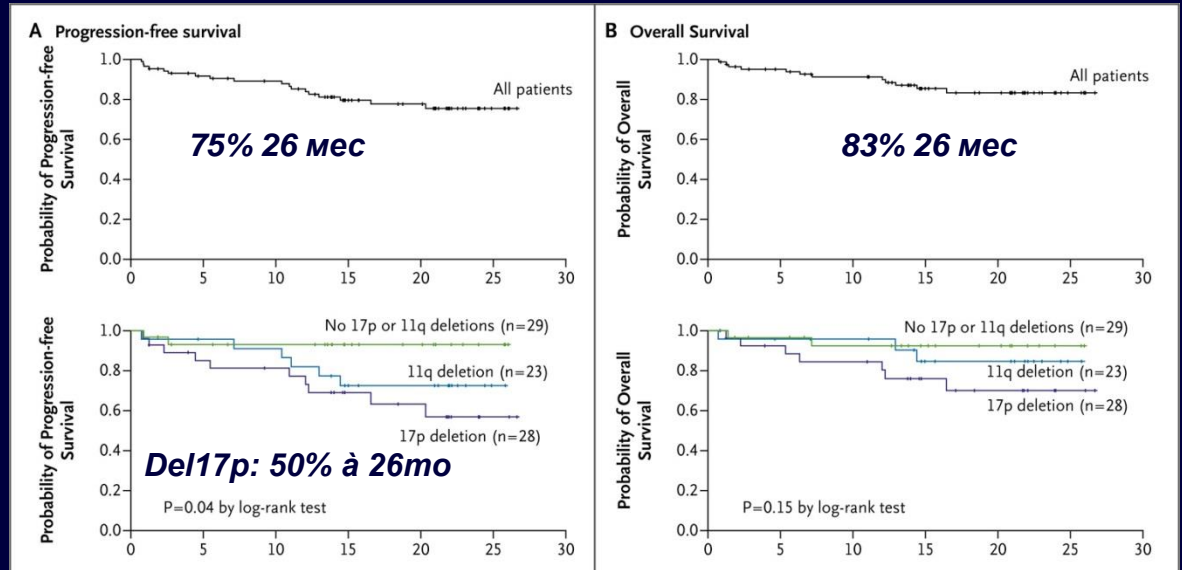
09.10.2014





# Ибрутиниб у пациентов с рефрактерностью

**85 БОЛЬНЫХ**  
**Ибрутиниб 420-840 мг/д**  
**ОО= 71%**  
**(+20% ЧР с**  
**лимфоцитозом**



**Ибрутиниб 420 мг/д (n=195)**  
**офатумумаб (n=196)**  
**ОО= 63% (20% ЧР с**  
**лимфоцитозом)**

