

Клиническое наблюдение эффективности совместного применения ингибиторов BCL-2 и PI3K в лечении пациента с прогностически неблагоприятным хроническим лимфолейкозом с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера)

О.А. Рукавицын¹, В.П. Поп¹, М.В. Дрозд¹, Ю.Е. Рябухина²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная пл., 3;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Олег Анатольевич Рукавицын ngc@list.ru

Благодаря пониманию молекулярно-биологических основ патогенеза хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и распределению больных в группы риска к настоящему времени достигнуты значительные успехи в лечении, а появление новых таргетных лекарственных препаратов с различным механизмом действия (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы BCL-2, ингибиторы PI3K) позволило значительно улучшить прогноз пациентов с ХЛЛ высокого риска. В ряде случаев у больных ХЛЛ нодулярный компонент опухоли может измениться на более агрессивный подтип лимфомы (чаще диффузную В-крупноклеточную) с сохранением мелкоклеточного лейкоэмического компонента с фенотипом ХЛЛ (синдром Рихтера), отличающийся, как правило, быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом в целом. Вопрос эффективности терапии пациентов с синдромом Рихтера до сих пор остается нерешенным. Результаты клинических испытаний новых лекарственных агентов нередко противоречивы и пока не могут быть рекомендованы для рутинного использования в клинической практике. Небольшая частота встречаемости синдрома Рихтера, отсутствие единого взгляда на патогенез и подходы к терапии делают поиск эффективных лекарственных препаратов актуальной задачей, поэтому каждое клиническое наблюдение вызывает несомненный интерес.

Представлено клиническое наблюдение пациента с ХЛЛ неблагоприятного молекулярно-цитогенетического риска с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера). Совместное применение ингибиторов BCL-2 (венетоклакс) и PI3K (дувелисиб) привело к достижению частичной ремиссии с дальнейшим, постепенно нарастающим положительным противоопухолевым эффектом.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, неблагоприятный прогноз, синдром Рихтера, венетоклакс, дувелисиб

Для цитирования: Рукавицын О.А., Поп В.П., Дрозд М.В., Рябухина Ю.Е. Клиническое наблюдение эффективности совместного применения ингибиторов BCL-2 и PI3K в лечении пациента с прогностически неблагоприятным хроническим лимфолейкозом с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера). Онкогематология 2022;17(4):38–47. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-38-47

A clinical case of the effective combined use of BCL-2 and PI3K inhibitors in the treatment of a patient with an unfavorable chronic lymphocytic leukemia with transformation into diffuse large B-cell lymphoma (Richter's syndrome)

O.A. Rukavitsyn¹, V.P. Pop¹, M.V. Drozd¹, Yu.E. Ryabukhina²

¹Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105229, Russia;

²Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Oleg Anatol'evich Rukavitsyn ngc@list.ru

Understanding the molecular biological basis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) pathogenesis and stratification of patients into risk groups has now led to significant advances in treatment. New targeted drugs with different mechanisms of action (Bruton's tyrosine kinase inhibitors, BCL-2 inhibitors, PI3K inhibitors) have significantly improved the prognosis of high-risk CLL patients. In some CLL cases the nodular tumor component can change to a more aggressive subtype of lymphoma (often diffuse large B-cell) with preservation of the small-cell leukemic component with the CLL phenotype (Richter's syndrome), usually characterized by rapid progression and poor prognosis. The issue of treatment efficacy in patients with Richter's syndrome still remains unresolved. The results of new drugs clinical trials are often contradictory and cannot yet be recommended for routine use in clinical practice. The low incidence of Richter's syndrome, the lack of a unified view of the pathogenesis and therapy approaches make the search for effective drugs an urgent task, so each clinical observation is of undoubted interest.

A clinical case of CLL patient with unfavorable molecular cytogenetic risk and transformation into diffuse large B-cell lymphoma (Richter's syndrome) is presented. The combined use of BCL-2 inhibitors (venetoclax) and PI3K (duvelisib) led to the achievement of partial remission followed by a gradual increase in the positive antitumor effect.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, poor prognosis, Richter's syndrome, venetoclax, duvelisib

For citation: Rukavitsyn O.A., Pop V.P., Drozd M.V., Ryabukhina Yu.E. A clinical case of the effective combined use of BCL-2 and PI3K inhibitors in the treatment of a patient with an unfavorable chronic lymphocytic leukemia with transformation into diffuse large B-cell lymphoma (Richter's syndrome). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4): 38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-38-47

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухоль из малых В-лимфоцитов, которая характеризуется пролиферацией и накоплением аберрантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тканях. ХЛЛ развивается преимущественно у лиц старше 60–65 лет и имеет гетерогенное течение.

Известно, что ведущую роль в патогенезе ХЛЛ играют генетические аномалии, которые могут служить прогностическими факторами и свидетельствовать о клиническом течении и ответе на противоопухолевую лекарственную терапию. В зависимости от биологии опухоли продолжительность жизни пациента после установления диагноза ХЛЛ варьирует от нескольких месяцев до нескольких десятилетий.

Генетические нарушения выявляют более чем у 80 % пациентов с ХЛЛ. Наиболее распространены из них делеции 13q14 (в 40–60 % случаев), 11q (15–20 %), 17q (10 %), трисомия хромосомы 12 [1–3].

Особую группу представляют собой пациенты с делецией 17p или мутациями гена *TP53*, которая характеризуется рефрактерностью к стандартной терапии и плохим прогнозом [4].

Важную роль в патогенезе ХЛЛ и дальнейшем прогнозе заболевания играют гены вариативных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV). Примерно 50 % случаев ХЛЛ характеризуются наличием признаков соматической гипермутации в IGHV. Такие наблюдения формируют группу пациентов с относительно индолентным и химиочувствительным течением заболевания. Немутированный статус ассоциируется с более коротким ответом на терапию [5, 6].

Благодаря пониманию молекулярно-биологических основ патогенеза ХЛЛ и распределению больных в группы риска к настоящему времени достигнуты значительные успехи в лечении. Наличие неблагопри-

ятных цитогенетических факторов, пожилой возраст больных, сопутствующие заболевания и низкая частота выживаемости без прогрессирования способствовали поиску новых персонализированных подходов к терапии таких пациентов. Появление новых таргетных лекарственных препаратов с различным механизмом действия (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы BCL-2, а также ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)) позволило значительно улучшить прогноз больных ХЛЛ высокого риска.

По данным литературы, у 2–10 % пациентов с ХЛЛ нодулярный компонент опухоли может измениться на более агрессивный подтип лимфомы с сохранением мелкоклеточного лейкоэмического компонента с фенотипом ХЛЛ. Такая трансформация называется синдромом Рихтера (СР) [7, 8]. Некоторые авторы считают, что СР чаще развивается у молодых пациентов с ХЛЛ. Так, в исследовании, включившем 1011 больных ХЛЛ, общая частота СР составила 2,2 %, при этом у пациентов моложе 55 лет он встречался в 5 раз чаще, чем у больных старших возрастных групп: 5,9 и 1,2 % соответственно [9].

В большинстве случаев СР имеет агрессивное клиническое течение, проявляющееся прогрессирующей лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, вовлечением экстранодальных зон поражения (органов желудочно-кишечного тракта, кожи, костей, легких, головного мозга) [8, 10, 11]. Наиболее часто (90–95 % случаев) СР морфологически подразумевает трансформацию ХЛЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), реже (0,5–10 %) — в лимфому Ходжкина (ЛХ), менее чем в 1 % наблюдений развивается плазмобластная лимфома [7, 12–14].

По данным разных исследователей, одной из причин трансформации ХЛЛ в ДВККЛ могут быть вирусные инфекции. В частности, вирус Эпштейна–Барр,

блокируя пути апоптоза путем повышения экспрессии белка BCL-2, вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, которая, в свою очередь, способствует появлению генных aberrаций. У больных с СР, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, отмечаются особенно быстрое течение и резистентность к проводимой терапии [15]. В других работах показано, что в подавляющем большинстве случаев клетки СР с признаками ДВККЛ не содержат вирусного генома. Так, в исследовании D. Rossi и соавт. только у 5 из 85 пациентов с СР был выявлен вирус Эпштейна–Барр [16].

Определение клональной связи ХЛЛ и СР с признаками ДВККЛ основано на исследовании генов иммуноглобулинов (статус IGHV). Установлено, что большинство случаев СР с признаками ДВККЛ (78–80 %) клонально связаны с предшествующим ХЛЛ, представляя собой истинную трансформацию того же клонна. При этом перестройки генов иммуноглобулинов отсутствуют. Примерно в 20–22 % наблюдений выявляют такие реаранжировки, и они не совпадают с исходным клоном ХЛЛ. В этих случаях ДВККЛ клонально не связана с ХЛЛ [16, 17–20].

В ряде работ показано, что медиана общей выживаемости пациентов с ДВККЛ, клонально не связанной с ХЛЛ, значительно больше по сравнению с таковой у больных, у которых СР с признаками ДВККЛ клонально связан с предшествующим ХЛЛ, – 65 и 12 мес соответственно [16, 21, 22].

Большое значение в молекулярном патогенезе клонально связанного СР с признаками ДВККЛ имеют гены *TP53*, *NOTCH1*, *c-MYC* [18, 23]. Белок, кодируемый геном *TP53*, играет ключевую роль в остановке клеточного цикла, репарации ДНК, апоптозе. Мутации *TP53* приводят к нарушению структуры и функции белка p53, вследствие чего развивается рефрактерность лимфоидной опухоли к проводимой лекарственной терапии. При клонально связанном СР с признаками ДВККЛ мутации и делеции *TP53* выявляются в 60–80 % случаев, а при клонально не связанном СР – только в 20 % наблюдений [8, 16, 24].

Сигнальный путь c-MYC у больных с клонально связанным СР с признаками ДВККЛ нарушен, по разным данным, в 40–70 % наблюдений. Это происходит за счет структурных изменений гена *MYC*, мутаций его регулятора, а также мутаций транс-регуляторного фактора *MYC* – *NOTCH1*. Такими изменениями, приобретаемыми в процессе трансформации, объясняют агрессивное течение клонально связанного СР с признаками ДВККЛ [18, 25, 26]. По результатам ряда исследований показано, что риск развития СР с признаками ДВККЛ значительно повышается у пациентов с ХЛЛ с мутациями *NOTCH1* и составляет 40 %, в то время как в случае выявления *NOTCH1* «дикого» типа – 4 % [27].

Наряду с тем, что возможности в лечении больных с ХЛЛ значительно увеличились с появлением новых таргетных препаратов, для пациентов с СР вопрос эф-

фективности терапии до сих пор остается до конца не решенным. Результаты клинических испытаний этих лекарственных агентов в терапии больных с СР зачастую противоречивы, поэтому они пока не могут быть рекомендованы для рутинного использования в клинической практике.

Небольшая частота выявления СР, отсутствие единого взгляда на патогенез и подходы к терапии делают поиск эффективных лекарственных препаратов актуальной задачей, поэтому каждое клиническое наблюдение вызывает несомненный интерес.

Клинический случай

Пациент С., 44 лет, обратился за консультацией к гематологу в октябре 2019 г. с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов в размерах и ночную потливость.

В клиническом анализе крови обращало внимание повышение количества лейкоцитов до $55 \times 10^9/\text{л}$, количество лимфоцитов – 80 %, тромбоцитов – $154 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина – 120 г/л. В связи с наличием лимфоцитоза (рис. 1) пациенту было выполнено иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии (рис. 2–7), на основании которого установлен диагноз В-клеточного ХЛЛ.

При последующем цитологическом исследовании костного мозга: клеточность пунктата снижена. Количество клеток лимфоидного ряда увеличено до 79 %, пролимфоциты единичные. Гранулоцитарный и эритроидный ростки угнетены. Число мегакариоцитов снижено.

Иммунофенотип идентичен иммунофенотипу периферической крови и характерен для В-клеточного ХЛЛ.

Материал костного мозга также был направлен на молекулярно-цитогенетическое исследование, по результатам которого в 20 % клеток выявлен комплексный кариотип, включающий делецию длинного плеча

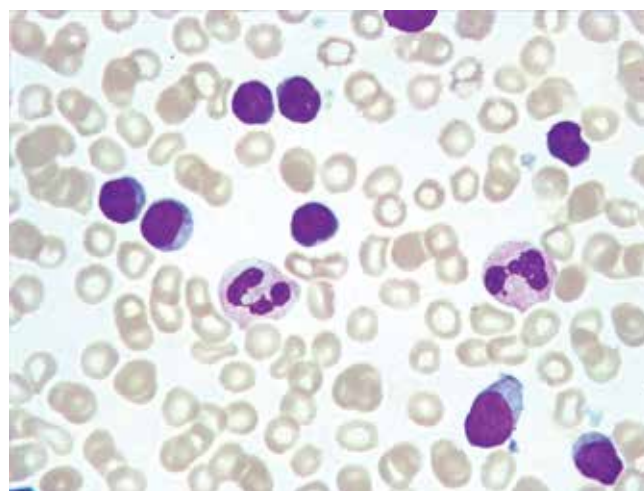


Рис. 1. В-клеточный хронический лимфолейкоз. Периферическая кровь. Лимфоцитоз (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$)

Fig. 1. B-cell chronic lymphocytic leukemia. Peripheral blood. Lymphocytosis (Romanovsky–Giemsa stain, $\times 1000$)

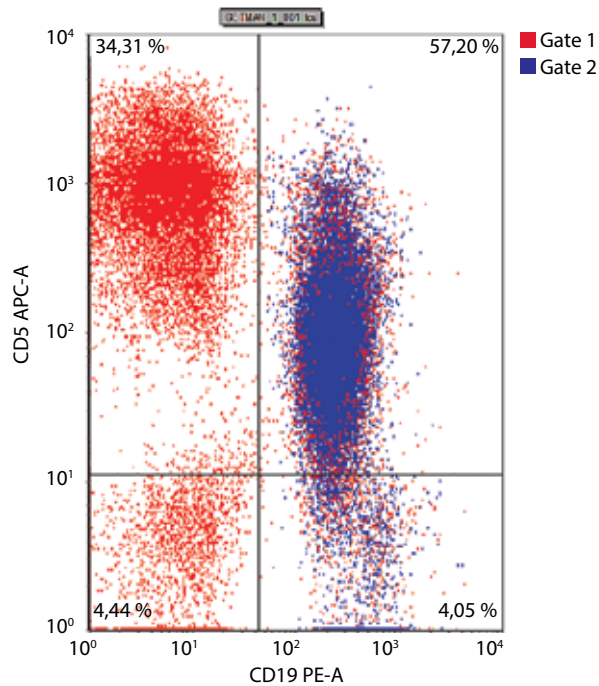


Рис. 2. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD19$; ось ординат – экспрессия маркера $CD5$

Fig. 2. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD19$ expression; y-axis – $CD5$ expression

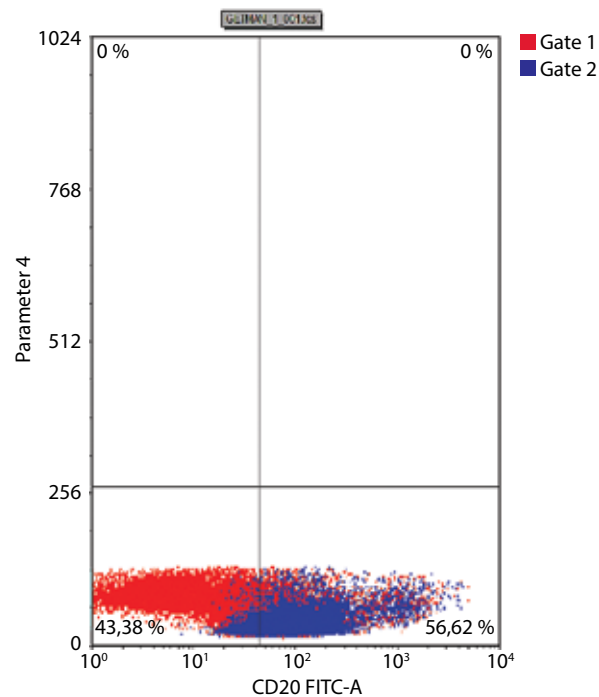


Рис. 3. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD20$

Fig. 3. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD20$ expression

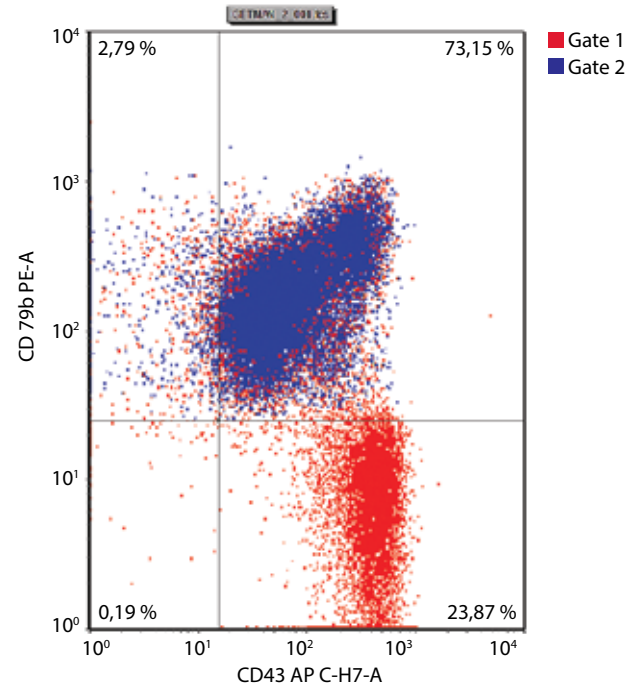


Рис. 4. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD43$; ось ординат – экспрессия маркера $CD79b$

Fig. 4. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD43$ expression; y-axis – $CD79b$ expression

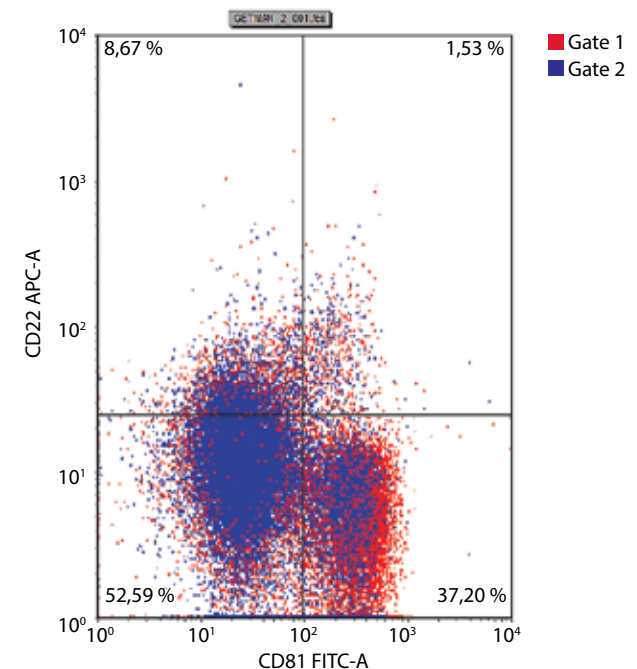


Рис. 5. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс – экспрессия маркера $CD81$; ось ординат – экспрессия маркера $CD22$

Fig. 5. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the $CD81$ expression; y-axis – $CD22$ expression

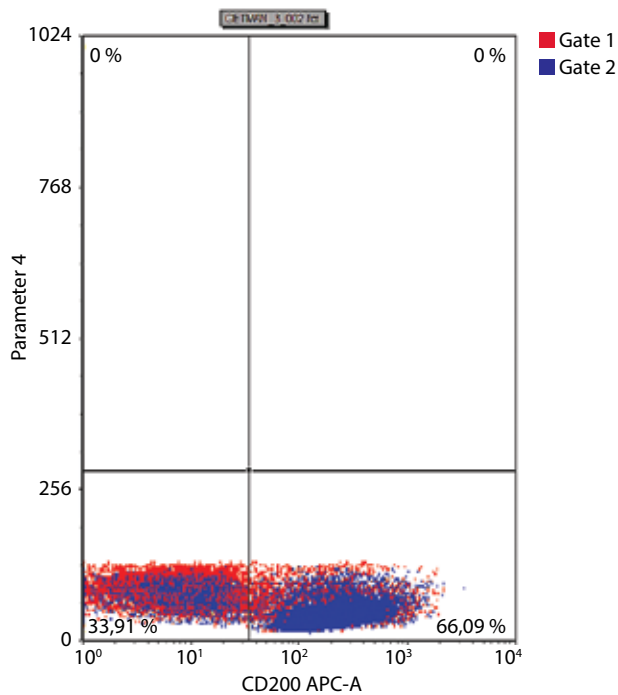


Рис. 6. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс — экспрессия маркера CD200

Fig. 6. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the CD200 expression

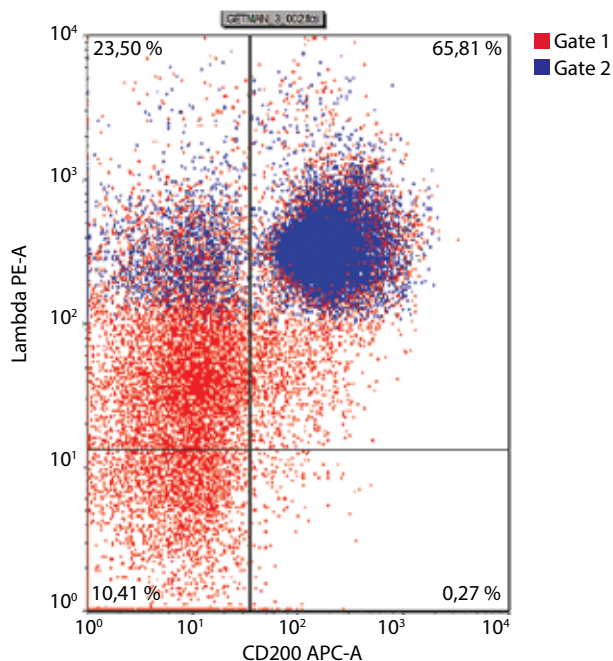


Рис. 7. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт лимфоидных клеток $CD45^{+/++}$ (выделены красным цветом). В-клетки $CD19^{+}$ (выделены синим цветом). Ось абсцисс — экспрессия маркера CD200; ось ординат — экспрессия иммуноглобулина λ -типа ($Ig\lambda$)

Fig. 7. Immunophenotyping of lymphoid cells by flow cytometry. Gate of $CD45^{+/++}$ lymphoid cells (highlighted in red). $CD19^{+}$ B-cells (highlighted in blue). The abscissa axis is the CD200 expression; y-axis — expression of λ -type immunoglobulin ($Ig\lambda$)

хромосомы 11, вероятно с делецией локуса гена *ATM* ($11q22.3$):44, XY, *der(3)add(q28-29)*, *der(8)add(p23)*, *der(9)*, *der(11)add(q24-25)*, *del(11)(q22)*, -14, -17, +*mar der(14)t(14;17)(p10;p13)[4]/46, XY[16]*. В 82 % ядер клеток крови выявлена делеция локуса *ATM* ($11q22.3$), в 82 % ядер — делеция варибельного участка локуса гена *IgH*.

При исследовании мутационного статуса обнаружено, что гены иммуноглобулинов (*IGHV*) не подвергались соматической гипермутации: гомология с герминальным геном варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов составляет не менее 98 %.

По данным ультразвукового исследования выявлены множественные увеличенные лимфатические узлы на шее справа размером до 26×7 мм, слева — до 30×10 мм, в подмышечных областях справа — 36×17 мм, слева — 33×15 мм, в паховой области справа — до 20×11 мм, слева — 34×7 мм, увеличение забрюшинных лимфатических узлов до 25 мм. Размер селезенки в пределах нормальных значений.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой получены данные о наличии активной специфической ткани с преимущественно низкоинтенсивным накоплением радиофармацевтического препарата во множественных гиперплазированных периферических лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы и забрюшинных лимфатических узлах, размером от 20 до 40 мм; об увеличении селезенки.

Больному была выполнена биопсия шейного лимфатического узла с последующим гистологическим (рис. 8) и иммуногистохимическим (рис. 9, 10) исследованиями,



Рис. 8. Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$). Лимфатический узел со стертым рисунком строения за счет диффузного пролиферата из малых и среднего размера лимфоцитов с неразличимой цитоплазмой и монотормными ядрами с глыбчатым хроматином. Обнаруживаются плохо визуализируемые бледные нодулы с нечеткими контурами за счет клеток с более развитой цитоплазмой

Fig. 8. Lymph node histology (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). A lymph node with an erased structure pattern due to a diffuse proliferates of small and medium-sized lymphocytes with an indistinguishable cytoplasm and monomorphic nuclei with clumpy chromatin. Poorly visualized pale nodules with fuzzy contours due to cells with a more developed cytoplasm are found

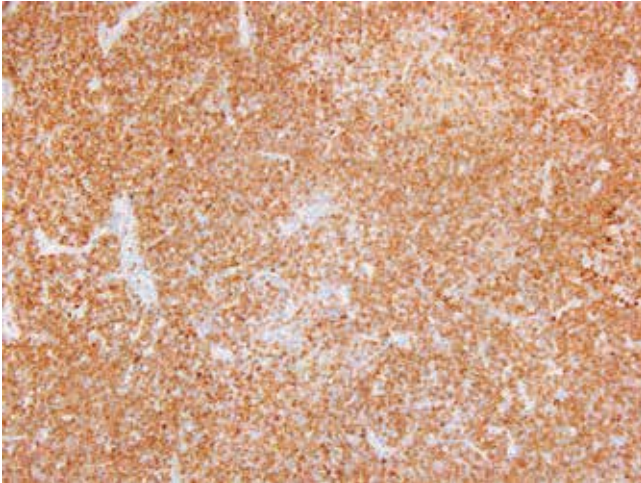


Рис. 9. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла ($\times 100$). Диффузная гетерогенная экспрессия CD20
Fig. 9. Lymph node immunohistochemistry ($\times 100$). Diffuse heterogeneous CD20 expression

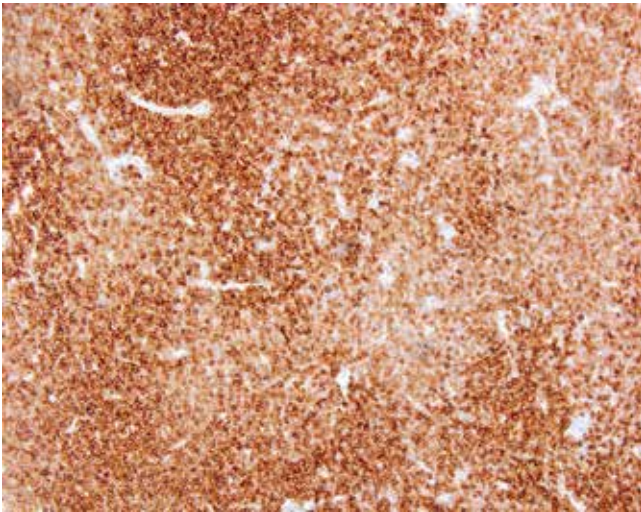


Рис. 10. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла ($\times 100$). Диффузная гетерогенная экспрессия CD23
Fig. 10. Lymph node immunohistochemistry ($\times 100$). Diffuse heterogeneous CD23 expression

установлен диагноз лимфоцитарной лимфомы/*В*-клеточного ХЛЛ.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования верифицирован диагноз: ХЛЛ с поражением шейно-надключичных, подмышечных, паховых лимфатических узлов с обеих сторон, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки; стадия *В* по классификации *Binet*; неблагоприятный прогноз.

Согласно критериям, предложенным в 2018 г. Международной рабочей группой по ХЛЛ (*IWCLL*), были определены показания к началу специфической противоопухолевой лекарственной терапии. Больному с ноября 2019 г. по январь 2020 г. было проведено 3 курса терапии в режиме *R-FC* (ритуксимаб 800 мг внутривенно в 0-й день, циклофосфан 500 мг внутривенно с 1-го по 3-й дни, флу-дарабин 50 мг внутривенно с 1-го по 3-й дни).

В целях оценки эффективности проводимого лечения пациенту была выполнена компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, по результатам которой выявлены уменьшение подмышечных и забрюшинных лимфатических узлов в размерах более чем на 50 %, а также уменьшение селезенки. При ультразвуковом исследовании также отмечена положительная динамика в виде уменьшения всех групп периферических лимфатических узлов на 70 % по сравнению с данными в дебюте заболевания.

В клиническом анализе крови — снижение числа лейкоцитов и лимфоцитов до нормальных значений.

На основании результатов проведенного контрольного обследования, согласно критериям *IWCLL*, зафиксирована частичная ремиссия, в связи с чем терапия в режиме *R-FC* была продолжена (до марта 2020 г. пациент получил еще 2 курса) с дальнейшей положительной динамикой в виде уменьшения лимфатических узлов в размерах.

В октябре 2020 г. больной перенес новую коронавирусную инфекцию (*COVID-19*), протекающую с двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения. Объем поражения легочной ткани составил 95 %. Проводилась массивная комплексная терапия (антибактериальная, противовирусная, введение ингибиторов рецептора интерлейкина и глюкокортикостероидов) с положительным эффектом.

При очередном обследовании в декабре 2020 г. в клиническом анализе крови выявлено увеличение количества лейкоцитов до $45 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным лимфоцитозом. Отмечено возобновление роста периферических и забрюшинных лимфатических узлов, а также селезенки в размерах.

В связи с признаками прогрессирования ХЛЛ с января 2021 г. пациенту была начата терапия ибрутинибом в дозе 420 мг/сут внутрь. Наряду с уменьшением лимфатических узлов в размерах лечение осложнялось развитием выраженной миелосупрессии, потребовавшей проведения гемозаместительной терапии с дальнейшей редукцией дозы ибрутиниба, а затем и полной отменой препарата.

По данным контрольного обследования в октябре 2021 г., включившего позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, вновь выявлено увеличение всех групп периферических лимфатических узлов в размерах с активным накоплением радиофармацевтического препарата (5 баллов по шкале *Deauville*).

В клиническом анализе крови — нарастание количества лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$, абсолютный лимфоцитоз.

Появились персистирующая фебрильная лихорадка и ночная потливость без явных признаков инфекционного процесса.

В целях исключения трансформации ХЛЛ в ДВКЛ (*CP*) больному в декабре 2021 г. была выполнена повторная эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла с последующим гистологическим (рис. 11, 12) и иммуногистохимическим (рис. 13) исследованиями.

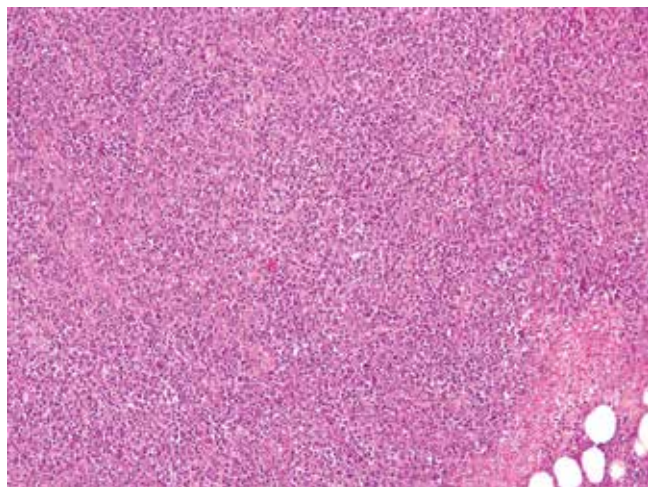


Рис. 11. Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$). Диффузный инфильтрат из крупных лимфоидных клеток

Fig. 11. Lymph node histology (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). Diffuse infiltrate of large lymphoid cells

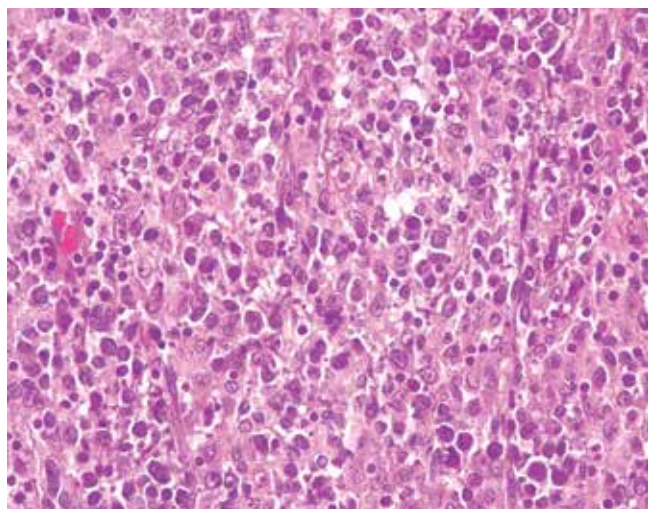


Рис. 12. Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$). Крупные клетки с полиморфными ядрами, по сравнению с окружением из малых лимфоцитов, схожи с иммунобластами и центробластами

Fig. 12. Lymph node histology (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). Large cells with polymorphic nuclei, compared with the environment of small lymphocytes, are similar to immunoblasts and centroblasts

На основании полученных результатов гистологического и иммуногистохимического исследований диагностирована трансформация ХЛЛ в ДВККЛ – СР.

С учетом неблагоприятного прогноза заболевания, агрессивного течения, а также на основании результатов представленных в литературе клинических исследований больному с декабря 2021 г. была начата терапия венетоклаксом в дозе 100 мг/сут внутрь в сочетании с дувелисибом в дозе 25 мг внутрь 2 раза в сутки. Через 3 нед терапии развился агранулоцитоз, затем присоединились сепсис и пневмония (грибковой и бактериальной этиологии) с абсцессом. Проводилась массивная антибактериальная и противогрибковая терапия.

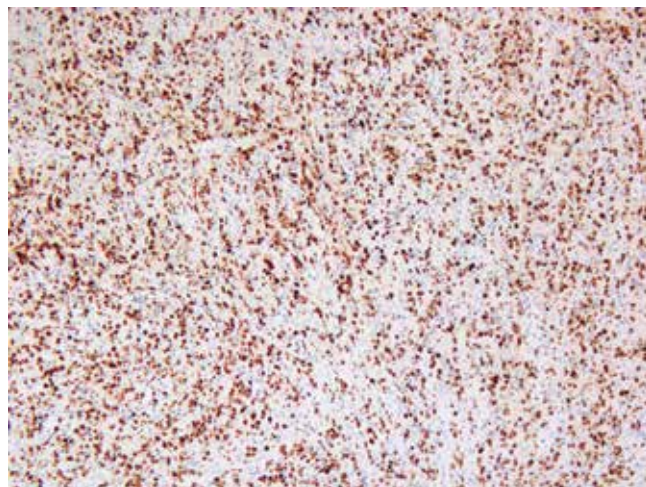


Рис. 13. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла ($\times 100$). Высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 в опухоли

Fig. 13. Lymph node immunohistochemistry ($\times 100$). High level of Ki-67 proliferative activity in tumor

После купирования инфекционных осложнений и восстановления гемопоэза пациенту было выполнено контрольное обследование в целях оценки эффективности проводимой терапии венетоклаксом и дувелисибом.

Отмечено уменьшение всех групп периферических лимфатических узлов в размерах более чем на 50 % (максимальный размер 15 \times 25 мм), краниокаудальный размер селезенки менее 13 см. В клиническом анализе крови: количество лейкоцитов 5×10^9 /л, лимфоцитов 20 %, тромбоцитов 180×10^9 /л, концентрация гемоглобина 120 г/л.

По критериям IWCLL зафиксирована частичная ремиссия. Продолжена терапия венетоклаксом в дозе 100 мг/сут внутрь.

При динамическом наблюдении в апреле 2022 г. частичная ремиссия СР сохранялась, отмечено дальнейшее уменьшение лимфатических узлов в размерах. В настоящее время самочувствие больного удовлетворительное, активен. Планируется выполнение очередного контрольного обследования, включая определение минимальной остаточной болезни в костном мозге.

Обсуждение

В течение длительного времени химиоиммунотерапевтические режимы оставались основой лечения пациентов с ХЛЛ. Однако у больных с неблагоприятным молекулярно-цитогенетическим прогнозом успехи в терапии были достигнуты только с появлением новых таргетных агентов, которые в ряде исследований показали значительное превосходство в достижении выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартными режимами химиоиммунотерапии как при первичном лечении, так и при рецидиве или рефрактерном течении ХЛЛ [28–30].

Так, ингибитор BCL-2 венетоклакс показал высокие эффективность, частоту ответа, достижение МОБ-негативного статуса (отсутствие минимальной остаточной болезни) при лечении больных ХЛЛ

с неблагоприятным прогнозом как в 1-й линии, так и при рецидиве или рефрактерном течении ХЛЛ, в монорежиме и в комбинации с иммунными препаратами (ритуксимабом, обинтузумабом) [31–33].

Дувелисиб — ингибитор PI3K, активен преимущественно в отношении ее изоформ PI3K- δ и PI3K- γ , экспрессируемых в нормальных и злокачественных В-клетках. В доклинических исследованиях воздействие дувелисиба приводило к прямой цитотоксичности лейкозных В-клеток и снижению продукции цитокинов, способствующих их выживанию [34].

В исследовании *in vitro* V. Patel и соавт. показали, что ингибирование PI3K- δ и PI3K- γ с помощью дувелисиба подготавливает клетки ХЛЛ к апоптозу, но выживание этих клеток поддерживается сопутствующей усиленной регуляцией BCL-2. Добавление венетоклакса к терапии дувелисибом ингибирует BCL-2 и приводит к более устойчивому апоптозу даже в клетках, культивируемых в условиях, имитирующих микроокружение опухоли [35].

По сравнению с исследованиями пациентов, заболевших ХЛЛ, данные по клиническим наблюдениям больных с трансформацией ХЛЛ в ДВККЛ (СР), многочисленны, отсутствуют долгосрочные данные о выживаемости. Режимы терапии те же, что рекомендованы для лечения пациентов с ДВККЛ *de novo*, включают химиопрепараты и противоопухолевые агенты с иммунным механизмом действия, а также проведение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Эффективность этих режимов низкая наряду с высокой частотой рецидивов, а применение аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациентов с СР ограничено [9, 36, 37].

В литературе есть только единичные публикации об эффективности терапии венетоклаксом и дувелисибом у больных с СР, основанные на доклинических исследованиях.

Так, несмотря на то что терапия венетоклаксом в монорежиме приводила к достижению длительного

ответа у больных ХЛЛ, клинические испытания по эффективности его применения в монорежиме у пациентов с СР показали только частичный ответ [33, 38].

Однако в исследовании, проведенном A. Iannello и соавт., продемонстрирована доклиническая эффективность венетоклакса в сочетании с дувелисибом в лечении СР. Полученные результаты коррелируют с данными исследования V. Patel и соавт. при использовании этих агентов у пациентов с ХЛЛ во время доклинических исследований [39].

В нашем наблюдении отмечена высокая эффективность (достижение частичной ремиссии с дальнейшей нарастающей положительной динамикой) совместного применения венетоклакса и дувелисиба у больного с СР с неблагоприятным прогнозом и рецидивом после 2 линий терапии, включая ингибитор тирозинкиназы Брутона — ибрутиниб.

Возможно, это связано с тем, что у пациента СР, клонально связанный с ХЛЛ, поэтому применение данных агентов, которые ранее уже показали свою эффективность в лечении пациентов с ХЛЛ, в нашем случае является оправданным.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность и управляемый профиль токсичности совместного применения препаратов с разным механизмом действия (дувелисиба и венетоклакса) у больного с прогностически неблагоприятным СР, которое привело к достижению частичной ремиссии с дальнейшим постепенно нарастающим положительным противоопухолевым эффектом. Однако для оценки долгосрочной выживаемости необходимо проведение дальнейших исследований.

Понимание молекулярной биологии СР может стать более глубоким с увеличением доступности новых доклинических моделей, благодаря чему возможно создание оптимизированного подхода к лечению пациентов с СР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hallek M. Хронический лимфолейкоз. Клиническая онкогематология 2010;3(1):101–2.
Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2010;3(1):101–2. (In Russ.).
2. Захарова А.И., Обухова Т.Н., Лорие Ю.Ю. и др. Цитогенетические нарушения при хроническом В-клеточном лимфолейкозе и их связь с клинко-биологическими особенностями и прогнозом заболевания. Терапевтический архив 2006;78(7):57–62.
Zakharova A.I., Obukhova T.N., Lorie Yu.Yu. et al. Cytogenetic aberrations in chronic B-cell lymphocytic leukemia and their relationship with clinical and biological features and disease prognosis. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive 2006;78(7):57–62. (In Russ.).
3. Reindl L., Bacher U., Dicker F. et al. Biological and clinical characterization of recurrent 14q deletions in CLL and other mature B-cell neoplasms. Br J Haematol 2010;151(1):25–36.
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08299.x
4. Никитин Е.А., Северина Н.А., Обухова Т.Н. и др. Нарушения гена *TP53* у больных хроническим лимфолейкозом. Клиническая онкогематология 2012;5(4):316–22.
Nikitin E.A., Severina N.A., Obukhova T.N. et al. *TP53* gene aberrations in patients with chronic lymphocytic leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2012;5(4):316–22. (In Russ.).
5. Lin K.I., Tam C.S., Keating M.J. et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. Blood 2009;113(14):3168–71.
DOI: 10.1182/blood-2008-10-184853
6. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. In: Chronic Lymphocytic Leukemia. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer, 2018.

7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
8. Rossi D., Spina V., Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood* 2018;131(25):2761–72. DOI: 10.1182/blood-2018-01-791376
9. Tsimberidou A.M., Keating M.J. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005;103(2):216–28. DOI: 10.1002/cncr.20773
10. Robak E., Gora-Tybor J., Kordek R. et al. Richter syndrome first manifesting as cutaneous B-cell lymphoma clonally distinct from primary B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2005;153(4):833–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06805.x
11. Elnair R., Ellithi M., Kallam A. et al. Outcomes of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an analysis of the SEER database. *Ann Hematol* 2021;100(10):2513–9. DOI: 10.1007/s00277-021-04603-y
12. Parikh S.A., Rabe K.G., Call T.G. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol* 2013;162(6):774–82. DOI: 10.1111/bjh.12458
13. Fayad L., Robertson L.E., O'Brien S. et al. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome: experience at a single institution. *Leuk Lymphoma* 1996;23(2–4):333–7. DOI: 10.3109/10428199609054836
14. Marvyn K., Tjønnfjord E.B., Breland U.M., Tjønnfjord G.E. Transformation to plasmablastic lymphoma in CLL upon ibrutinib treatment. *BMJ Case Rep* 2020;13(9):e235816. DOI: 10.1136/bcr-2020-235816
15. Ansell S.M., Li C.Y., Lloyd R.V. et al. Epstein–Barr virus infection in Richter transformation. *Am J Hematol* 1999;60(2):99–104. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199902)60:2<99::aid-ajh3>3.0.co;2-t
16. Rossi D., Spina V., Deambrogi C. et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* 2011;117(12):3391–401. DOI: 10.1182/blood-2010-09-302174
17. Mao Z., Quintanilla-Martinez L., Raffeld M. et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1605–14. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31804bda88
18. Fabbri G., Khatibian H., Holmes A.B. et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med* 2013;210(11):2273–88. DOI: 10.1084/jem.20131448
19. Krober A., Seiler T., Benner A. et al. VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100(4):1410–6.
20. Cherepakhin V., Bair S.M., Meisenholder G.W., Kipps T.J. Common clonal origin of chronic lymphocytic leukemia and high-grade lymphoma of Richter syndrome. *Blood* 1993;82(10):3140–7.
21. Abrisqueta P., Delgado J., Alcoceba M. et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). *Br J Haematol* 2020;190(6):854–63. DOI: 10.1111/bjh.16748
22. Condoluci A., Rossi D. Biology and treatment of Richter transformation. *Front Oncol* 2022;12:829983. DOI: 10.3389/fonc.2022.829983
23. Rossi D., Berra E., Cerri M. et al. Aberrant somatic hypermutation in transformation of follicular lymphoma and chronic lymphocytic leucemia to diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2006;91(10):1405–9.
24. Levine A.J., Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* 2009;9(10):749–58. DOI: 10.1038/nrc2723
25. De Paoli L., Cerri M., Monti S. et al. MGA, a suppressor of MYC, is recurrently inactivated in high risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(5):1087–90. DOI: 10.3109/10428194.2012.723706
26. Fabbri G., Holmes A.B., Viganotti M. et al. Common nonmutational *NOTCH1* activation in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(14):E2911–9. DOI: 10.1073/pnas.1702564114
27. Villamor N., Conde L., Martínez-Trillos A. et al. *NOTCH1* mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013;27(5):1100–6. DOI: 10.1038/leu.2012.357
28. Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E. et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381(5):432–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073
29. Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A. et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379(26):2517–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836
30. Seymour J.F., Kipps T.J., 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
31. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F. et al. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 murano study. *Blood* 2017;130(Suppl 1):LBA-2.
32. Бялик Т.Е. Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (обзор литературы). *Онкогематология* 2018;13(2):32–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-32-38
33. Бялик Т.Е. Венетоклакс в лечении хронического лимфолейкоза (literature review). *Онкогематология = Oncohematology* 2018;13(2):32–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-32-38
34. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1973–80. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6840
35. Balakrishnan K., Peluso M., Fu M. et al. The phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-delta and gamma inhibitor, IPI-145 (Duvelisib), overcomes signals from the PI3K/AKT/S6 pathway and promotes apoptosis in CLL. *Leukemia* 2015;29(9):1811–22. DOI: 10.1038/leu.2015.105
36. Patel V.M., Balakrishnan K., Douglas M. et al. Duvelisib treatment is associated with altered expression of apoptotic regulators that helps in sensitization of chronic lymphocytic leukemia cells to venetoclax (ABT-199). *Leukemia* 2017;31(9):1872–81. DOI: 10.1038/leu.2016.382
37. Langerbeins P., Busch R., Anheier N. et al. Poor efficacy and tolerability of RCHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* 2014;89(12):E239–43. DOI: 10.1002/ajh.23841
38. Herrera A.F., Ahn K.W., Litovich C. et al. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. *Blood Adv* 2021;5(18):3528–39. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004865
39. Bouclet F., Calleja A., Dilhuydy M.S. et al. Real-world outcomes following venetoclax therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome: a FILO study of the French compassionate use cohort. *Ann Hematol* 2021;100(4):987–93. DOI: 10.1007/s00277-021-04419-w
40. Iannello A., Vitale N., Coma S. et al. Synergistic efficacy of the dual PI3K-delta/gamma inhibitor duvelisib with the Bcl-2 inhibitor venetoclax in Richter syndrome PDX models. *Blood* 2021;137(24):3378–89. DOI: 10.1182/blood.2020010187

Вклад авторов

О.А. Рукавицын: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи, подготовка и окончательное одобрение рукописи, научное редактирование статьи, научное консультирование;

В.П. Поп, М.В. Дрозд: непосредственная curaция пациента, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;

Ю.Е. Рябухина: анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.A. Rukavitsyn: concept and design development, article writing, final article approval, scientific article editing, scientific consulting;

V.P. Pop, M.V. Drozd: patient management, data collection and processing, provision of study materials, data analysis and interpretation;

Yu.E. Ryabukhina: data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.