



Зуховицкая Е.В.¹✉, Пищик Е.Ф.², Литвинович С.Н.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Клинический случай Рихтеровской трансформации у пациентки с рефрактерным течением хронического лимфолейкоза: современные подходы к терапии ингибиторами ВТК

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 23.06.2026

Принята: 13.08.2026

Контакты: gematolog.lz@gmail.com

Резюме

Введение. Рихтеровская трансформация (РТ) является одним из наиболее тяжелых осложнений хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), сопровождающимся агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Клинический случай. Представлен случай пациентки 59 лет с рефрактерным ХЛЛ и немутированным статусомIGHV. После неэффективности нескольких линий терапии, включая иммунохимиотерапию и венетоклаксосодержащий режим, была диагностирована РТ в диффузную В-крупноклеточную лимфому. В связи с прогрессированием заболевания и невозможностью проведения интенсивной химиотерапии назначен акалабрутиниб.

Обсуждение. Через 3 месяца лечения достигнут частичный ответ с уменьшением размеров лимфатических узлов более чем на 50%, регрессом спленомегалии и асцита, улучшением гематологических показателей и функционального статуса.

Заключение. Представленный случай демонстрирует эффективность и хорошую переносимость акалабрутиниба у пациентки с рефрактерным ХЛЛ и РТ, что подтверждает перспективность применения ингибиторов ВТК в данной клинической ситуации.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, Рихтеровская трансформация, диффузная В-крупноклеточная лимфома, акалабрутиниб, ингибиторы ВТК



Zukhovitskaya E.¹✉, Pishchik E.², Litvinovich S.¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Richter Transformation in a Patient with Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Case and the Role of BTK Inhibitor Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 23.06.2026

Accepted: 13.08.2026

Contacts: gematolog.lz@gmail.com

Abstract

Introduction. Richter's transformation (RT) is one of the most severe complications of chronic lymphocytic leukemia (CLL), characterized by an aggressive course of the disease and an unfavorable prognosis.

Clinical case. A case of a 59-year-old patient with refractory CLL and an unmutated IGHV status is presented. After several lines of therapy, including immunochemotherapy and a venetoclax-containing regimen, the patient was diagnosed with transformation into diffuse large B-cell lymphoma. Due to disease progression and the impossibility of carrying out intensive chemotherapy, acalabrutinib was prescribed.

Discussion. After 3 months of treatment, a partial response was achieved, with a reduction in the size of the lymph nodes by more than 50%, regression of splenomegaly and ascites, and improvement in hematological parameters and functional status.

Conclusion. The presented case demonstrates the efficacy and good tolerability of acalabrutinib in a patient with refractory CLL and RT, which confirms the promising potential of BTK inhibitors in this clinical situation.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Richter's transformation, diffuse large B-cell lymphoma, acalabrutinib, BTK inhibitors

■ ВВЕДЕНИЕ

Рихтеровская трансформация (РТ) представляет собой одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ), характеризующееся трансформацией индолентного В-клеточного заболевания в агрессивную лимфому. Фактически РТ означает переход заболевания в новую биологическую фазу, сопровождающуюся быстрой опухолевой прогрессией, развитием системного воспалительного ответа, резистентностью к иммунохимиотерапевтическим режимам (ИХТ) и крайне неблагоприятным прогнозом.

Частота развития РТ составляет от 2 до 15% среди пациентов с ХЛЛ [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев (90–95%) трансформация происходит в диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL-type Richter transformation), реже – в лимфому

Ходжкина (5–10%), плазмобластную лимфому и другие высокоагрессивные варианты лимфопролиферативных заболеваний.

За последнее десятилетие ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) и ингибиторы BCL2 существенно изменили естественное течение ХЛЛ и значительно улучшили прогноз пациентов высокого риска. Однако увеличение продолжительности жизни пациентов привело к появлению новой клинической проблемы – развитию биологически агрессивных форм заболевания, включая РТ, возникающую как до начала лечения, так и на фоне современных таргетных режимов, включая венетоклакс и ВТК-ингибиторы.

Клинически РТ характеризуется быстро прогрессирующей лимфаденопатией, появлением В-симптомов, повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), частым экстранодальным поражением и выраженным ухудшением общего состояния пациента. Подозрение на развитие РТ возникает при увеличении лимфатических узлов более 5 см, удвоении их размеров в течение 3 месяцев, появлении экстранодальных очагов, В-симптомов, значительном повышении ЛДГ, развитии необъяснимой цитопении.

К предрасполагающим факторам относятся стадия III–IV по Rai, немутированный статус IGHV, нарушения TP53, мутации NOTCH1, наличие стереотипных В-клеточных рецепторов, гиперэкспрессия CD38 или ZAP-70, а также сложный кариотип [2, 5, 6]. Под сложным кариотипом обычно понимают наличие 3 и более хромосомных аномалий при стандартном цитогенетическом исследовании.

Морфологически и биологически РТ представляет собой крайне гетерогенную группу состояний, требующую обязательной патоморфологической и молекулярной верификации. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХЛЛ, медиана общей выживаемости пациентов с РТ остается на уровне менее 1–2 лет, особенно при клонально связанных вариантах заболевания [1–4].

Классическим морфологическим вариантом РТ является трансформация в DLBCL, характеризующаяся диффузным ростом опухоли, появлением крупных атипичных лимфоидных клеток, выраженным ядерным полиморфизмом, высоким индексом пролиферации Ki-67 и утратой типичного морфологического фенотипа ХЛЛ.

С молекулярно-генетической точки зрения выделяют клонально-связанные и клонально-независимые варианты РТ [1, 2]. Клонально-связанные формы составляют около 80% случаев и характеризуются агрессивным течением, высокой химиорезистентностью, частыми нарушениями TP53 и немутированным статусом IGHV. Именно эта группа пациентов демонстрирует наиболее неблагоприятные результаты лечения.

Терапия РТ остается сложной задачей современной онкогематологии. Стандартные иммунохимиотерапевтические режимы обеспечивают ограниченную эффективность: частота полных ответов редко превышает 20%, а медиана общей выживаемости составляет 6–12 месяцев. Попытки интенсификации лечения с использованием hyper-CVAD, платиносодержащих схем или dose-adjusted R-EPOCH позволили увеличить частоту ответа, однако не привели к существенному улучшению долгосрочной выживаемости [2–4].

В последние годы особый интерес вызывает применение ингибиторов ВТК. Биологической основой данного подхода является сохранение зависимости части опухолевых клеток от сигнального пути В-клеточного рецептора даже после трансформации [4, 7, 9]. Благодаря низкой миелотоксичности, возможности длительного



амбулаторного применения и благоприятному профилю безопасности селективные ВТК-ингибиторы рассматриваются как перспективный вариант лечения пациентов с РТ, особенно при наличии выраженной коморбидности и невозможности проведения интенсивной химиотерапии.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представленный клинический случай демонстрирует успешное применение акабрутиниба у пациентки с рефрактерной РТ после нескольких линий терапии.

Пациентка 59 лет, страдает ХЛЛ/ЛМЛ с 2024 года. Диагноз верифицирован на основании клинико-лабораторных, морфологических и иммунологических данных. Установлен немутированный вариант IGHV-генов, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Методом FISH не выявлена *del(17p)*. Уровень $\beta 2$ -микроглобулина составил 5,59 мг/л. В 2024 году пациентка получила 3 курса терапии по схеме ритуксимаб + бендамустин. Контрольная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) не выявила положительной динамики. Было проведено 2 курса терапии по схеме R-CHOP, которые осложнялись тяжелыми цитопениями, инфекционными осложнениями и сердечно-сосудистой декомпенсацией с развитием фибрилляции предсердий.

При повторной оценке по данным МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза отмечалась отрицательная динамика: увеличение размеров селезенки и лимфатических узлов, включая парааортальные и забрюшинные более 10 см, наличие свободной жидкости в брюшной полости, уровень ЛДГ составил 867 Ед/л.

В третьей линии терапии пациентка получала терапию венетоклаксом в комбинации с ритуксимабом согласно исследованию MURANO (R-Ven) [5, 6]. Было проведено 4 курса, на фоне которых отмечался выраженный цитопенический синдром, эпизоды фебрильной нейтропении, в связи с чем доза венетоклакса уменьшалась до 300 мг. У пациентки нарастали В-симптомы, общая слабость.

Контрольное КТ-исследование после 4 курсов R-Ven вновь продемонстрировало отрицательную динамику за счет увеличения размеров селезенки и лимфатических узлов, сохранение асцита. С учетом рефрактерного течения заболевания выполнена биопсия шейного конгломерата лимфатических узлов. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований выявлена диффузная лимфоцитарная инфильтрация с наличием крупных клеток с округлыми ядрами и четко различимыми ядрышками. Иммуногистохимический профиль: CD20+, CD5+, CD23+, BCL2+, BCL6–, MUM1+, CyclinD1–, Ki-67 – 60%. Патогистологическое заключение соответствовало Рихтеровской трансформации ХЛЛ/ЛМЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому non-GCB-подтип. На момент установления диагноза РТ у пациентки определялись массивная забрюшинная и парааортальная лимфаденопатия, выраженная спленомегалия, наличие асцита и системные симптомы заболевания. На основании клинико-инструментальных данных заболевание соответствовало IV стадии по классификации Ann Arbor.

Исследование клональной связанности между исходным клоном ХЛЛ и трансформированной лимфомой не выполнялось ввиду технических ограничений.

С учетом прогрессирования заболевания на венетоклаксодержавном режиме, невозможности проведения интенсивной salvage-химиотерапии вследствие тяжелой токсичности предшествующего лечения и наличия кардиоваскулярной

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии акалабрутинибом
Dynamics of clinical and laboratory parameters during therapy with acalabrutinib

Показатель	До начала терапии	Через 3 месяца
Гемоглобин, г/л	84	118
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,1	5,6
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	0,7	2,9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	72	164
ЛДГ, Ед/л	867	320
Размер крупнейшего парааортального конгломерата, мм (по данным КТ)	102×68	68×31
Размер селезенки по длиннику, см	23	16
Асцит	Наличие	Практически полный регресс
ECOG	3	1

коморбидности пациентке по жизненным показаниям был назначен акалабрутиниб в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Терапия начата в феврале 2026 года.

Уже через несколько недель лечения отмечено уменьшение выраженности В-симптомов. Через 3 месяца терапии была зарегистрирована выраженная положительная клинико-лабораторная и инструментальная динамика (см. таблицу).

Согласно критериям оценки ответа Lugano (2014), уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50% при отсутствии новых зон поражения соответствовало частичному ответу (partial response, PR). В связи с отсутствием контрольной ПЭТ/КТ оценка метаболического ответа не проводилась [2].

Кроме объективного противоопухолевого эффекта отмечено существенное улучшение качества жизни пациентки. Функциональный статус по шкале ECOG улучшился с 3 до 1 балла. Пациентка восстановила способность к самостоятельному обслуживанию и повседневной активности. За период наблюдения не зарегистрировано тяжелых инфекционных осложнений, эпизодов фебрильной нейтропении, клинически значимых кровотечений или ухудшения сердечно-сосудистого статуса.

■ **ОБСУЖДЕНИЕ**

Наиболее важным в представленном случае является не только сам факт трансформации, но и биологический контекст заболевания. У пациентки присутствовал немутированный вариантIGHV – молекулярный маркер, ассоциированный с хронической активацией В-клеточного рецептора, более агрессивным течением ХЛЛ и высоким риском клональной эволюции [2, 5, 6]. Последовательное прогрессирование после ИХТ-режимов и комбинации R-Ven фактически свидетельствовало о формировании химиорезистентного опухолевого клона. Интенсивные режимы, потенциально рассматриваемые у молодых и соматически сохранных пациентов, в данной ситуации были невозможны вследствие тяжелых инфекционных осложнений на фоне вторичного иммунодефицита, кардиоваскулярной токсичности и выраженной миелосупрессии. Именно в этом контексте назначение акалабрутиниба представляется биологически оправданным подходом.

В последние годы ингибиторы ВТК рассматриваются как одно из наиболее перспективных направлений терапии РТ. Наибольший клинический опыт накоплен



для ибрутиниба, который продемонстрировал способность индуцировать ответы у части пациентов с РТ, однако продолжительность ремиссий оставалась ограниченной. Второе поколение ВТК-ингибиторов, включая акалабрутиниб и занубрутиниб, характеризуется большей селективностью в отношении ВТК и более благоприятным профилем безопасности, прежде всего в отношении кардиоваскулярной токсичности и риска кровотечений [7]. Несмотря на отсутствие стандарта лечения РТ, накопленные данные свидетельствуют о возрастающей роли ВТК-ингибирования как самостоятельного подхода либо компонента комбинированной терапии у пациентов с ограниченными возможностями проведения интенсивного лечения [4, 7, 9]. Представленный случай демонстрирует, что даже с крайне неблагоприятным биологическим профилем заболевания, включавшим немутированный статус IGTV, множественные линии предшествующей терапии и прогрессирование на венетоклаксе, применение акалабрутиниба позволило добиться клинически значимого противоопухолевого эффекта [7, 9]. Полученный ответ сопровождался не только уменьшением опухолевой массы, но и восстановлением показателей гемопоэза, снижением уровня ЛДГ, регрессом В-симптомов и существенным улучшением качества жизни.

Ограничениями представленного наблюдения являются отсутствие данных ПЭТ/КТ как метода оценки метаболической активности опухоли, невозможность проведения исследования клональной связанности между ХЛЛ и трансформированной лимфомой, а также относительно короткий период наблюдения после начала терапии акалабрутинибом. Тем не менее достигнутый объективный ответ и выраженное клиническое улучшение свидетельствуют о значимой противоопухолевой активности препарата в данной клинической ситуации.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТ остается одним из наиболее тяжелых осложнений ХЛЛ и ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, высокой частотой рефрактерности к лечению и ограниченными терапевтическими возможностями. Представленный клинический случай демонстрирует успешное применение акалабрутиниба у пациентки с рефрактерным ХЛЛ, немутированным вариантом IGTV и морфологически подтвержденной РТ после неэффективности ИХТ и венетоклаксосодержащего режима.

Назначение акалабрутиниба позволило достичь объективного противоопухолевого ответа, сопровождавшегося уменьшением размеров лимфатических узлов более чем на 50%, регрессом спленомегалии и асцита, восстановлением показателей периферической крови, снижением уровня ЛДГ и значительным улучшением качества жизни пациентки.

Полученные результаты подтверждают важную роль ВТК-ингибирования в лечении пациентов с РТ, особенно при невозможности проведения ИХТ и трансплантационных подходов. Представленное наблюдение демонстрирует, что селективные ВТК-ингибиторы способны обеспечивать эффективный контроль заболевания и могут рассматриваться как важный компонент персонализированной терапии пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lin Z.C., et al. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Treatment Challenges and Evolving Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26:8747.
2. Kittai A.S., Wang Y., Rogers K.A., et al. International consensus statement on diagnosis, evaluation and management of Richter transformation. *Blood*. 2025;146(3):291–303.
3. Rippel N., Rogers K.A., Kittai A.S. Updates in the management of Richter transformation. *Current Oncology Reports*. 2024.
4. Bajwa A., Habib A., Kittai A.S. Treatment of Richter's Transformation with Novel Therapies. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2024;19:1–12.
5. Wierda W.G., Byrd J.C., Abramson J.S., et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*. Version 2025–2026.
6. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Annals of Oncology*. 2021; 32(1):23–33.
7. Wierda W.G., Shah N.N., Mato A.R., et al. Pirtobrutinib in Richter transformation: subgroup analysis of the BRUIN study. *Lancet Haematology*. 2024.
8. Tedeschi A., Mauro F.R., Motta M., et al. Atezolizumab, venetoclax and obinutuzumab in Richter transformation: results of the MOLTO stud. *Lancet Oncology*. 2024.
9. Robak T., Witkowska M., Smolewski P. BCL-2 and BTK inhibitors for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2024.
10. Pepe S., et al. Richter transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib: risk factors and outcomes. *Leukemia*. 2025.
11. Dirican C.D., et al. *Efficacy and safety of BTK inhibitors in Richter transformation*. 2026.