



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова



ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии
м.Р.М.Горбачевой

Иммунотерапия злокачественных заболеваний

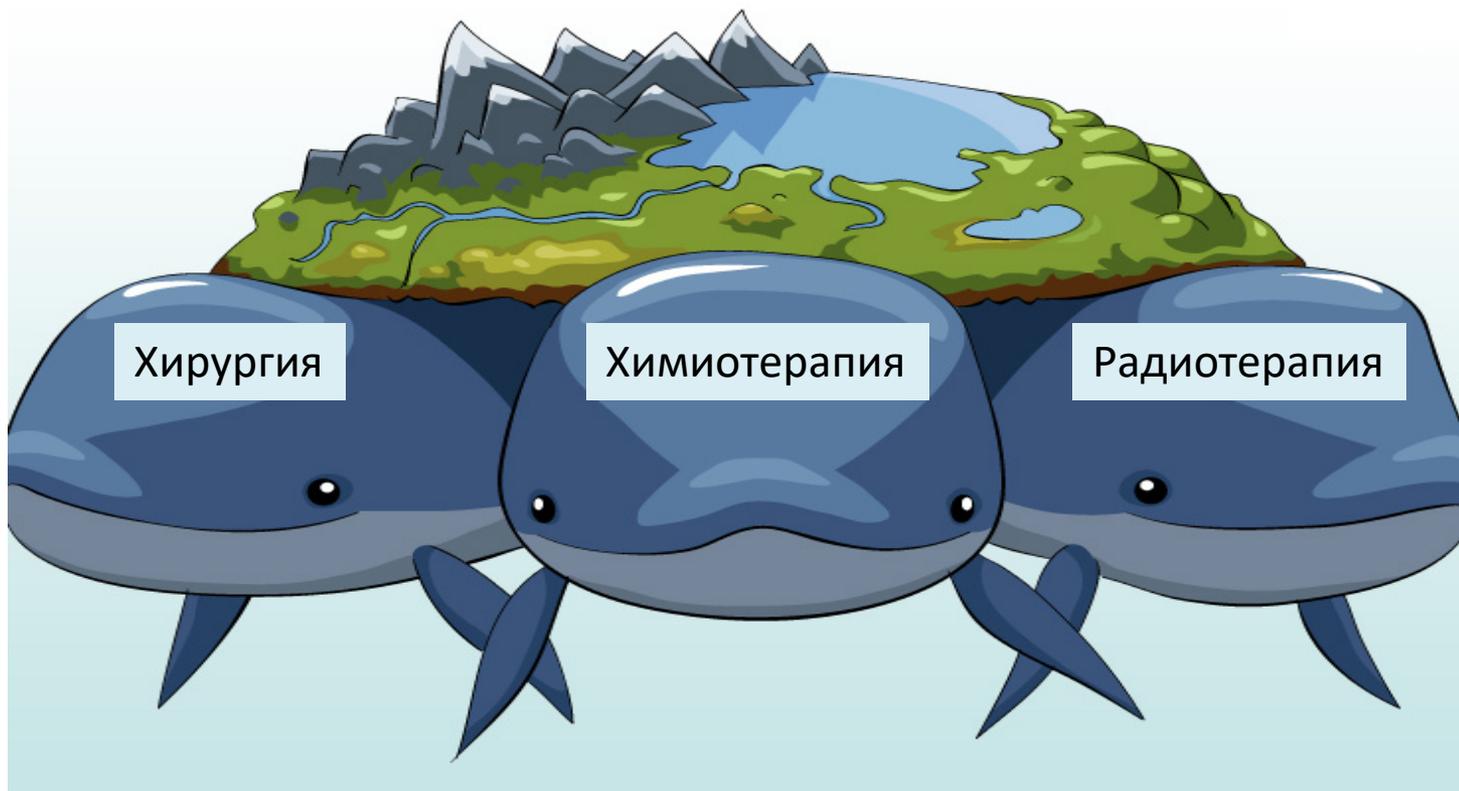
Афанасьев Б.В.

19 апреля, 2018

Санкт-Петербург



Основные методы терапии онкологических заболеваний



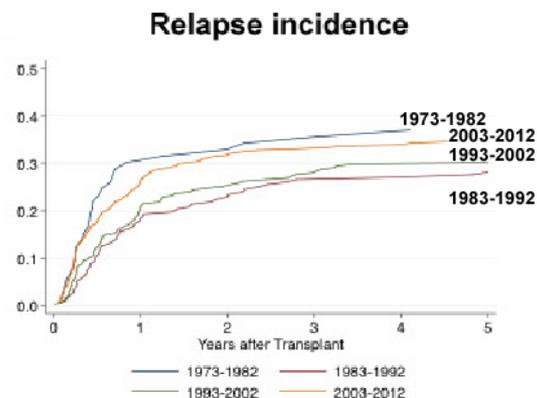
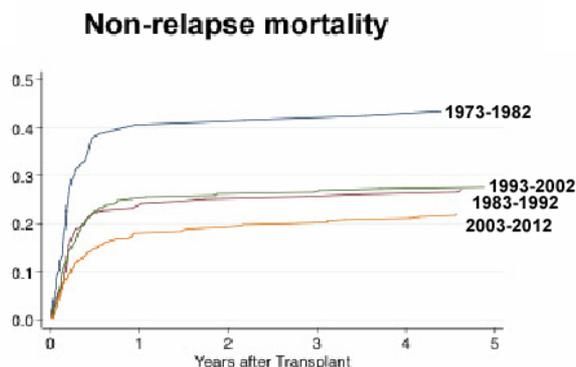
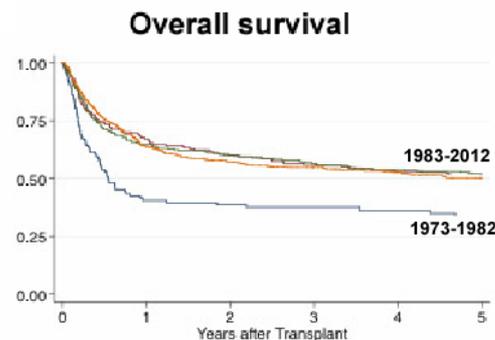
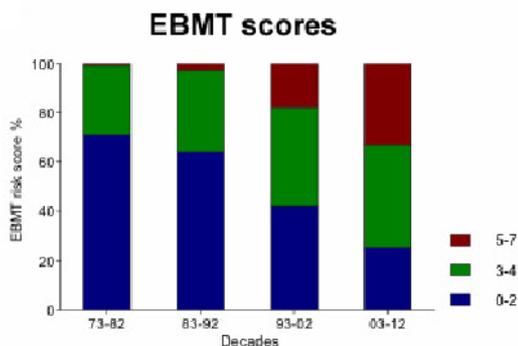
- **Главная проблема в лечении злокачественных заболеваний – резистентность к химиотерапии и токсичность цитостатических препаратов и лучевой терапии ввиду низкой специфичности (таргетности)**

Резистентность к химиотерапии имеют:

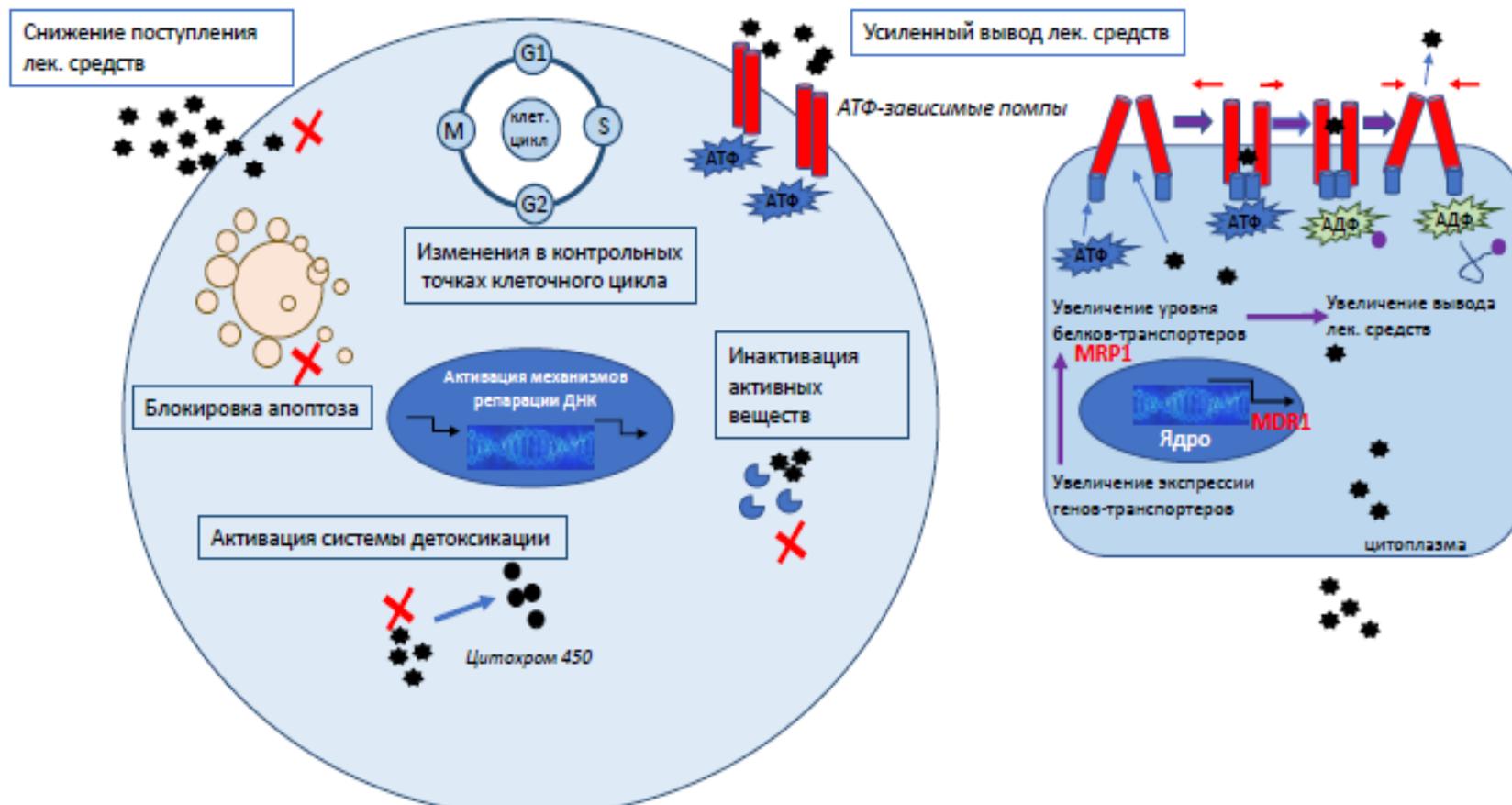
- Солидные опухоли – практически все, за исключением РМЖ, опухоли мозга, эмбриональные опухоли, нейробластома и др.
- Лейкозы и лимфомы – от 10% до 50%

Главная проблема в лечении злокачественных заболеваний – резистентность к химиотерапии и токсичность режимов кондиционирования при ТГСК

Повышение общей выживаемости пациентов за 1973-2012 гг. обусловлено снижением летальности, связанной с алло-ТГСК, но не с уменьшением числа рецидивов



Механизмы развития резистентности в опухолевых клетках



Современный подход к терапии злокачественных заболеваний

Примеры: **ингибитор ALK:**

Рак легких

Анапластическая Т-клеточная
лимфома

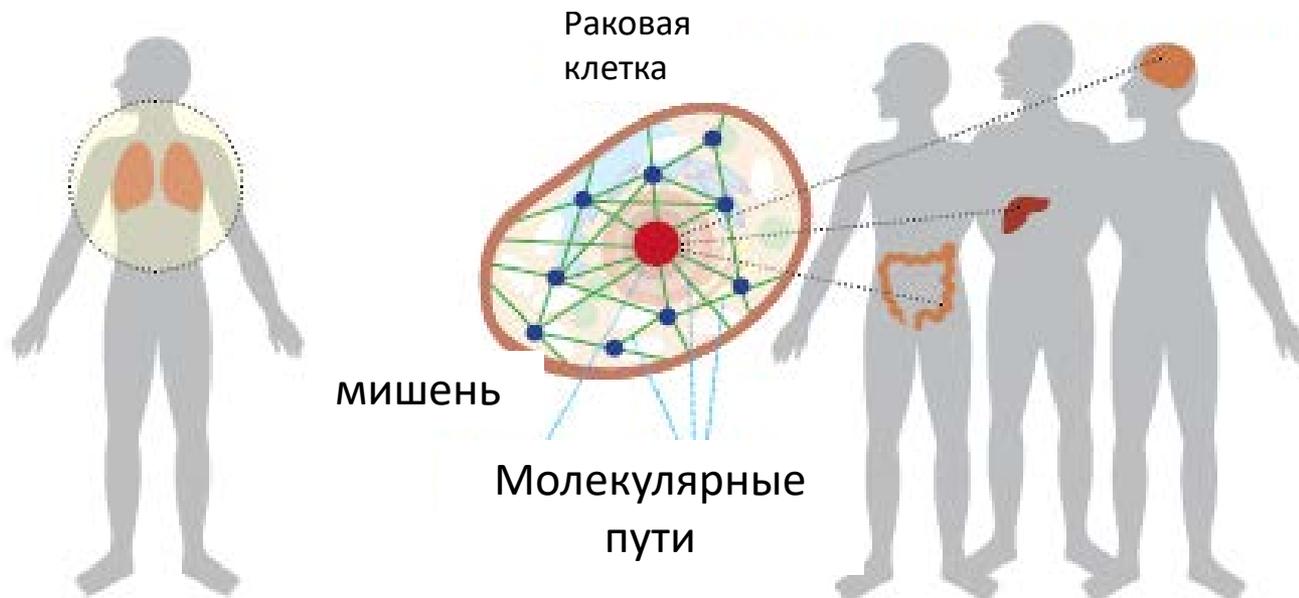
Саркомы

BRAF :

Меланома

Волосатоклеточный лейкоз

Рак легких



Основные этапы канцерогенеза и роль иммунной системы противоопухолевого надзора

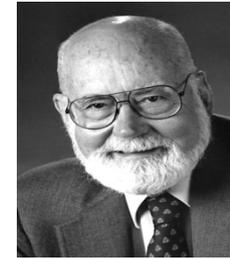
- 1. Канцерогенез индуцируется острым воспалением и инфильтрацией опухоли неспецифическими иммунными клетками (innate cells)
- 2. Одновременно или после этого следует продукция про-воспалительных цитокинов с активацией адаптивных (специфических) иммунных клеток, этот процесс делится **на 3 фазы**:
 - **элиминация раковых клеток (контроль)**
 - **балансирование внутри контроля/ не контроля**
 - **выход из под иммунного контроля**
- 3. Выжившие раковые клетки претерпевают генетические и эпигенетические мутации, начинают экспрессировать иммуноупрессивные молекулы запрограммированной клеточной гибели (PD-L1, PD-L2, CD86, CD80 и др.) и становятся резистентными к распознаванию иммунными клетками
- 4. Часть Т-клеток экспрессирует рецепторы-ингибиторы запрограммированной клеточной гибели (PD-1, CTLA4, TIM3 и др.)
- 5. PD-1 рекрутирует SH2 фосфатазу из Т-лимфоцитов, что приводит к их истощению

1900-27 Создание унитарной теории кроветворения



А.А.Максимов

1950-60 Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток



*Э.Д.Томас
Нобелевский
лауреат, 1990*

1980-90 Инфузия донорских лимфоцитов_
эффект «трансплантат против лейкоза»

FDA одобрение



Г-Й Кольб

1997 Первые MAT

2010 Первые вакцины

2011 Первые ингибиторы PD-1

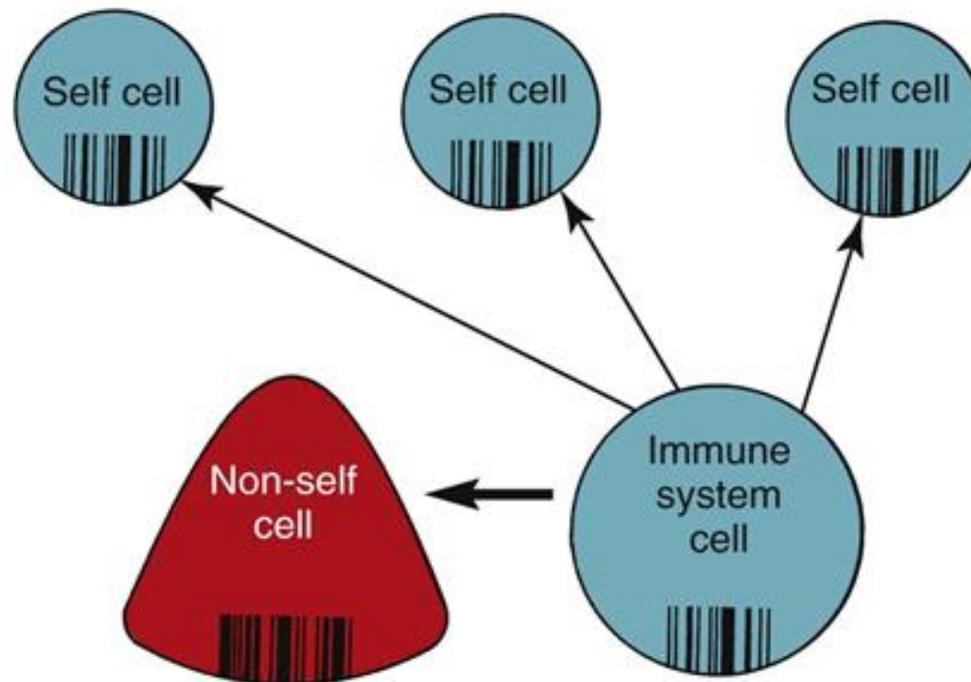
2017 CAR-T



**Иммунные
контрольные точки –
это регуляторы
иммунной системы**

Основная иммунологическая догма: Защита «своего» от «чужого»

Дилемма аутореактивности



Иммунотерапия – основной способ преодоления резистентности

Иммунотерапия

Таргетная
терапия

Моноклональные
антитела:
brentuximab
blinatumumab

Активация иммунной
системы

Вакцины

Клеточная терапия

Checkpoint ингибиторы

Аллогенная трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток



! Иммуноterapia не имеет перекрестной резистентности
с цитостатической и лучевой терапией **!**

Принципы терапии в онкологии

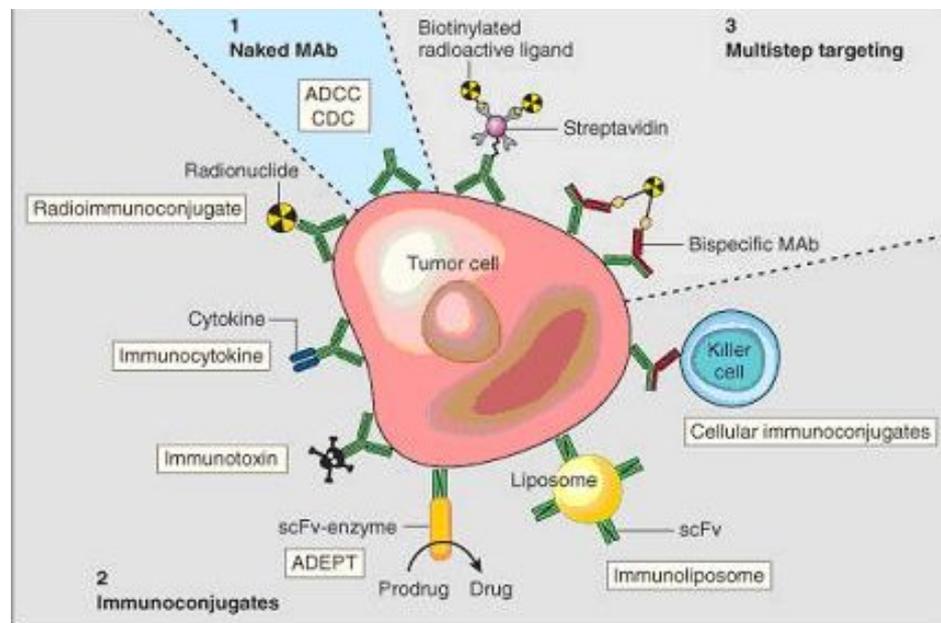


Первая линия терапии позволяет излечить или получить длительные ремиссии :

- Лимфома Беркитта – более 90% пациентов
- ДБККЛ – 60%- 70% пациентов
- Лимфома Ходжкина – 50%-70%
- Лимфома маргинальной зоны 90%
- Фолликулярная лимфома – Частичная или полная ремиссия 5 лет 50% (неизлечима)
- Лимфома из клеток мантийной зоны – 10 летняя выживаемость 50% (неизлечима)

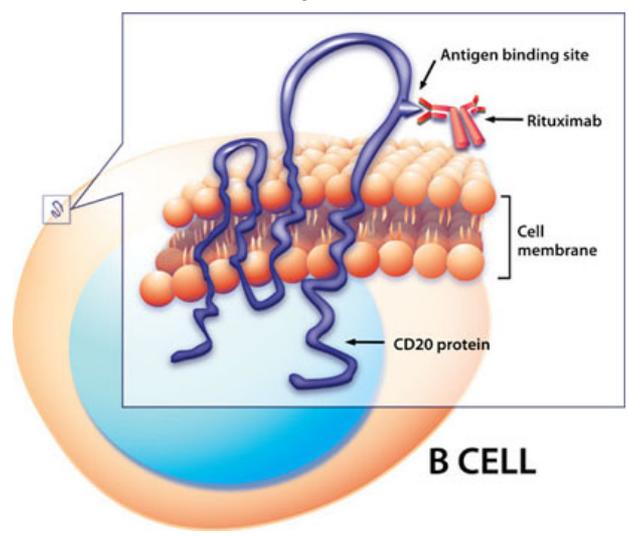
Прогресс в лечении лимфом связан с появлением моноклональных антител

- Моноклональные антитела
- Биспецифические антитела
- Иммуноконъюгаты
 - Моноклональные АТ+ токсин
 - Моноклональные антитела + цитостатик
 - Моноклональные антитела + радиоактивный препарат



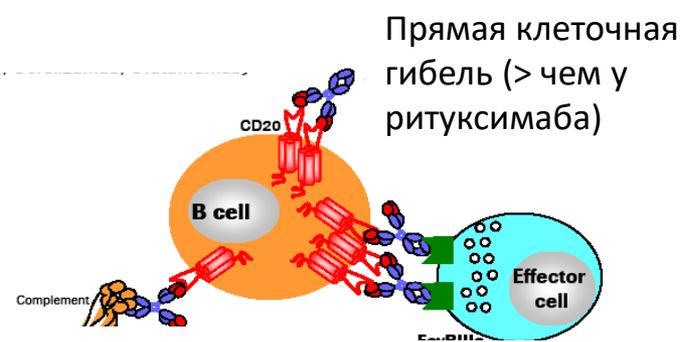
антиCD20 антитела

Ритуксимаб



Обинутумумаб (Ga 101)

Механизм действия обинутумумаба



Действие через систему комплимента (< чем у ритуксимаба)

Привлечение эффекторных клеток (> чем у ритуксимаба)

- Подкожная форма ритуксимаба

Инновационная гуманизованная ферментная система позволяет вводить ритуксимаб подкожно



Высококонцентрированный Ритуксимаб



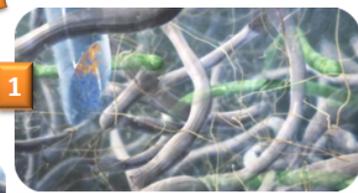
Полностью гуманизованная ферментная система rHuPH20

Ритуксимаб вводится в подкожно-жировую ткань в относительно высокой концентрации

Рекомбинантная гуманизованная гиалуронидаза обратимо разрушает гиалуроновую кислоту, снижает вязкость и повышает пластичность мукополисахаридов интерстиция, повышая проницаемость межклеточного пространства



Такая система доставки обеспечивает абсорбцию Ритуксимаба из подкожно-жировой клетчатки непосредственно в лимфатические сосуды.¹



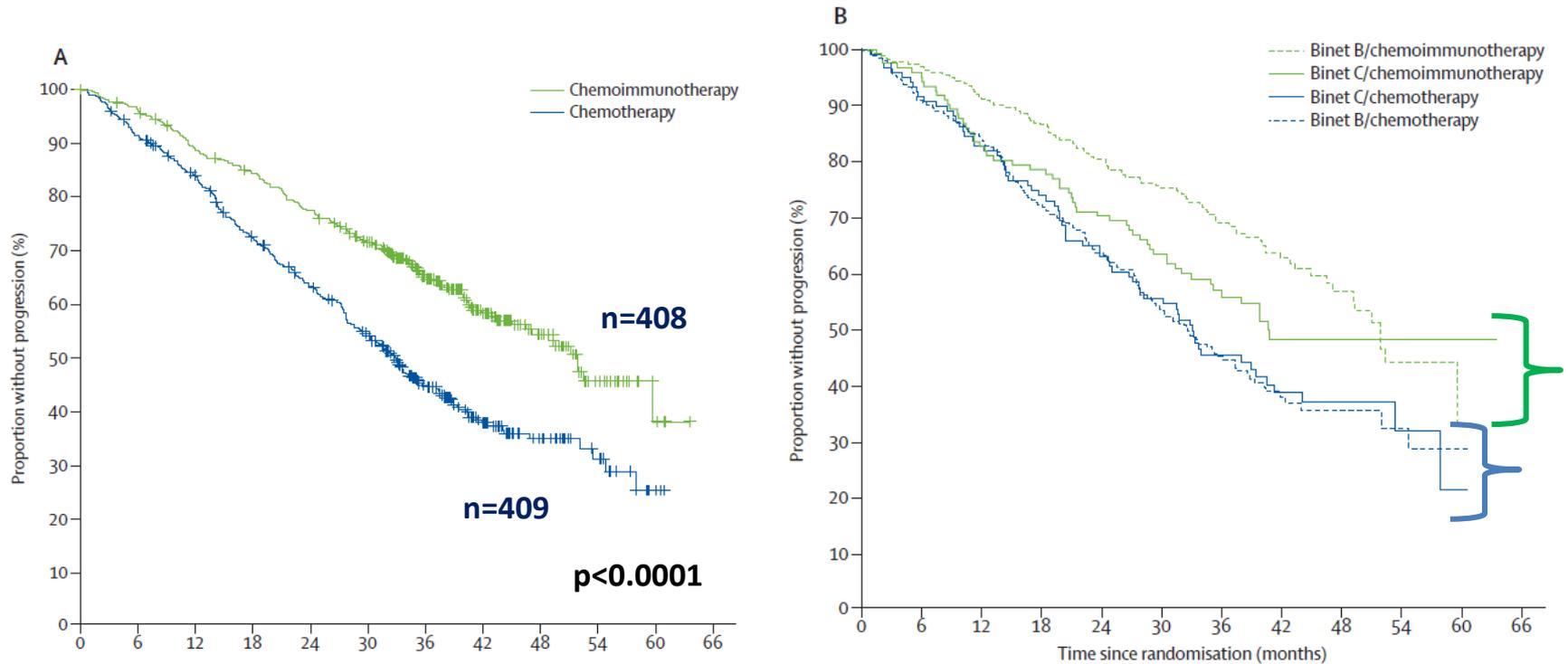
1 Процесс является полностью обратимым в течение 24 часов после инъекции.¹



1. Bookbinder LH, et al. J Control Release 2006; 114:230–241.

Время введения п/к ритуксимаба 5-10 минут
Инфильтрат не образуется
Первое введение ритуксимаба в/в для определения переносимости (аллергия)

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с хроническим лимфолейкозом при сравнении FluCy ± Rituximab

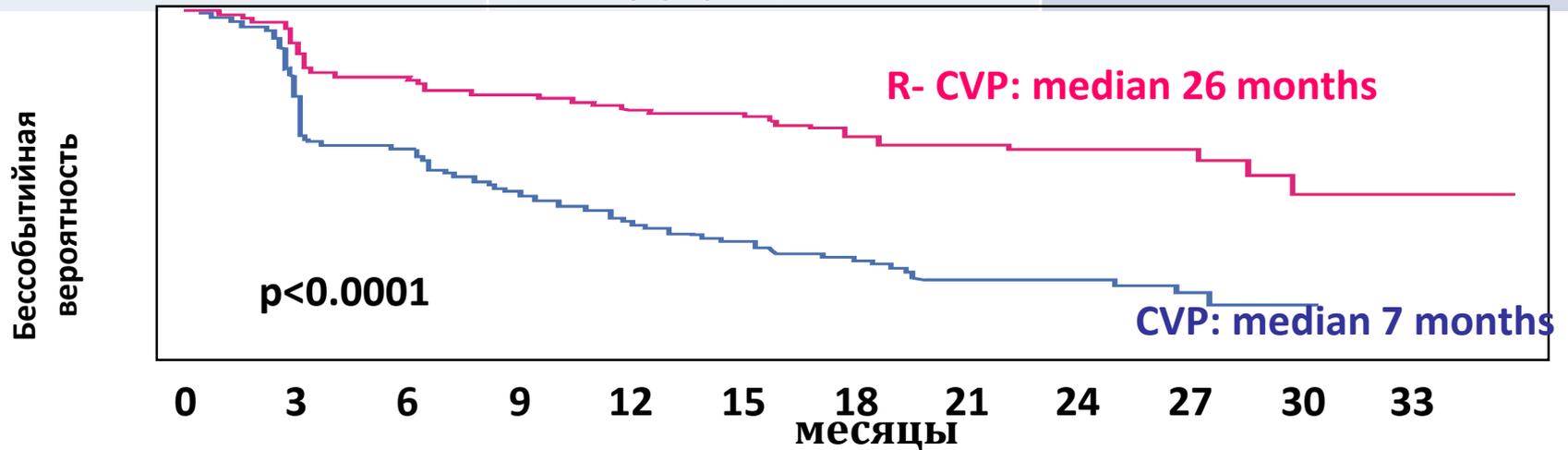


Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial

M Hallek*, K Fischer*, G Fingerle-Rowson, A M Fink, R Busch, J Mayer, M Hensel, G Hoopfinger, G Hess, U von Grünhagen, M Bergmann, J Catalano, P L Zinzani, F Caligiaris-Cappio, J Seymour, A Berrebi, U Jäger, B Cazin, M Trnemy, A Westermann, C M Wendtner, B Eichhorst, P Staib, A Bühler, D Winkler, T Zenz, S Böttcher, M Ritgen, M Mendig, M Kneba, H Döhner, S Stilgenbauer, on behalf of an international group of investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group

Ритуксимаб привел к улучшению результатов лечения больных фолликулярной лимфомой

Автор vs	режим	ОБ
Marcus	CVP vs. R-CVP	Улучшение общей выживаемости
Hiddeman	CHOP vs. R-CHOP	
Heroid	MCP vs. R-MCP	
Sailes	CHVP vs. R-CHVP (+интерферон)	



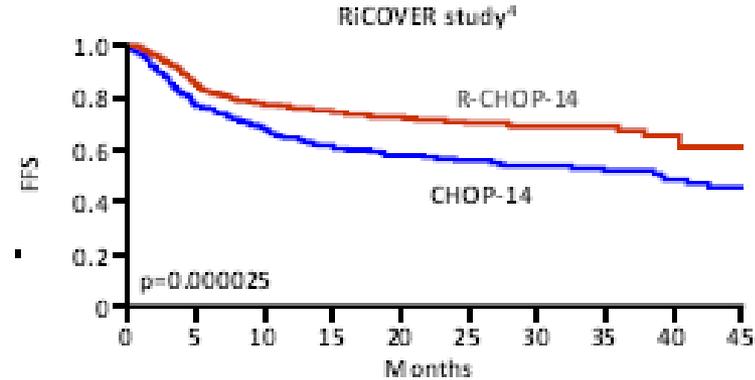
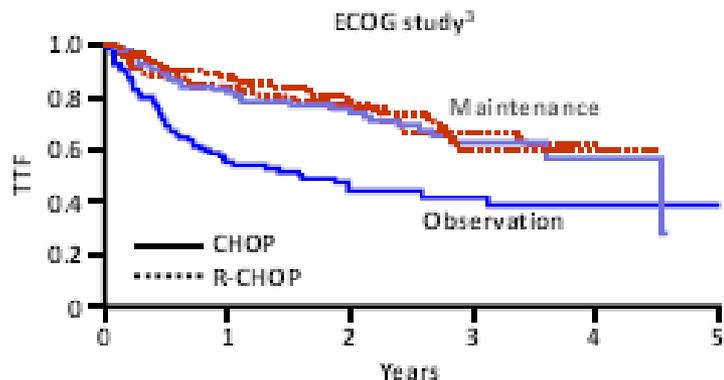
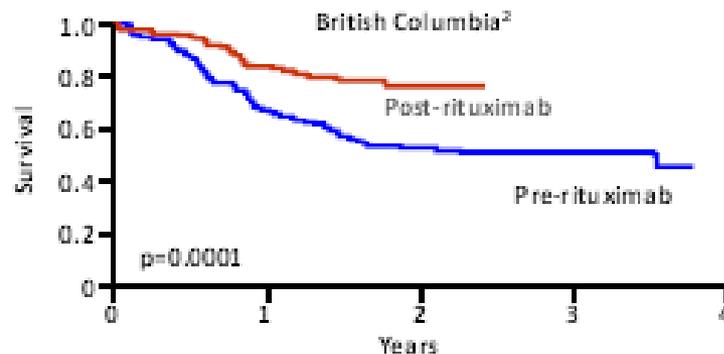
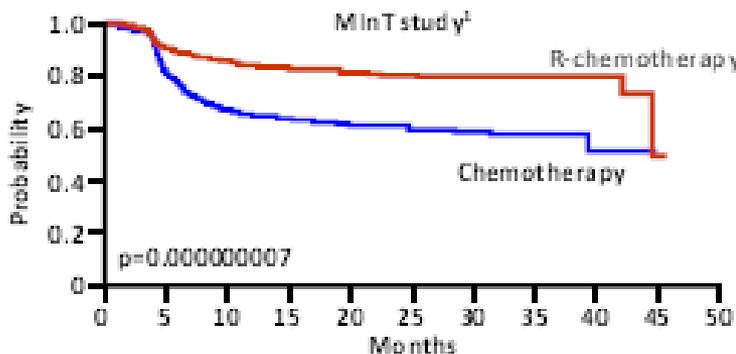
Marcus R. et al., Blood 2005; 105: 1417-1423

Hiddemann W. et al., Blood 2005;106:3725-3732

Heroid M. et al., J Clin Oncol 2007; 25:1986-1992

Salles G., et al., blood 2008: 112:4824-4831

Преимущества лечения ДВККЛ с применением ритуксимаба



MInT = MabThera International Trial
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
TTF = time-to-treatment failure
FFS = failure-free survival

¹Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol 2006;7:379–91

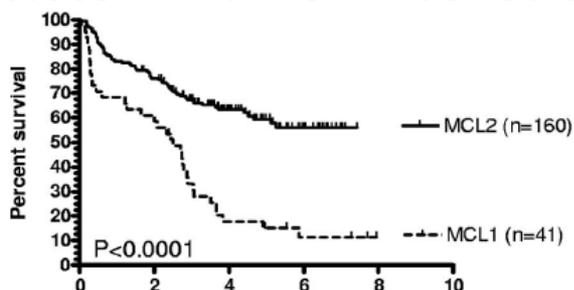
²Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2005;23:5027–33

³Habermann T, et al. J Clin Oncol 2006;24:3121–7

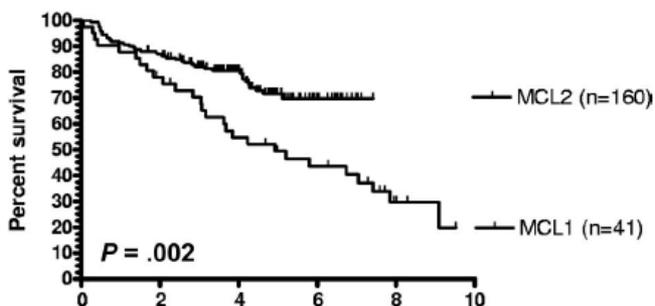
⁴Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol 2008;Jan 14:Epub ahead of print

Включение ритуксимаба в режим лечения лимфомы из клеток зоны мантии привело к существенному улучшению общей и бессобытийной выживаемости и позволило уменьшить токсичность за счет исключения из схемы лечения метотрексата

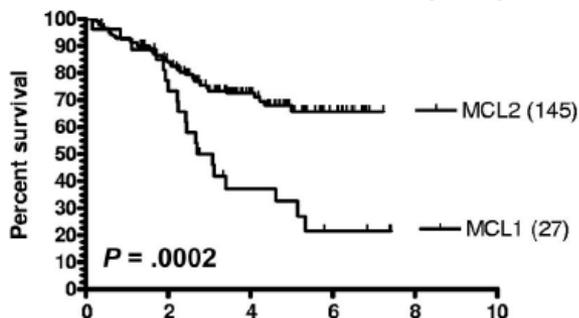
Бессобытийная выживаемость



общая выживаемость



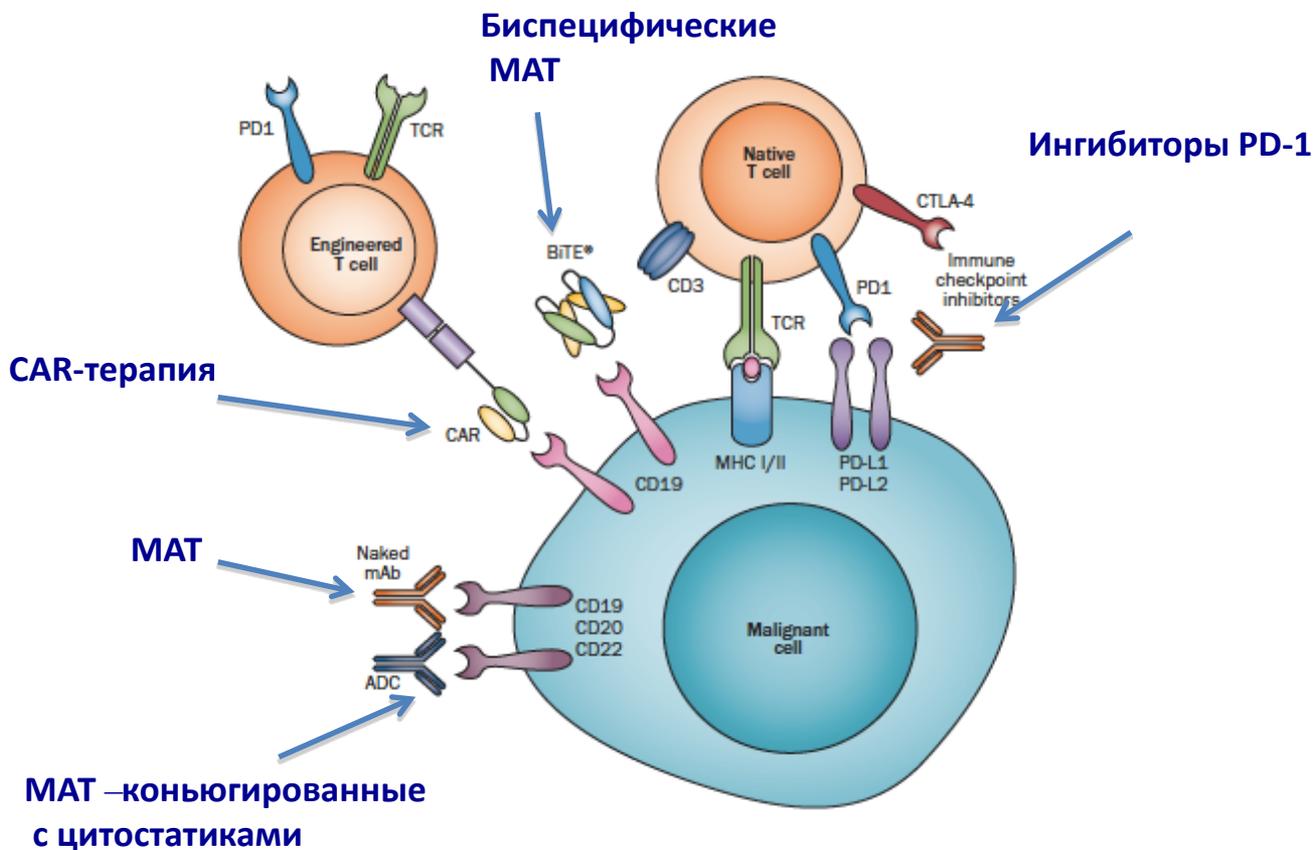
выживаемость без прогрессии



Результаты 10-ти летнего
наблюдения
(Ann Oncol, 2011)

Общая 10-ти летняя
выживаемость 57%
Бессобытийная выживаемость
42%

Иммунотерапия острых лейкозов





Новые препараты в терапии ОМЛ, допущенные FDA в 2017

Название	Мишень	Диагноз	Характер применения
CPX351	цитостатик	ОМЛ или ОМЛ/МДС	Первичная
Gemtuzumab Ozogamicin	CD33	ОМЛ, СВФ (+) или промежуточный риск	Первичная или рецидив/резистентность
Veneloclaх	BCL-2	Пожилые	первичная
Midastaurin	FLT3	<i>FLT3-ITD</i> или <i>FLT3-TKD</i> <i>мутированный</i>	Первичная
Enasidenib	IDH2	<i>IDH2 мутированный</i>	рецидив/ резистентность



Иммунотерапия острых лейкозов

Частота экспрессии поверхностных антигенов – мишеней для терапии МАТ при ОЛЛ

Table 1. Immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia

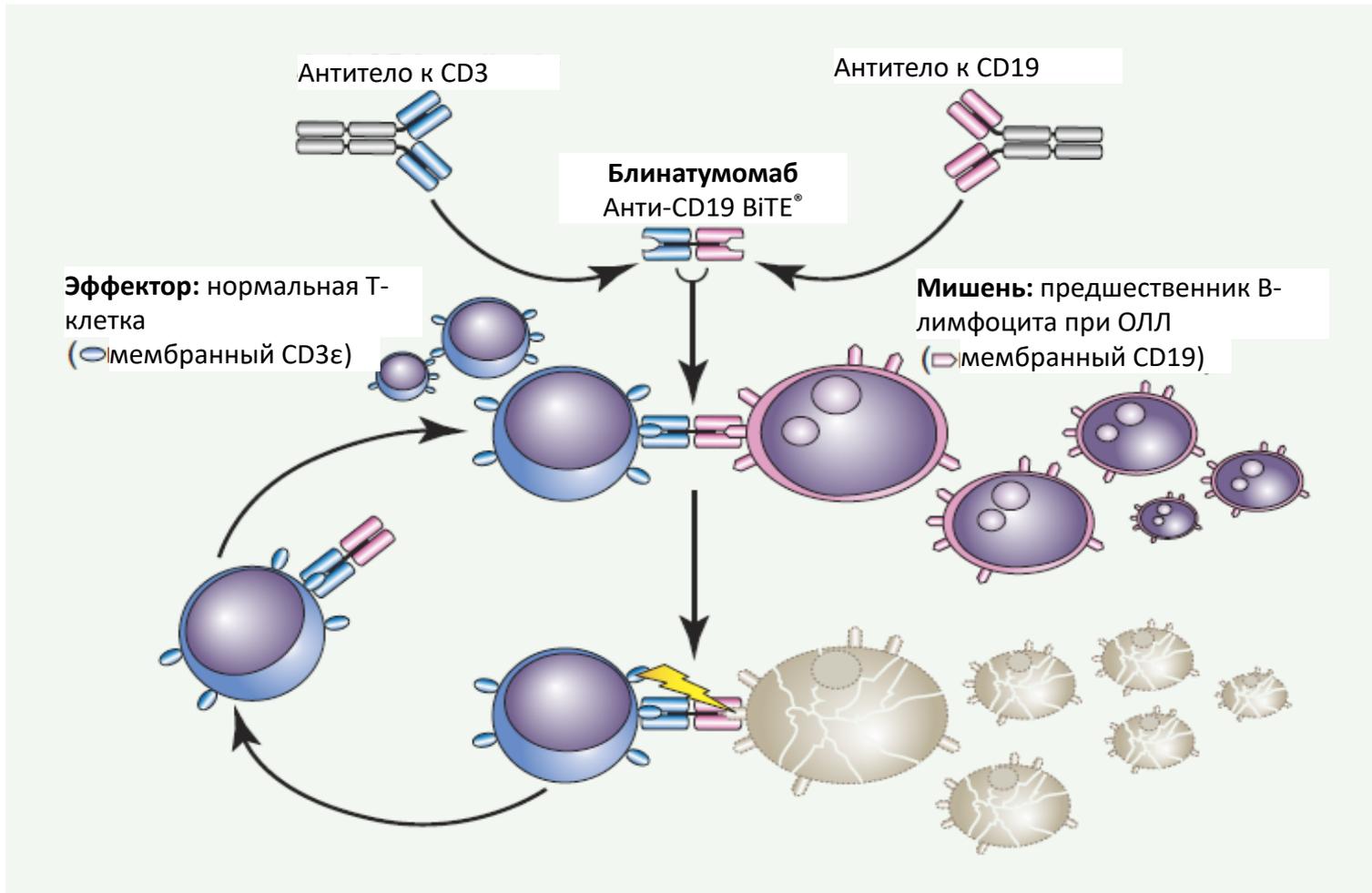
Surface antigen	ALL subtype	Antigen expression for targeted therapy		Monoclonal antibody
		Thiel ^a N 584	Raponi ^b N 516	
CD20	B-precursor	41%	22–30%	Rituximab
	mature B-ALL	86%	100%	
CD52	B-precursor	79%		Alemtuzumab
	T-precursor	77%		
CD22	B-precursor	60–85%	93–96%	Epratuzumab
	mature B-ALL	69%	100%	Inotuzumab Ozogamicin
CD33	B-precursor	23%	17–26%	Gemtuzumab
	T-precursor	9%		Ozogamicin
	Ph+ ALL	40%		
CD19	B-precursor	95%	100%	Blinatumomab
	mature B-ALL	94%		100%

Expression on >20% of leukemic blast cells. ALL, acute lymphoblastic leukemia.

^aData from the German Multicentre Study Group for Adult ALL (GMALL) central immunophenotyping, E. Thiel, S. Schwartz, Berlin, Germany (personal communication).

^bRaponi *et al.* *Leukemia & Lymphoma*. 2011; 52:1098–1107 [5].

Механизм действия блинатумомаба



ОЛЛ = острый лимфобластный лейкоз; BiTE = биспецифичный активатор Т-клеток; CD = кластер дифференцировки.
Bassan R. *Blood*. 2012;120:5094-5095.



Результаты клинических испытаний по оценке эффективности Блинатумомаба у пациентов с рецидивом/рефрактерностью острого лимфобластного лейкоза

Patient population, phase	Number of patients	Remission rate (CR/CRh)	MRD-negative rate among responders	Survival (median follow up)	Salvaged to transplant	Reference, ClinicalTrials.gov identifier
Adult MRD of B-precursor ALL, phase II	21	N/A	80%	RFS 65% (33 months)	50%	Topp <i>et al.</i> [2011, 2012], NCT00560794
Adult MRD of B-precursor ALL, phase II	116	N/A	80%	N/A	N/A	Goekbuget <i>et al.</i> [2014], NCT01207388
Adult R/R B-precursor ALL, phase I/II	36	69%	88%	OS 9.8 months (12.1 months); RFS 7.6 months (9.7 months)	52%	Topp <i>et al.</i> [2014], NCT01209286
Adult Ph- R/R B-precursor ALL, phase II	189	43%	82%	OS 6.1 months (9.8 months); RFS 5.9 months (8.9 months)	40%	Topp <i>et al.</i> [2015a], NCT01466179
Pediatric and adolescent R/R B-precursor ALL, phase I	41	32%	77%	OS 5.7 months; RFS 8.3 months (12.4 months)	69%	Von Stackelberg <i>et al.</i> [2014], NCT01471782
Pediatric and adolescent R/R B-precursor ALL, phase II	39	31%	42%	OS 4.3 months (6 months); RFS 5.6 months	50%	Gore <i>et al.</i> [2014], NCT01471782

The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia

Jonathan E. Benjamin and Anthony S. Stein

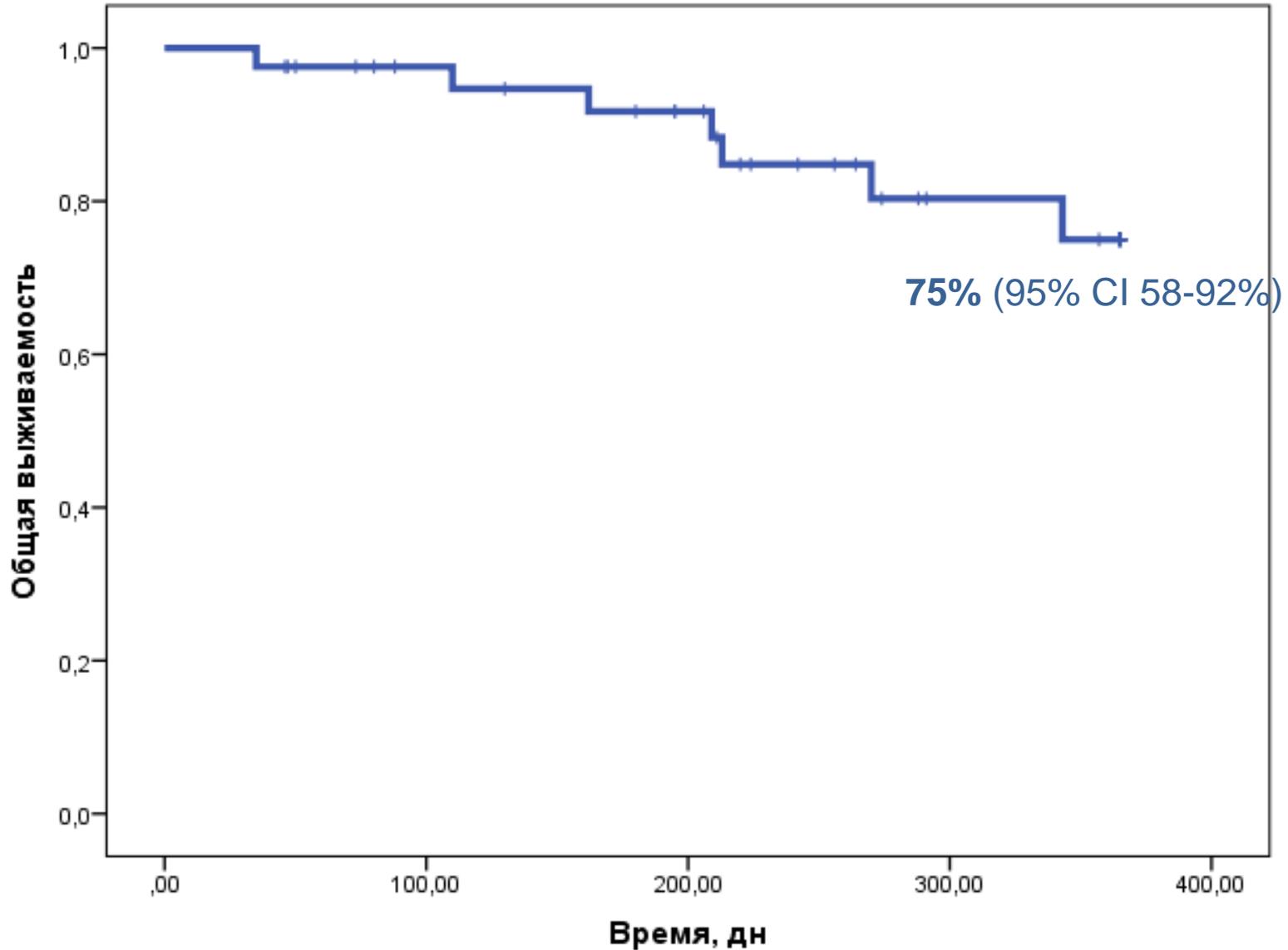
Ther Adv Hematol

2016, Vol. 7(3) 142–156

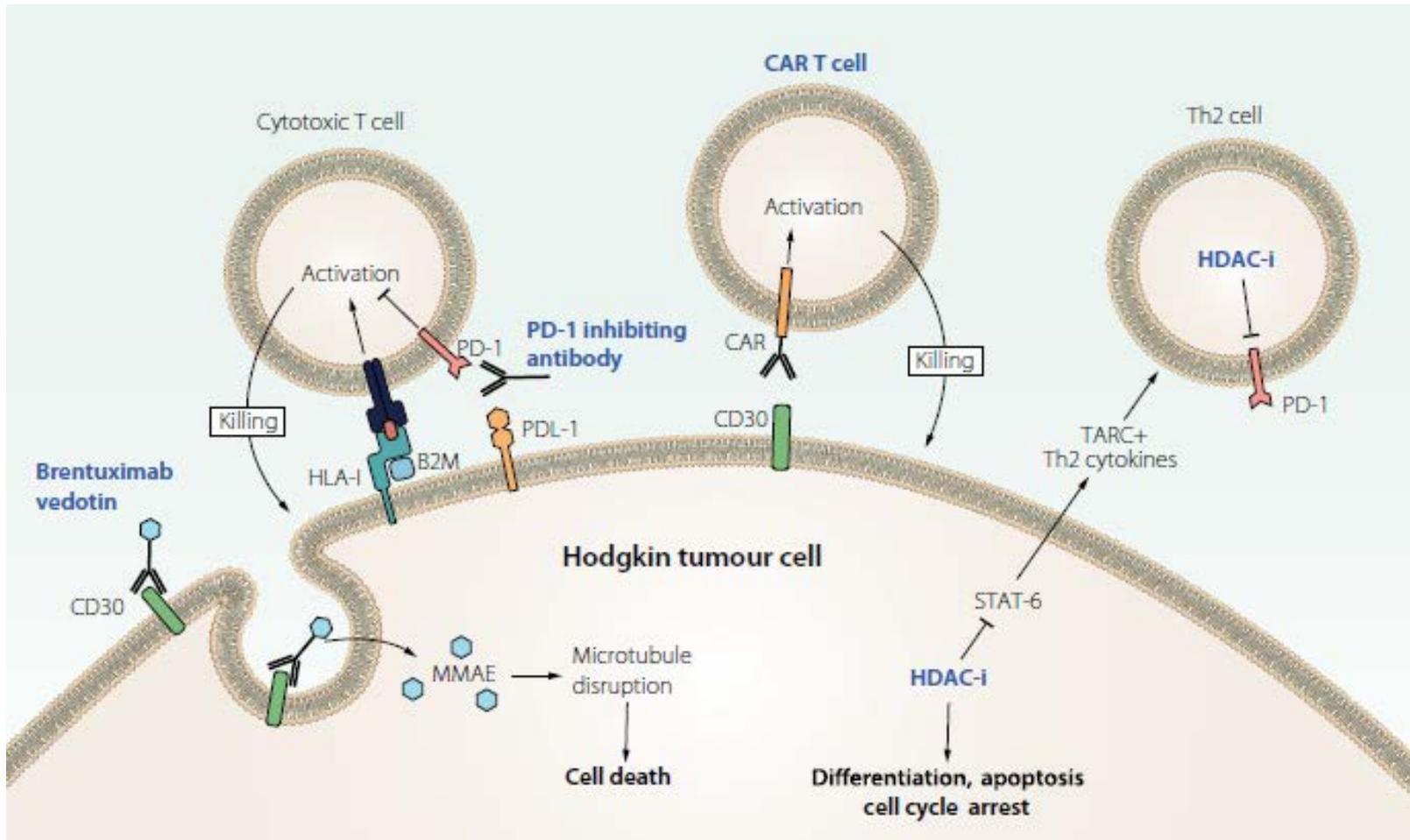
Blinatumomab clinical trials.



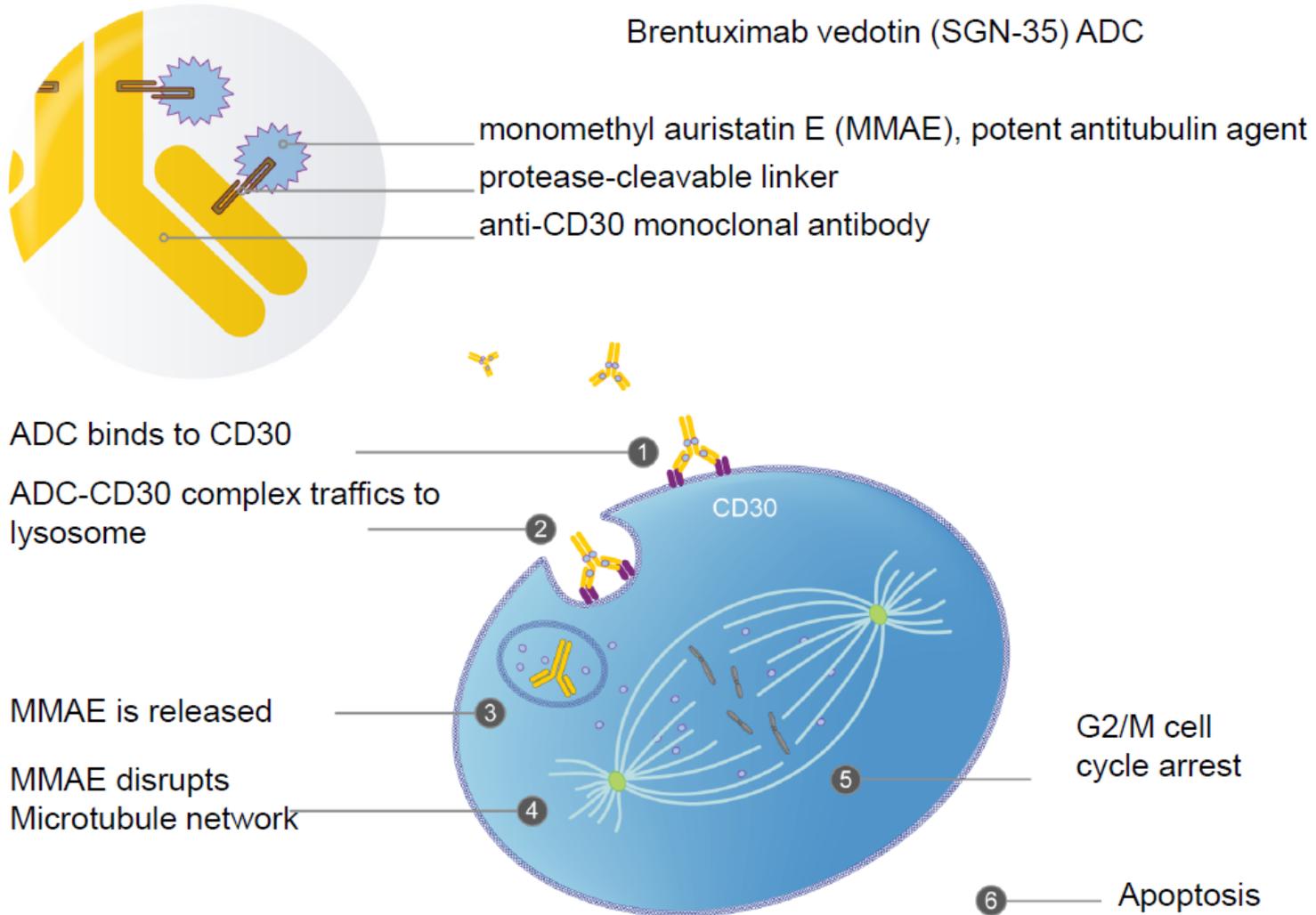
Общая выживаемость пациентов ОЛЛ ответивших на терапию блинатумомабом (СIS 725)



Механизм действия новых таргетных препаратов при лимфоме Ходжкина

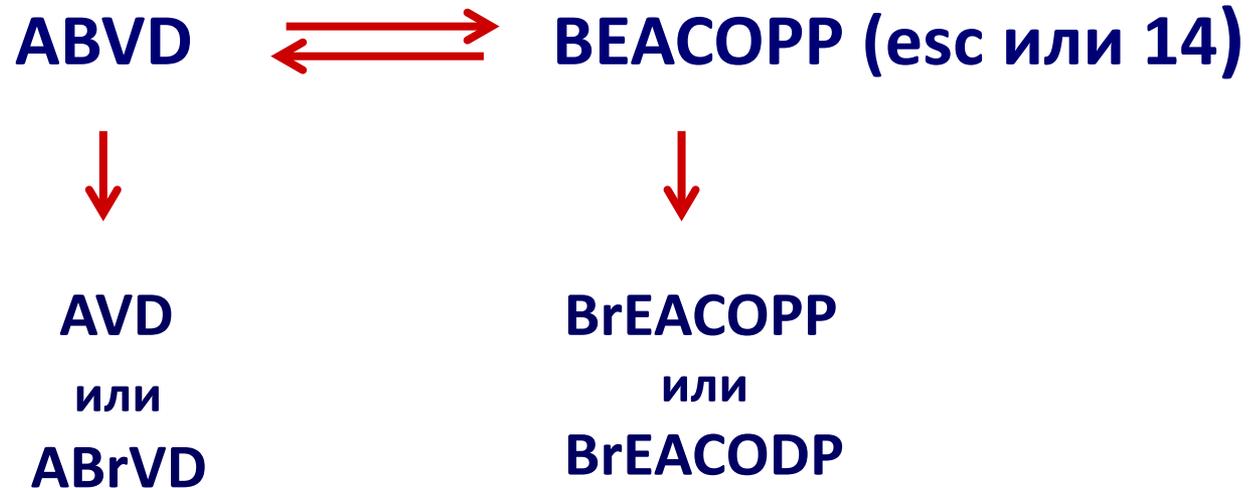


Брентуксимаб ведотин





Можно ли повысить эффективность и безопасность терапии лимфомы Ходжкина с помощью более быстрого перехода в пределах протоколов 1-ой линии терапии (эскалация /деэскалация)



МОЖНО !!

ПЭТ/КТ мониторинг

стадия заболевания, прогностический индекс



Takeda and Seattle Genetics

анонсировали положительный результат клинического исследования
Фаза 3 ECHELON-1 оценивающего эффективность
ADCETRIS® (brentuximab vedotin) в качестве первой линии терапии
продвинутых стадий лимфомы Ходжкина

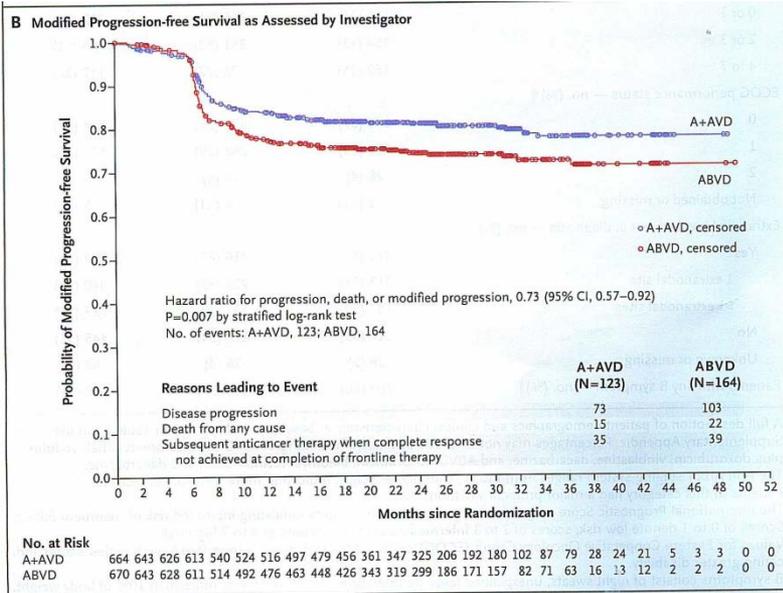
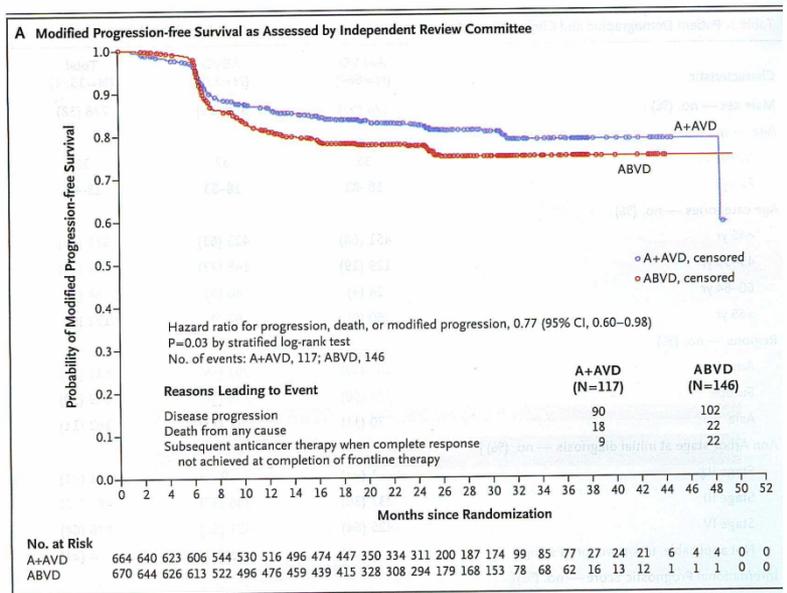
- Общее количество – 1 334 б-ных
- Рандомизированное, открытое, фаза 3, многоцентровое
- Комбинация с химиотерапией у первичных, нелеченных пациентов с продвинутыми стадиями классической лимфомы Ходжкина

РЕЗУЛЬТАТЫ

- 2-летняя модифицированная PFS
ADCETRIS+AVD – 82.1%
(**p=0.035**)
ABVD – 77.2%

26 июня, 2017

Эффективность Брентуксимаб Ведотина в комбинации с химиотерапией пациентов с Лимфомой Ходжкина, III-IV стадия





Опыт применения Brentuximab vedotin CIC725

Brentuximab vedotin	N
Всего в лечении рецидивов и резистентных форм ЛХ	150
- монотерапия	114
- комбинация	36
«bridge-therapy» перед алло-ТГСК	26
Алло-ТГСК	17
▪ Для лечения рецидива	13
▪ Профилактически	4
До и после алло-ТГСК	14

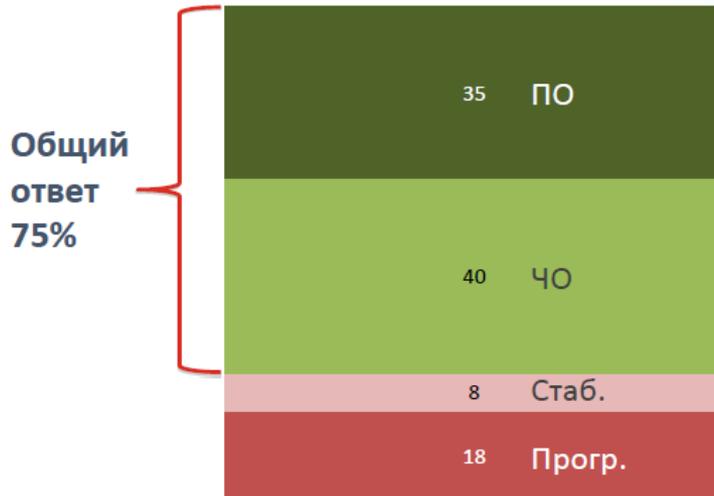


Лечение брентуксимабом пациентов с р/р формами лимфомы Ходжкина НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой



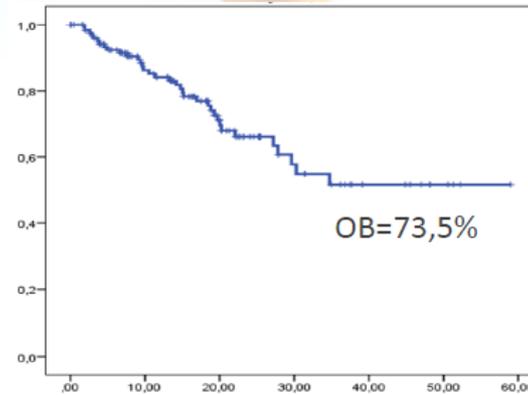
150 пациентов: 29 аллотГСК

Ответ на брентуксимаб



Медиана длительности ответа
7,0 месяцев

Общая выживаемость

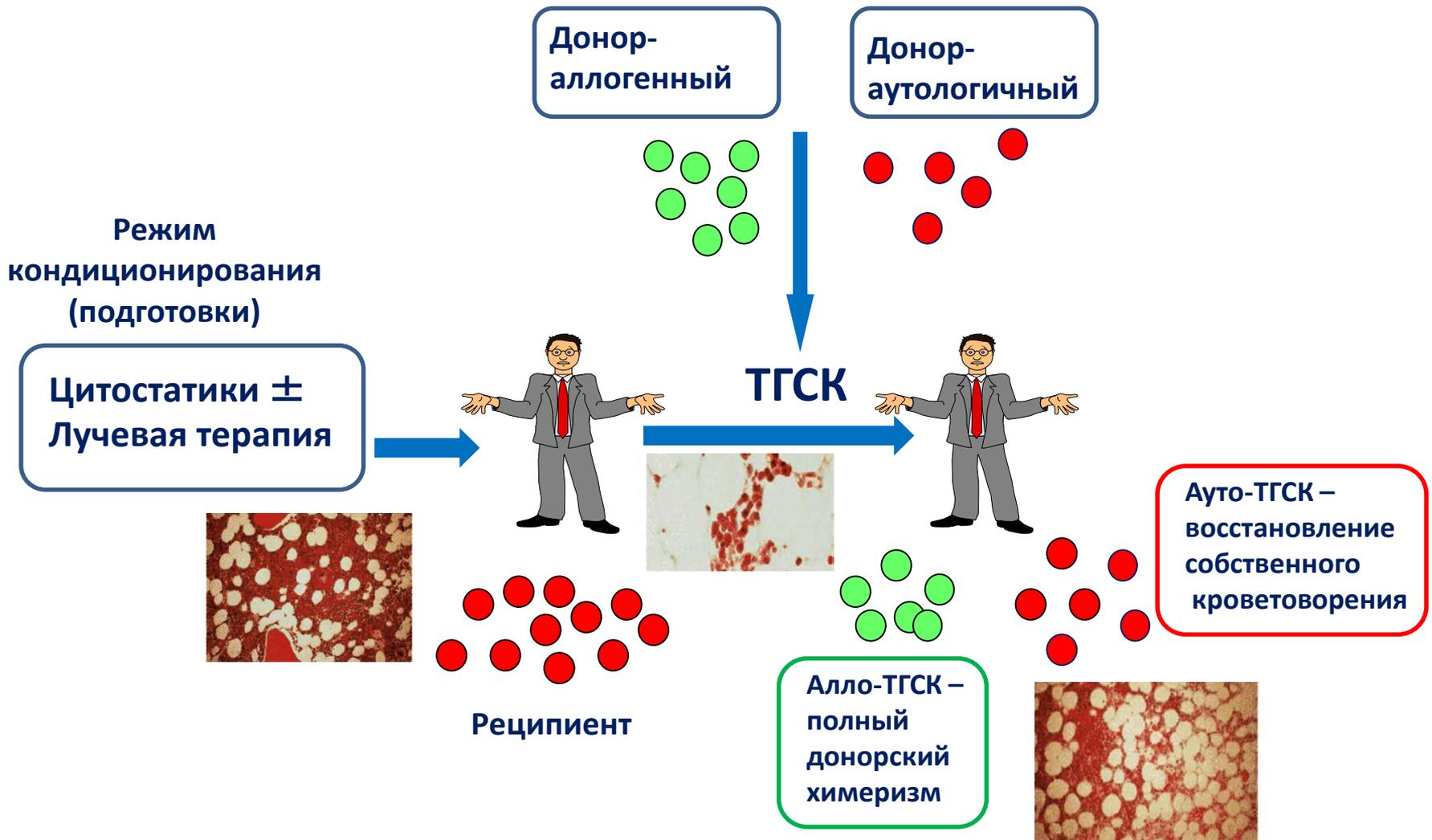


Медиана наблюдения 15 мес.

БПВ

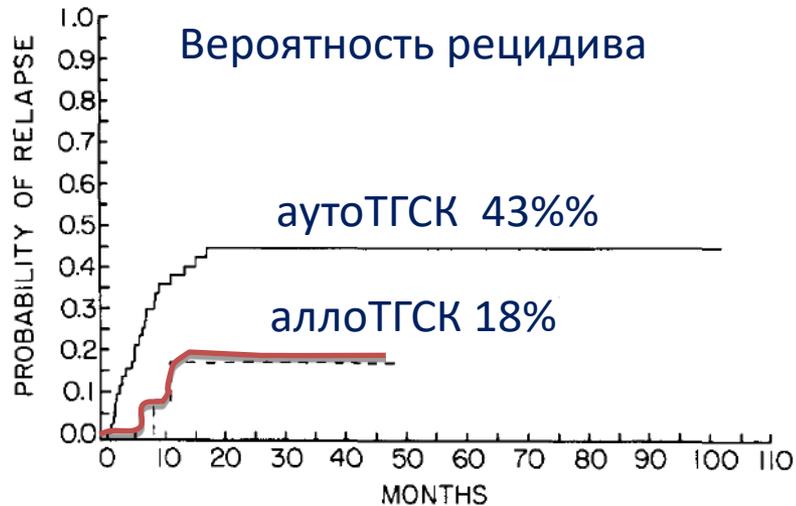


Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток



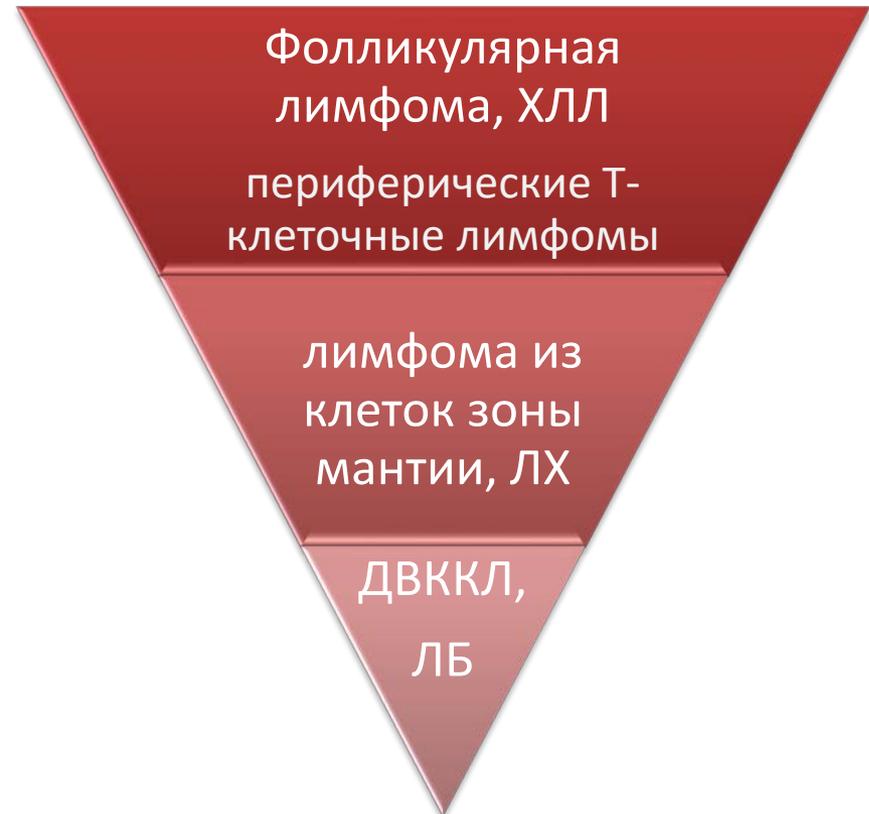
При аллогенной ТГСК эффект зависит от наличия аллореактивности, то есть от выраженности реакции “трансплантат-против-лимфомы”

Доказательство наличия реакции
“Трансплантат – против-лимфомы”



R. Jones et al. 1991

Выраженность реакции “трансплантат-против-лимфомы”





Режимы кондиционирования: иммуноадаптивный эффект VS цитотоксический эффект



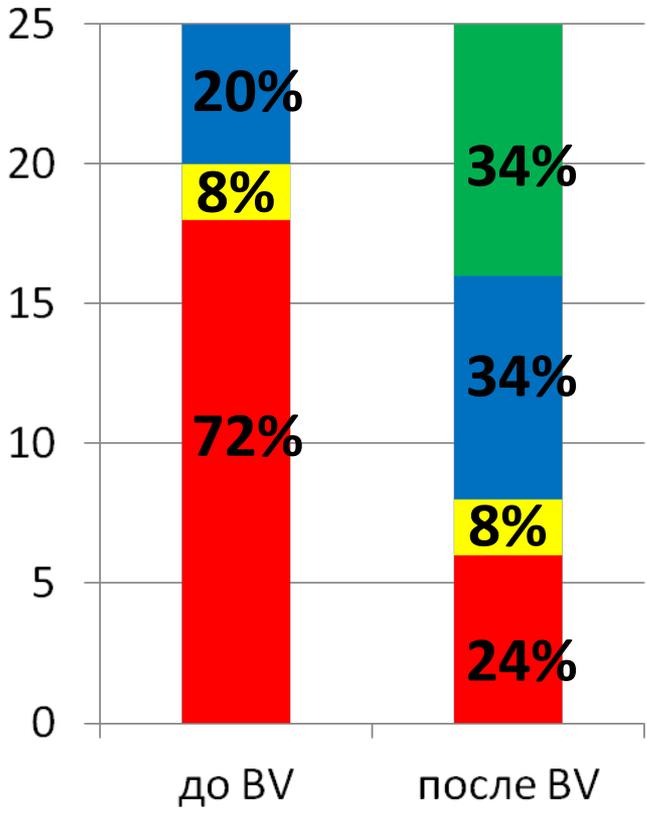
Интенсивность дозы и токсичность режимов кондиционирования



Алло-ТГСК у пациентов с ЛХ, получивших “bridge” терапию Brentuximab Vedotin в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Характеристика пациентов	N
n=	54
возраст	30 (13-48)
ECOG	2 (1-4)
Поражение экстралимфатических органов	62%
Длительность болезни, медиана	4 года
Линий терапии	7 (4-10)
Ауто-ТГСК в анамнезе	34
Брентуксимаб ведотин «bridge-терапия»	25
Медиана курсов терапии БВ	6 (1-9)
Статус на момент алло-ТГСК: стаб/прог	21
Донор: род совм / нерод совм / част HLA-совм	17/ 26 /11
Режим кондиционирования Flu+Ve	25
Профилактика РТПХ на основе РТСУ	28

Общий ответ на терапию Brentuxимаб ведотин "bridge" перед RIC алло-ТГСК

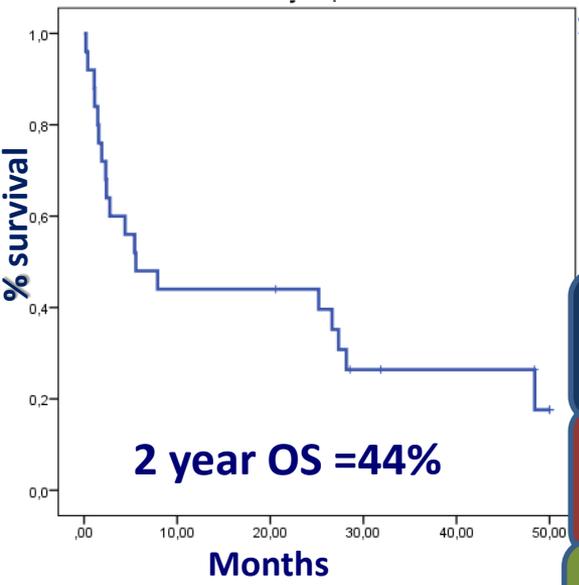


- полная ремиссия
- частичная ремиссия
- стабилизация
- прогрессирование



Связь улучшения общей выживаемости после алло-ТГСК у пациентов с лимфомой Ходжкина

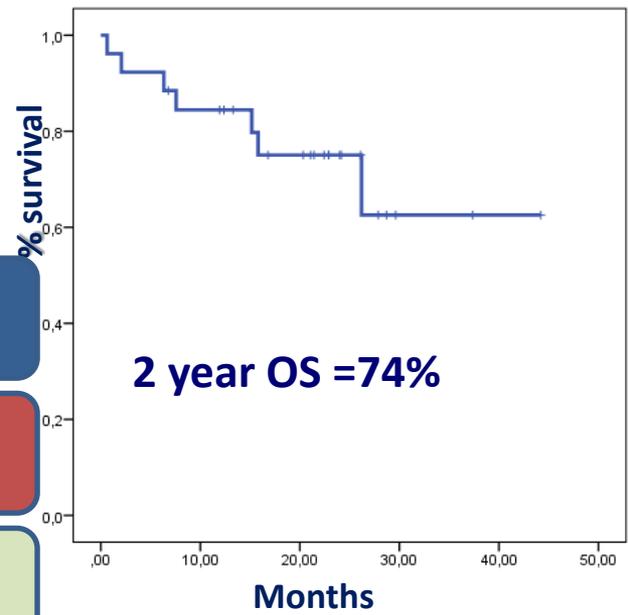
**Общая выживаемость
2008-2014**



Медиана наблюдения 3 г

n=25
Salvage >50%
Медиана выживаемости 5 мес
CIC 725

**Общая выживаемость
2014-2017**



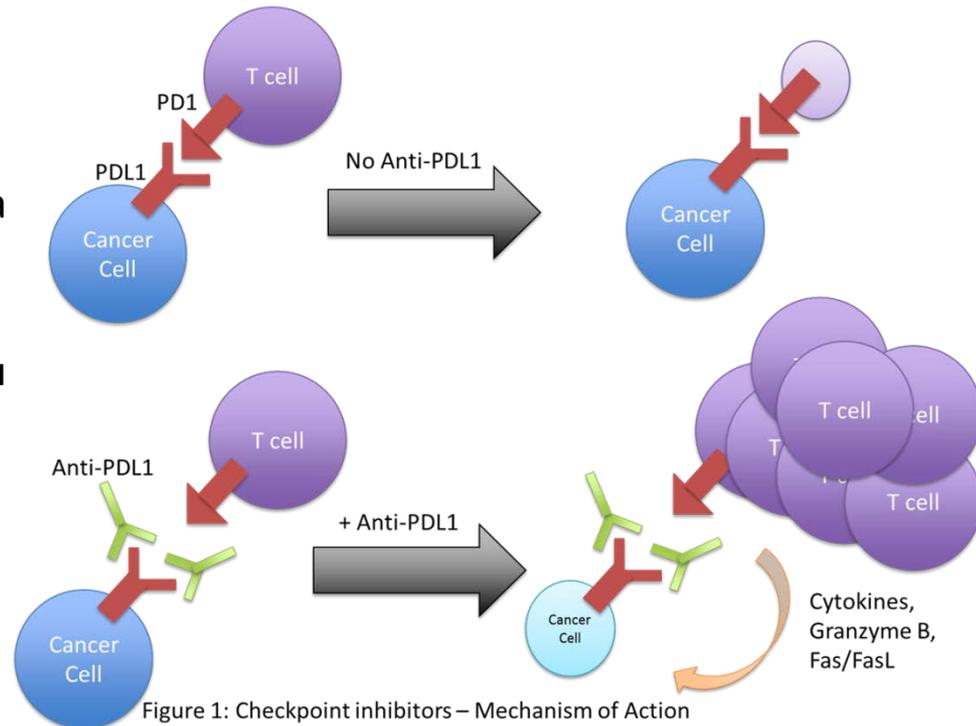
Медиана наблюдения 2 г

n=26
Salvage 32%
Медиана выживаемости не достигнута

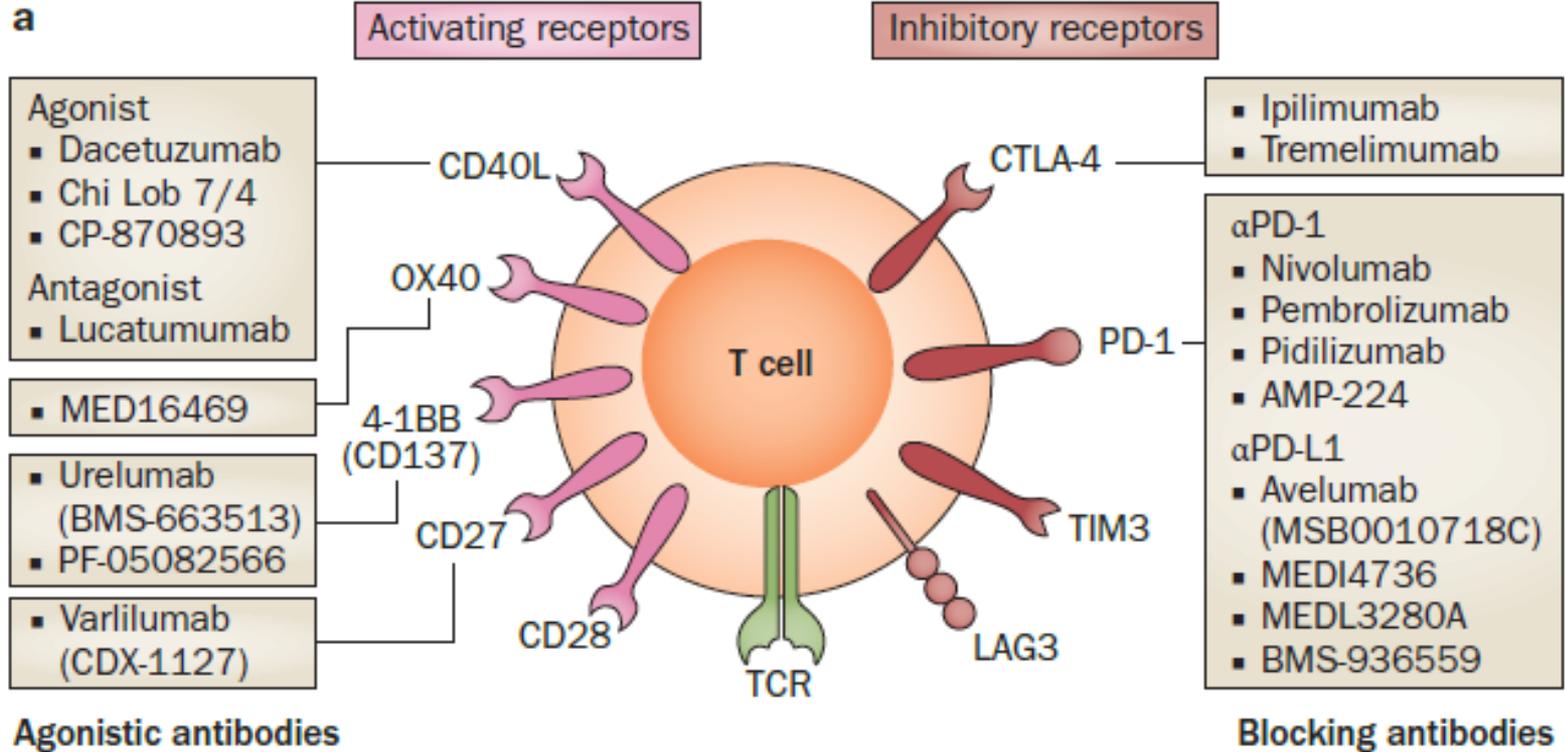


Рецептор программированной гибели (PD-1)

- PD-1 экспрессируется на Т, В и NK клетках
- Лиганды PD-L1 и PD-L2 экспрессируются на антиген-презентирующих клетках и опухолевых клетках
- Взаимодействие PD-1 рецептора с лигандами препятствует активации и пролиферации Т-клеток, вызывая остановку клеточного цикла без апоптоза
- Более слабая иммунная контрольная точка, чем CTLA-4
- Моноклональные антитела против PD-1 и PD-L1 приводят к регрессу опухоли



Рецепторы –мишени для иммунотерапии



Novel immunotherapies in lymphoid malignancies

Connie Lee Batlevi, Eri Matsuki, Renier J. Brentjens and Anas Younes

Основные PD-1/PD-L1 ингибиторы, одобренные FDA

Major FDA Approvals of PD-1 / PD-L1 Inhibitors

Drug	Commercial name	Owner	Target	First approval date
Pembrolizumab	Keytruda	MSD	PD-1	September 2014
Nivolumab	Opdivo	BMS	PD-1	December 2014
Atezolizumab	Tecentriq	Roche	PD-L1	May 2016
Avelumab	Bevacio	EMD and Pfizer	PD-L1	March 2017
Durvalumab	Imfinzi	AstraZeneca	PD-L1	May 2017

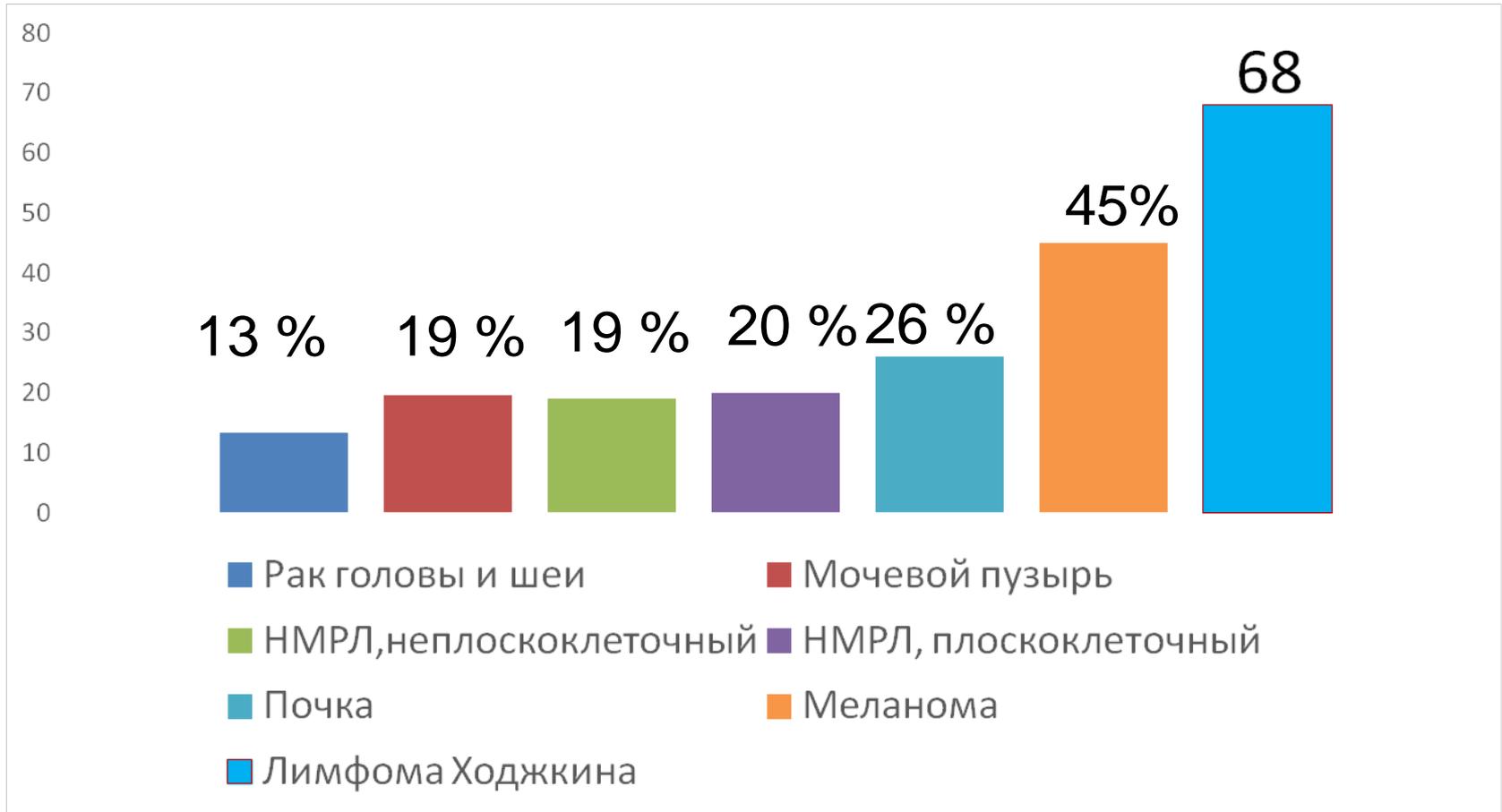
Source: Drugs.com

Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой гибели (PD-1) и его лигандами (PD-L1, PD-L2)

Зарегистрированные в России показания для применения ниволумабом

- ✓ В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической **меланомы** у взрослых пациентов, не зависимо от мутации в гене BRAF.
- ✓ В качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического **немелкоклеточного рака легкого** (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии.
- ✓ В качестве монотерапии распространенного **почечно-клеточного рака** (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии.
- ✓ В качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической **лимфомы Ходжкина** (кЛХ) после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина.
- ✓ В качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного **рака головы и шеи** после предшествующей терапии на основе препаратов платины.
- ✓ В качестве монотерапии распространенного неоперабельного или метастатического **рака мочевого пузыря** после предшествующей платиносодержащей терапии.

Частота ответа различных опухолей на терапию ниволумабом

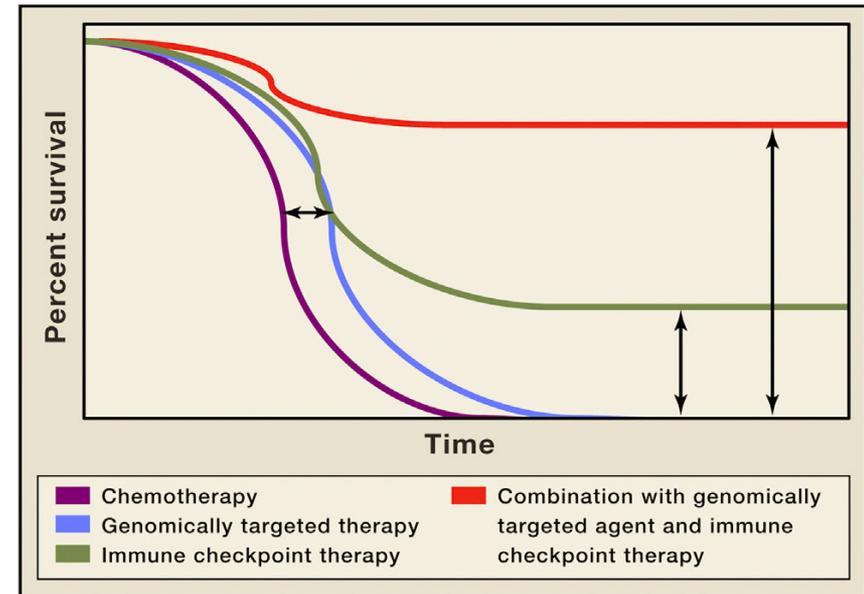
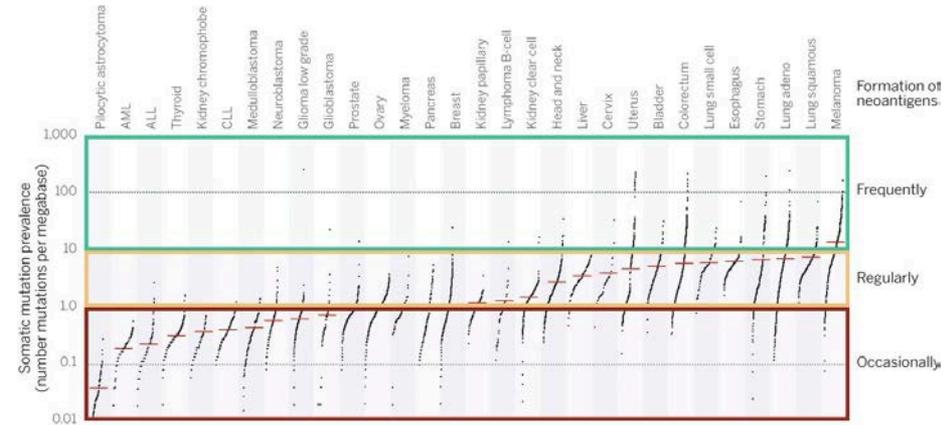


M. Gillison et al. Poster Presentation at ASCO 2017, abstract 6019; Reckamp K, et al. Oral presentation at WCLC 2015 (Abstract 736 ; J.Larkin et al. Presented at AACR 2017, abstract CT075;Horn L, et al. Oral presentation at ESMO 2015 (Abstract 3010). Fanale M et al. Oral presentation at ICML 2017. Abstract 125.

Sharma P, Tykodi SS, Escudier B, et al. Three-year efficacy and safety update from the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Poster presented at: 16th International Kidney Cancer Symposium (IKCS); November 3-4, 2017; Miami, FL, USA

способы повышения эффективности иммунотерапии

- Уменьшение опухолевой массы (хирургическое удаление опухоли, включая удаление метастазов)
- Выделение целевой популяции
- Комбинированное лечение:
 - Ингибиторы иммунных контрольных точек+таргетная терапия
 - ингибиторы иммунных контрольных точек+химиотерапия
 - ингибиторы иммунных контрольных точек + клеточная терапия
 - Применение иммунотерапии на более ранних этапах лечения и ранних стадиях





Комбинации с PD-1 ингибиторами при солидных опухолях

Рак желудка

Частота ответа
в монорежиме

14-22%

Tamura et al 2015
Janjigian et al 2016
Muro et al 2016



Комбинация с химиотерапией
(оксаллиплатин/цисплатин,
капецитабин/5FU)

38-68%

Wainberg et al 2017
Kang et al 2017

Рак толстой кишки

(с микросателитной нестабильностью)

Частота ответа
в монорежиме

31%

Overman et al 2017



Комбинация с ипилиумабом
(анти CTLA4)

55%

Overman et al 2018



Выбор пациентов с солидными опухолями для терапии ниволумабом

Наличие мутации 9p23.1 (метод определения:
FISH) на опухолевых клетках

Наличие экспрессии PD1/PDL1 (ИГХ)

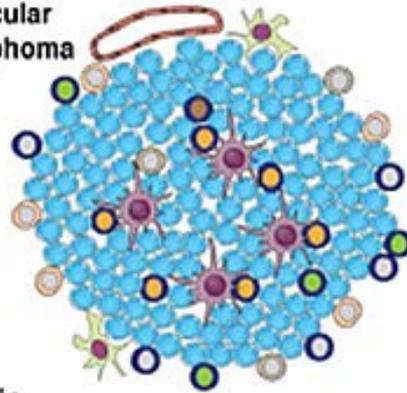
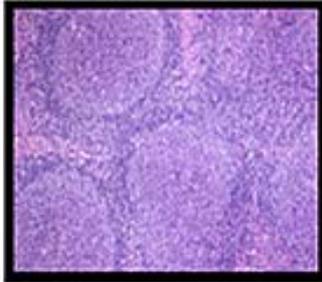
Наличие микросателитной нестабильности
(ИГХ или ПЦР)

Наличие неоантигенов (ПЦР)

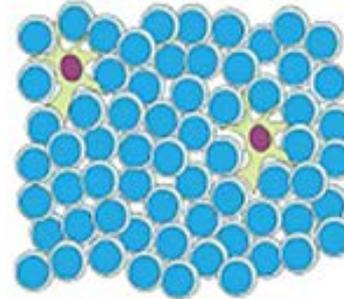
Состав микроокружения при лимфоме Ходжкина

ЛХ - химера опухоли, инфекции и воспаления

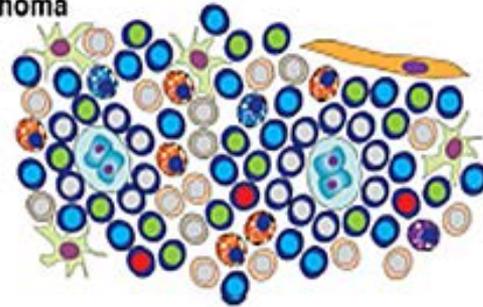
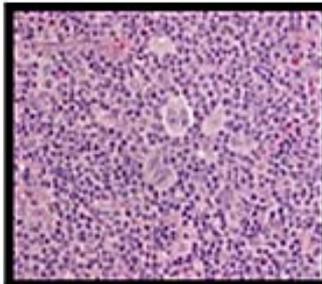
Follicular
Lymphoma



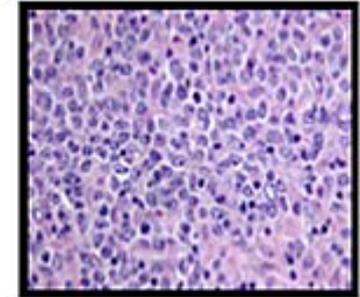
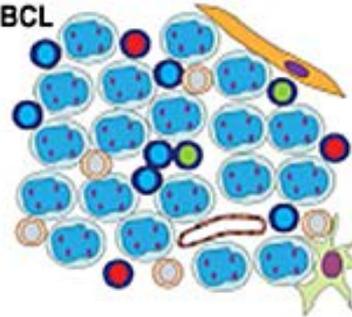
Burkitt Lymphoma



Hodgkin
Lymphoma



DLBCL

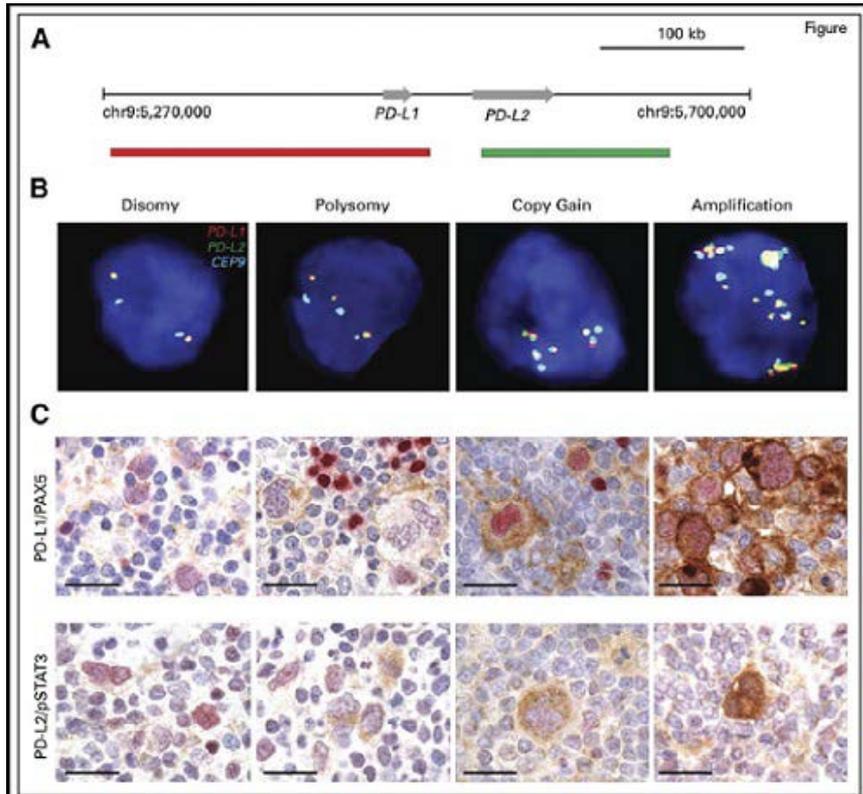


Tumour cells	T cell subsets		Other immune cells		Stromal cells
	CD4+ T cells	T _H 1 cells	B cells	Mast cells	Follicular dendritic cells
	T _H 2 cells	T _H 2 cells	Plasma cells	Macrophages	Blood vessel
	FOXP3+ T cells	CD8+ T cells	Eosinophils	Stromal cell	
	T _{reg} cells				

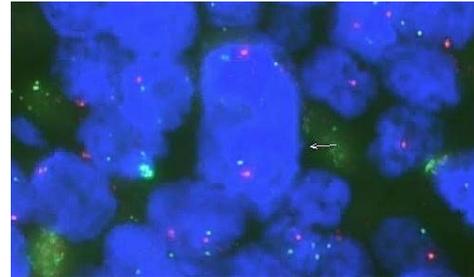
Мутация в локусе 9p24.1 выявляются в большинстве клеток Березовского-Рид-Штернберга, а также при других опухолях

Roemer MG et al., J Clin Oncol. JCO664482

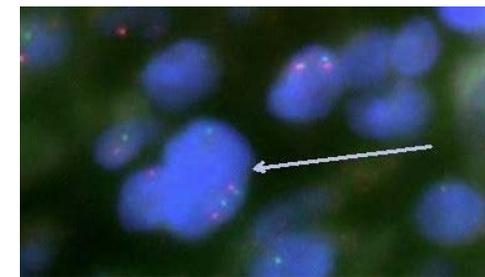
Гиндина Т.Л. , 2017 (НИИ ДОГиТ)



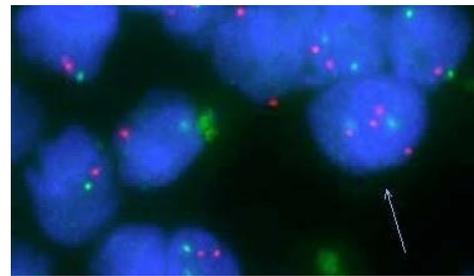
ДИСОМИЯ



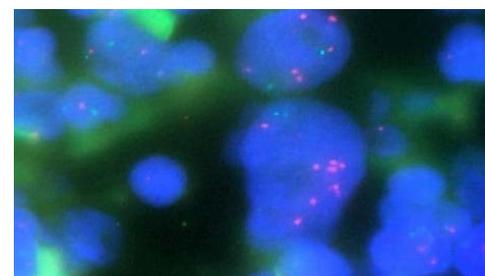
ПОЛИСОМИЯ



добавочная копия



амплификация



мутация могут быть выявлены FISH-методом или ИГХ

Лимфома Ходжкина очень чувствительна к ниволумабу

Полный ответ после однократного введения препарата
Пациентка НИИ ДОГиТ

апрель 2016



1mg/kg
однократно



ПР PET негативная

сентябрь 2016



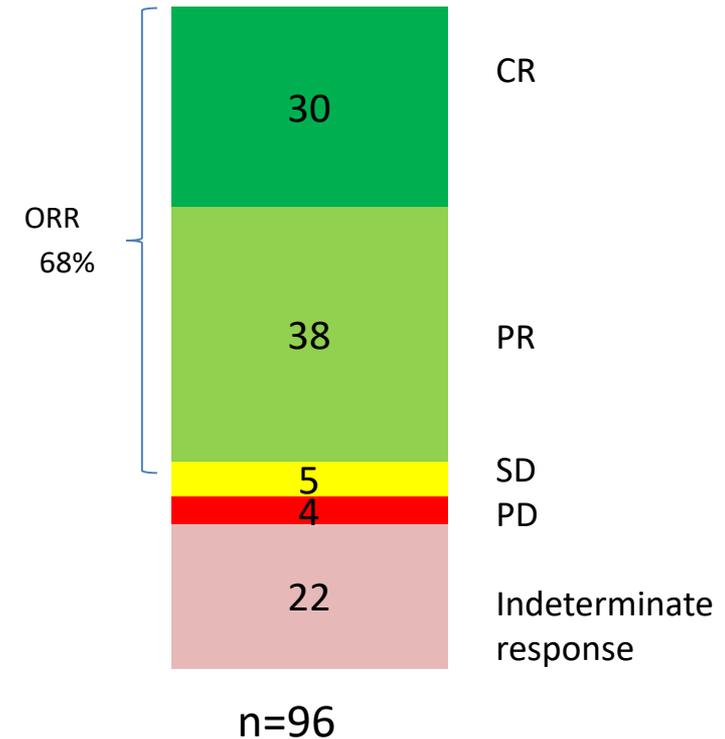


Опыт ПСПБГМУ с ниволумабом по сравнению с регистрационным исследованием

	CIC 725 N=100 (96 assessed response)	CheckMate 205B (n=80) A.Younes et al, Lancet 2016	
		Researchers	IRC
Лучший ответ	66 (68%)	58 (73%)	53 (66%)
Полный ответ	29 (30%)	22 (28%)	7 (9%)
Частичный ответ	37 (38%)	36 (45%)	46 (58%)
Стабилизация	5 (5%)	18 (23)	18 (23%)
Прогрессия	4 (4%)	3 (4%)	6 (8%)
Неопределенный ответ	21 (22%)	1 (1%)	3 (4%)
Живы	<u>99%</u>		

(CIC 725)

Лучший ответ

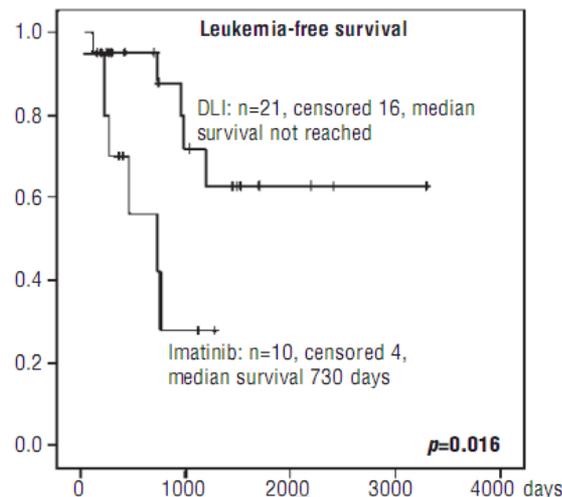
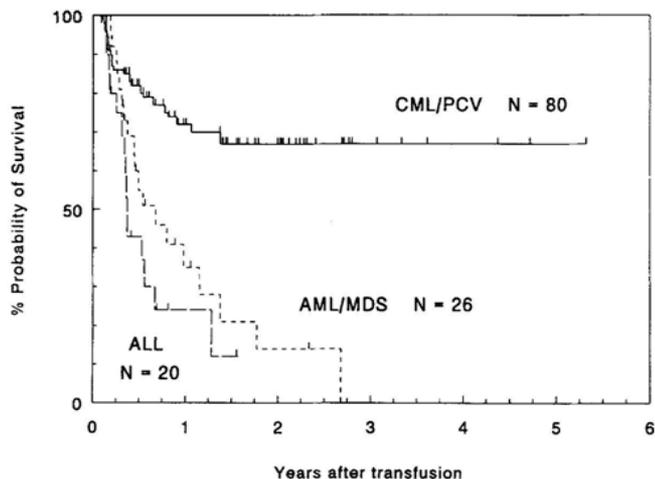


Медиана наблюдения 14,6 месяцев



1990 - Первое применение инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) с целью иммуноадоптивной терапии у пациентов с рецидивом ХМЛ после алло-ТГСК

Профессор Кольб Ханс-Иохим

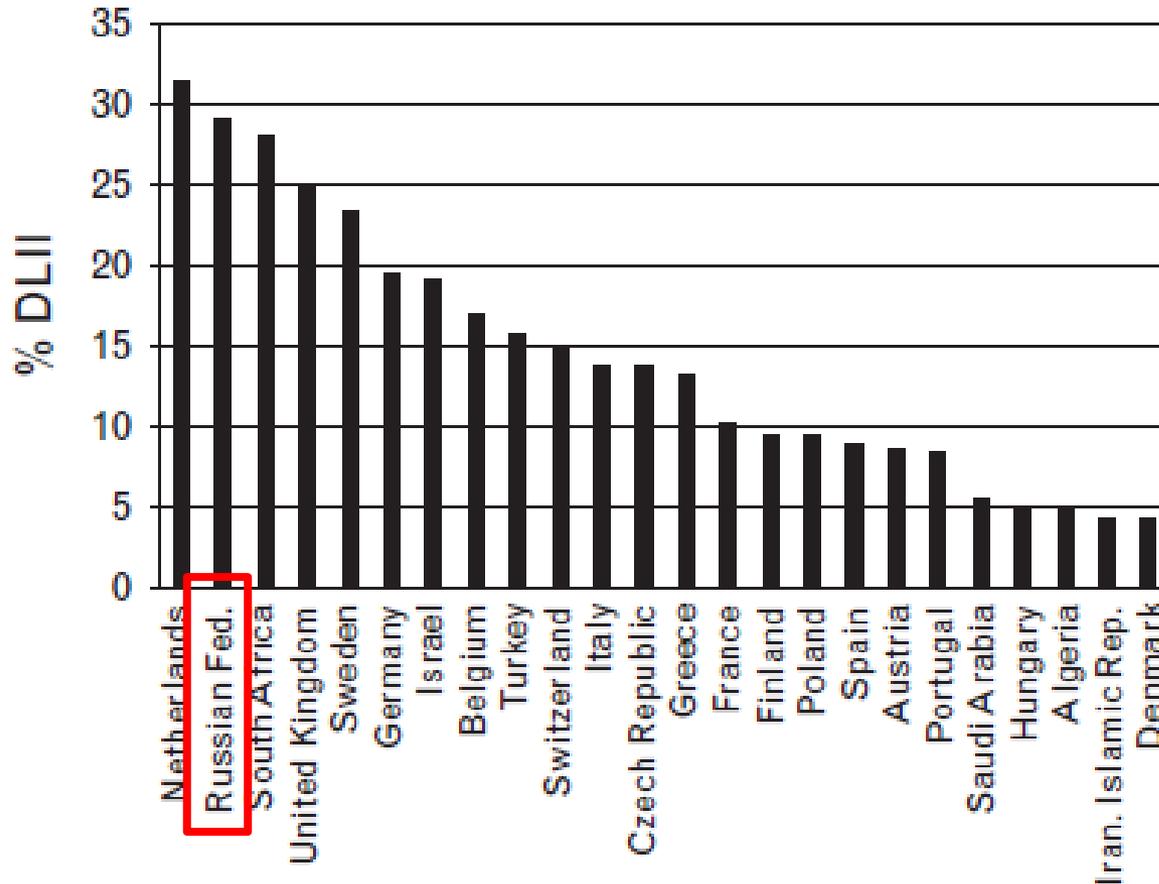


Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–2465.

Weisser M, Kolb HJ et al. *Haematologica*. 2006 May;91(5):663-6

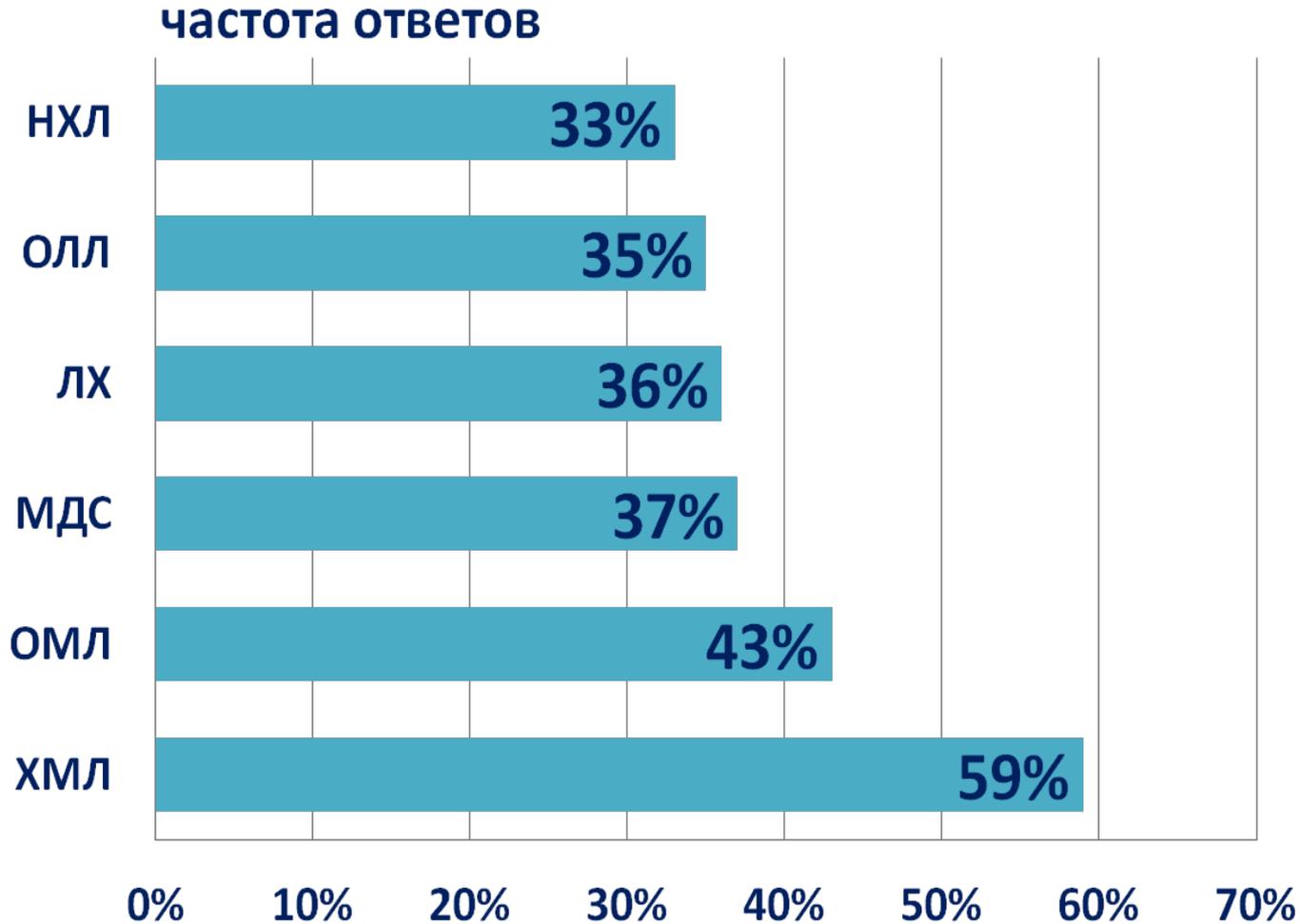
Доля пациентов, получивших ИДЛ в период 2007-2011 годов в странах, выполняющих более 100 алло-ТГСК в год (данные EBMT)

% of patients receiving DLI during the years 2007-2011
in countries performing > 100 allogeneic HSCT per year





Эффективность инфузии донорских лимфоцитов в зависимости от диагноза



Данные группы EBMT CIC 725



Иммунотерапия является одним
из наиболее перспективных методов
профилактики и терапии
злокачественных заболеваний



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова



Спасибо за внимание !

Благодарность СІС 725