



Клинический случай применения Венетоклакса как терапия спасения при рецидиве острого миелобластного лейкоза

Пациент Г., 38 лет

Основной: С92.0 Острый миелоидный лейкоз CD56+, 46, XY, inv(3) от 07.2020. перестройка MECOM гена от 07.2020 2 курса таргетной терапии по программе децитабин/азацитидин + венетоклакс, монотерапия венетоклакс. Частичный ответ. Аллогенная неродственная трансплантация ГСК от 06.10.2020. Первая полная клинико-гематологическая, цитогенетическая ремиссия от 1.11.2020. Ранний рецидив от 02.2021 г.

Осложнение: D70 Агранулоцитоз, GRADE4-3 ст. Тромбоцитопения, анемия.

Сопутствующие заболевания: U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован» от 02.2021г.

Дудина Г.А. .Кремнева Н.В., Мабудзаде Ч. ГБУЗ МКНЦ имени А.С.Логинова



Ощущение слабости, повышенной утомляемости с начала июня 2020 года, рвота, диарея в течение нескольких дней. При обследовании в поликлинике по месту жительства в гемограмме выявлены изменения:

Нв -66 г/л, эр-1.81 млн, тр- 101 тыс, лейкоциты- 20,3 тыс (лимфоциты 90%), СОЭ 80 мм/ч

Госпитализация в филиал ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в Крыму **30.06.2020г**, где проведена гемотрансфузионная терапия: переливание эритроцитарной взвеси 2 дозы. ОАК от **07.07.2020** - **Нв -75 г/л, эр-2.29 млн, тр-66 тыс, лей-27 тыс (бластные клетки -73%)**. Пациенту рекомендована консультация гематолога



11.07.2020г – госпитализация в МКНЦ им. А.С. Логинова

13.07.2020г стерильная пункция в МКНЦ им. А.С. Логинова: **бластные клетки - 76,6%**; гранулоцитарный и эритроидный ростки сужены, тип эритропоэза нормобластический. Заключение: пунктат недостаточно клеточный, много клеточных элементов в состоянии распада.

13.07.2020г иммунофенотипирование костного мозга от: исследуемая область бластов 87%; фенотип: MPO- cytCD79a- CD19- cyt CD3- CD117+ CD34+ CD38+ HLA DR+ CD33+ CD13- CD15- CD56+ CD123+ CD43+ CD45RA+ CD45+. Соответствует **острому недифференцированному лейкозу**.



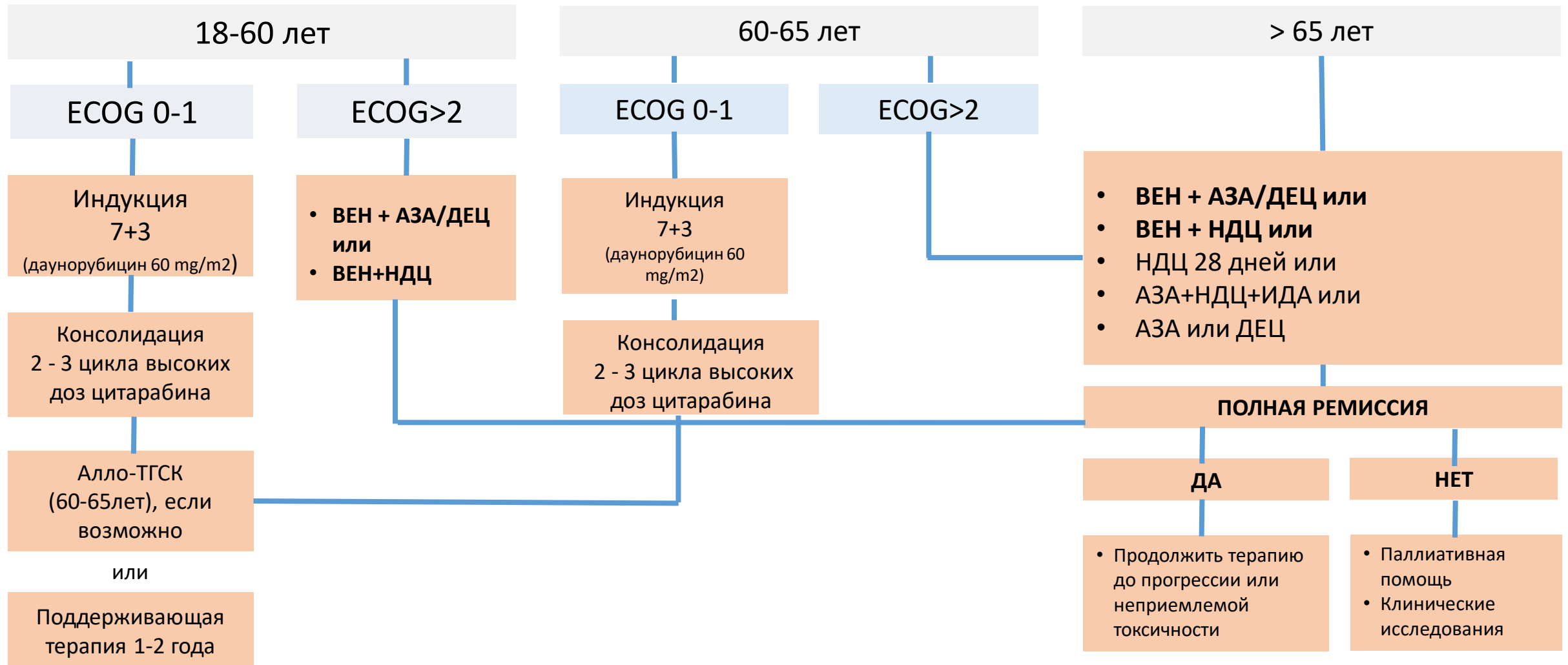
16.07.2020г повторная стерильная пункция в МКНЦ им. А.С.Логинова: **бласты 88,2%**

Имунофенотипическое исследование костного мозга от **16.07.2020г** в ФГБУ НМИЦ гематологии: CD45+ CD34+ CD117+ CD11c+ CD13+ CD33+ CD105+ CD56+ CD123low.

Заключение: **острый миелоидный лейкоз CD56+**

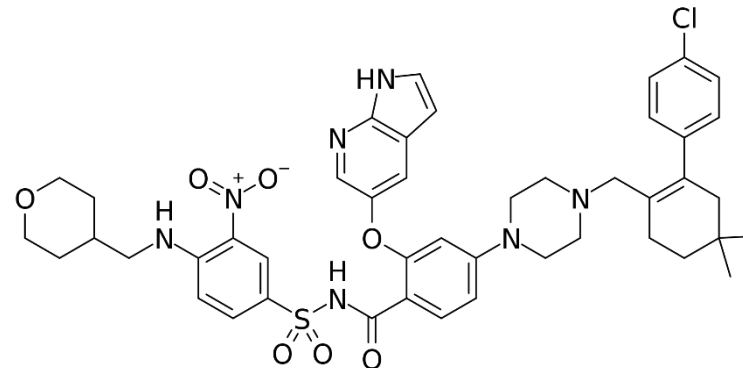
Диагноз: Острый миелоидный лейкоз (код МКБ С92.0) с коэкспрессией CD56+, 46,XY,inv(3)(q21q26.2), от 07.2020 г

ОМЛ: клинические рекомендации 2020 года



- У пациентов с ОМЛ с экспрессией *FLT-3* добавление к программе лечения препаратов *FLT3*-ингибиторов (ингибиторов протеинкиназы) – мидостаурина или сорафениба*
- Не рекомендуется проведение курса цитарабина в малых дозах пациентам с ОМЛ старше 60 лет из группы неблагоприятного прогноза (комплексный кариотип, -7, inv3 и т.д.)

ВЕНЕТОКЛАКС

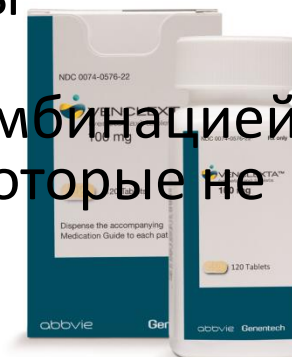


Селективный ингибитор антиапоптозного белка (BCL-2).

Венетоклакс связывается непосредственно с BCL-2 и запускает процесс запрограммированной смерти клеток.

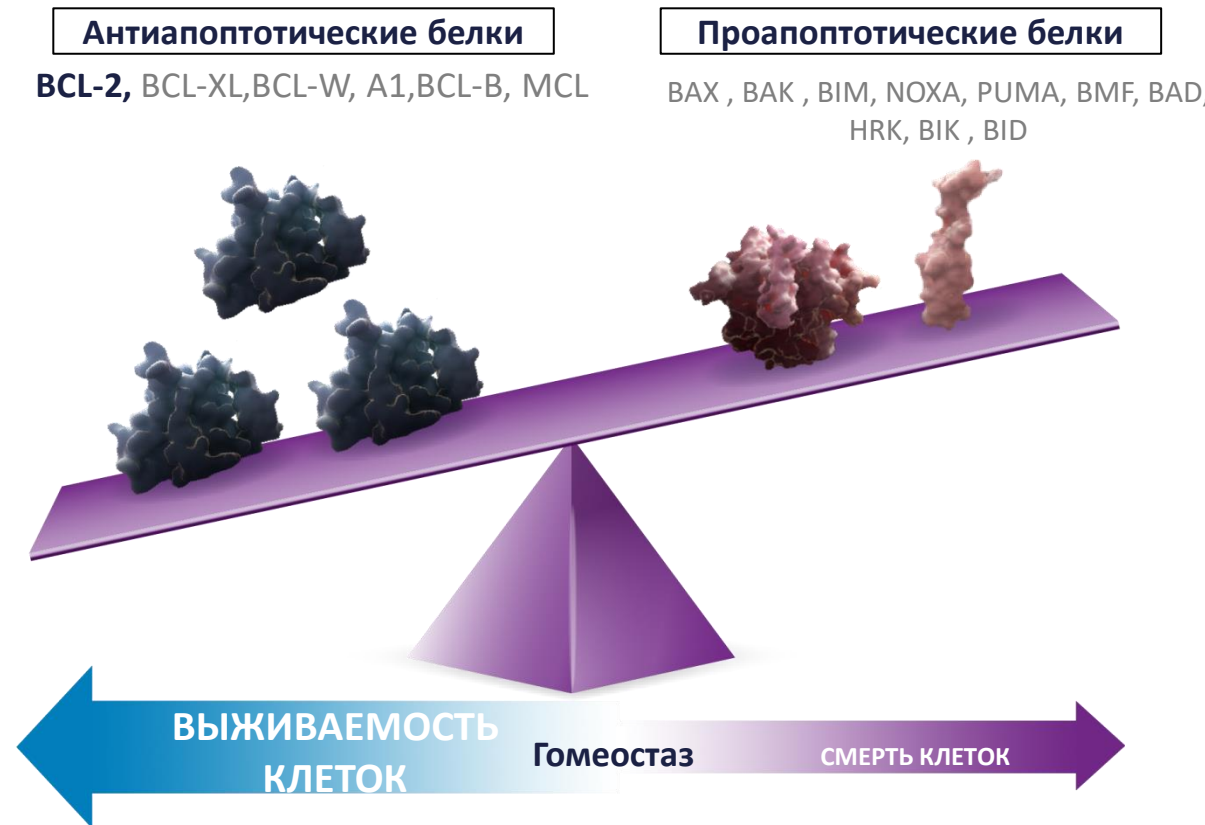
В ходе доклинических исследований и клинического применения было установлено, что венетоклакс оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки с повышенной экспрессией BCL-2 .

27 марта 2020 года в журнале Blood были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы VIALE-C по оценке эффективности терапии комбинацией Венклекста + НДЦ для пациентов с впервые установленным ОМЛ, которые не являются кандидатами для проведения стандартной индукционной химиотерапии



BCL-2 и опухоль

Увеличение экспрессии антиапоптотического белка BCL-2 — это один из путей ускользания злокачественных клеток от апоптоза, что вызывает развитие злокачественного опухолевого процесса.¹⁻³



1. Del Gaizo Moore V, et al. *J Clin Invest.* 2007;117(1):112-121.
2. Deng J, et al. *Cancer Cell.* 2007;12(2):171-185.
3. Certo M, et al. *Cancer Cell.* 2006;9(5):351-365.

Показания для применения венетоклакса в РФ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Венетоклакс в комбинации с азацитидином или децитабином или низкими дозами цитарабина показан для лечения пациентов, у которых впервые диагностирован ОМЛ, и которым **не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом.**

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

- Венетоклакс в комбинации с обинутузумабом показан для лечения взрослых пациентов с ранее не леченным ХЛЛ **(1 год терапии).**
- Венетоклакс в комбинации с ритуксимабом показан для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, по крайней мере, с одной предшествующей линией терапии **(2 года терапии).**
- Венетоклакс показан в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ с 17p-делецией или TP53-мутацией у взрослых пациентов, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или не показало ожидаемого результата.
- Венетоклакс показан в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ без 17p-делеции или TP53-мутации у взрослых пациентов, не ответивших на химиоиммунотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

Исследования венетоклакса при ОМЛ

VIALE A (венетоклакс + азацитидин)

VIALE C (венетоклакс + НДС)

Дизайн исследования

VIALE A

Пациенты с ВВ ОМЛ
N=433

Рандомизация
2:1

Венетоклакс: 400 мг РО, ежедневно, дни 1–28
+ АЗА: 75 mg/m² ПК или ВВ ежедневно, дни 1–7
N=286

Плацебо: РО, ежедневно, дни 1–28
+ АЗА: 75 mg/m² ПК или ВВ ежедневно, дни 1–7
N=145

До прогрессии
или неприемлемой
токсичности



Crossover для
пациентов из группы
Плацебо + АЗА в
рукав ВЕН + АЗА
не допускался

Первичные конечные точки:

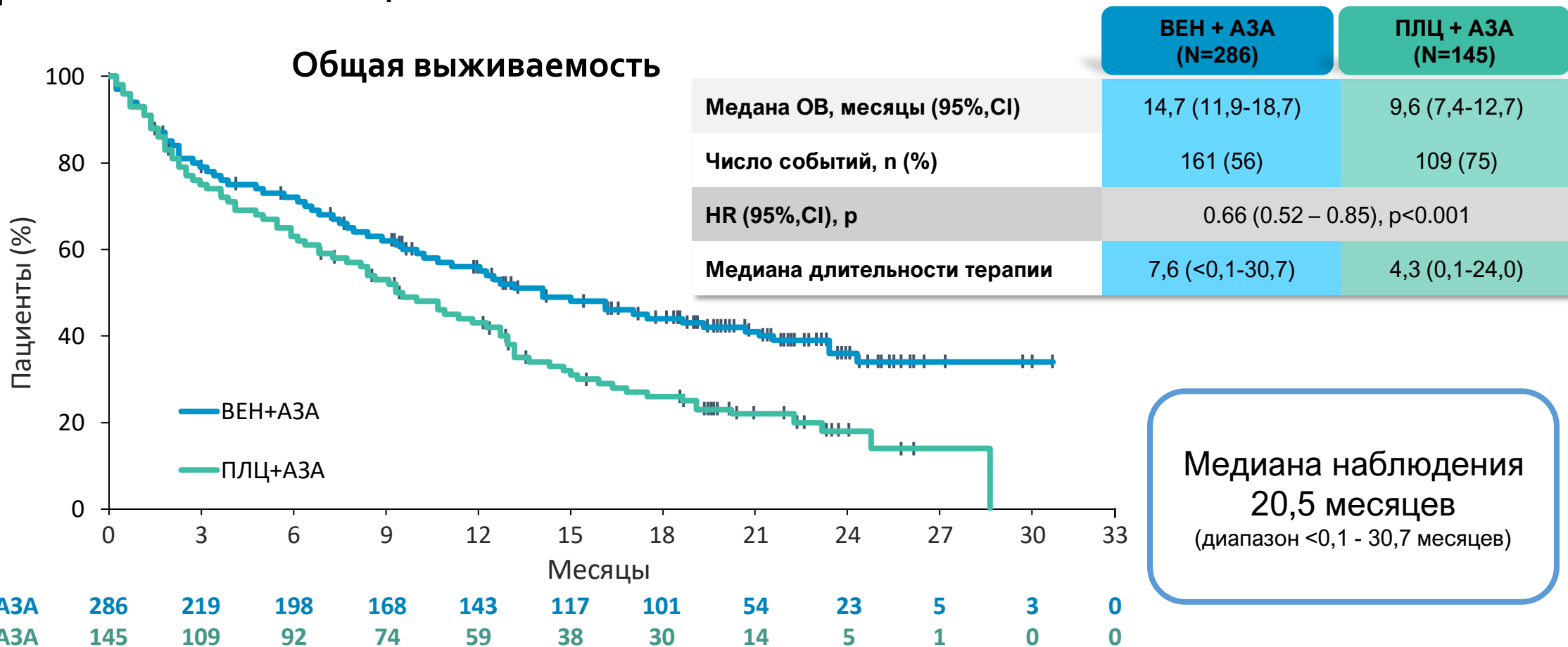
- Общая выживаемость

Вторичные конечные точки:

- Частота ПР, ПР+ ПРч, ПР+ПРн
- Доля пациентов с ПР/ПРн, ПР/ПРч до начала 2 цикла терапии
- Бессобытийная выживаемость
- Оценка трансфузионной независимости
- Минимальная остаточная болезнь
- Частота ответов и ОВ в зависимости от мутационного и цитогенетического статуса
- Качество жизни

ВВ – впервые выявленный, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, РО – per os, АЗА - азацитидин, ВВ – внутривенно, ПК – подкожно, ВЕН – венетоклакс, ПР – полная ремиссия, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПРч – полная ремиссия с частичным восстановлением костного мозга, ОВ – общая выживаемость

Эффективность: общая выживаемость

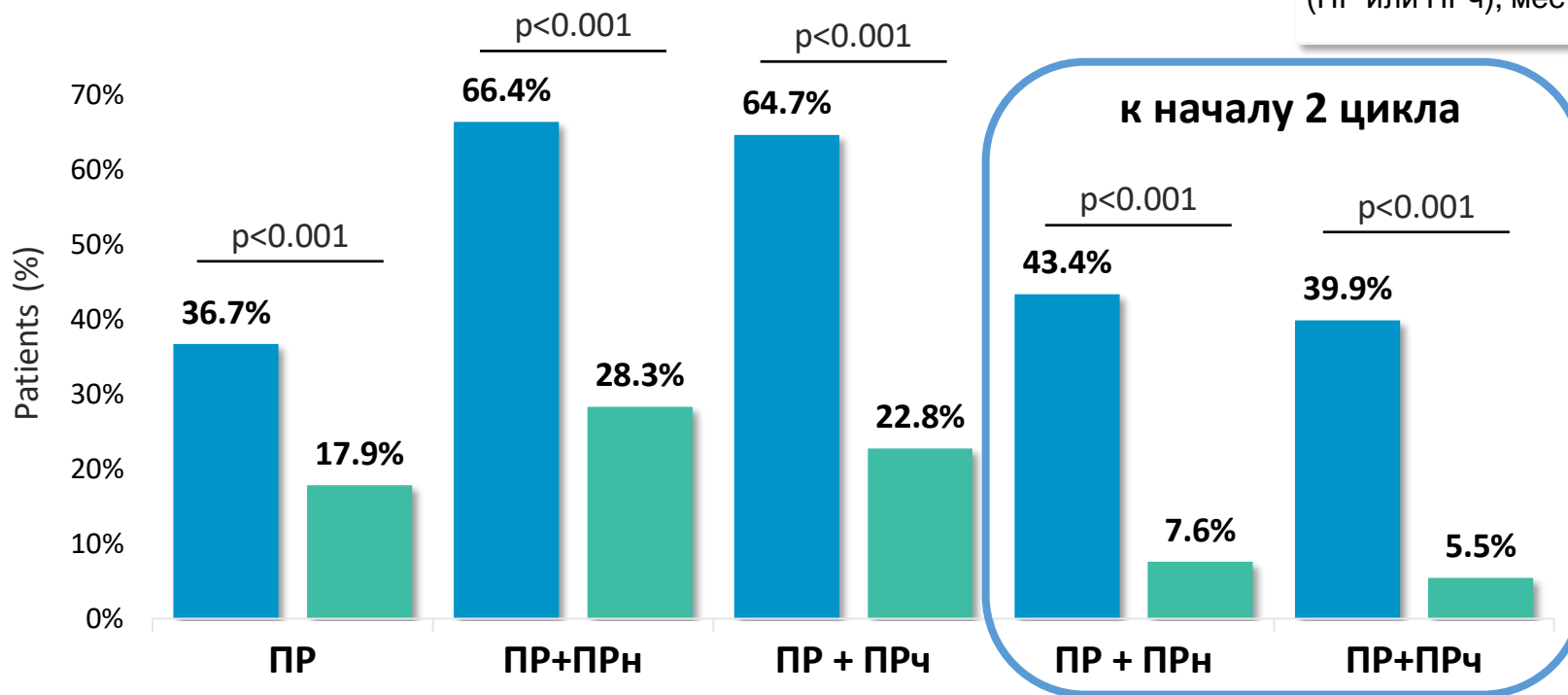


Общая выживаемость в группе пациентов, получавших терапию ВЕН + АЗА, достоверно выше в сравнении с группой ПЛЦ + АЗА
Комбинация ВЕН + АЗА снижает риск прогрессии или смерти на 34%

Эффективность: частота ответа

■ ВЕН + АЗА ■ ПЛЦ + АЗА

Частота ответа



	ВЕН + АЗА (N=286)	ПЛЦ + АЗА (N=145)
Время до первого ответа (ПР или ПРн), мес	1.3 (0.6-9.9)	2.8 (0.8-13.2)
Время до первого ответа (ПР или ПРч), мес	1.0 (0.6-14.3)	2.6 (0.8-13.2)

Определение ПР и ПРн

	АЧН		ТР
ПР	>1000 в мкл	и	>100 000 в мкл
ПРн	>1000 в мкл	или	>100 000 в мкл
ПРч	> 500 в мкл	и	> 50 000 в мкл

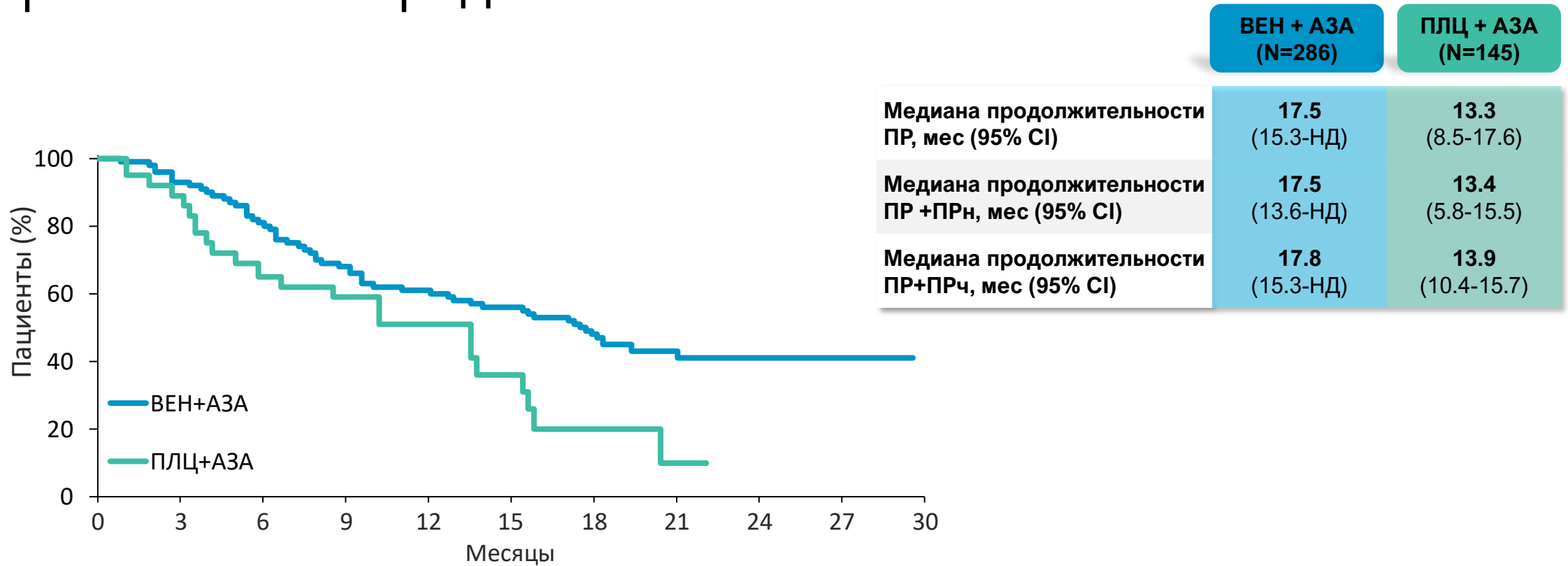
Частота ответа достоверно чаще регистрировалась в группе пациентов, получавших ВЕН + АЗА

ВЕН – венетоклакс, АЗА – азацитидин, ПЛЦ – плацебо, мес. – месяцы, НД – не достигнута, ПР – полная ремиссия, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПРч – полная ремиссия с частичным восстановлением, мкл – микролитр, АЧН – абсолютное число нейтрофилов, ТР - тромбоциты

DiNardo CD, et al. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29.

DiNardo CD, et al. Oral LB2601. 25th EHA Congress. June 11-21, 2020.

Эффективность: продолжительность ответа

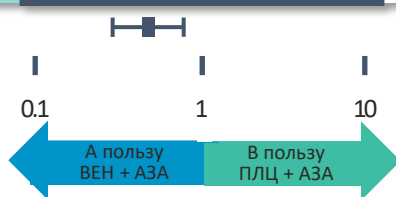


ВЕН + А3А	190	161	133	101	85	72	44	23	4	2	0
ПЛЦ + А3А	41	31	20	17	11	7	3	1	0	0	0

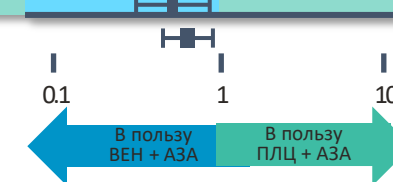
ВЕН – венетоклак, А3А – азацитидин, ПЛЦ – плацебо, мес. – месяцы, НД – не достигнута, ПР – полная ремиссия, ПРН – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПРч – полная ремиссия с частичным восстановлением

Эффективность: анализ подгрупп

События	ВЕН + АЗА n/N (%)	ПЛЦ + АЗА n/N (%)	HR (95% CI) [†] ВЕН + АЗА vs ПЛЦ + АЗА
Все подгруппы	161/286 (56.3)	109/145 (75.2)	0.64 (0.50, 0.82)
Пол			
Женщины	61/114 (53.5)	41/58 (70.7)	0.68 (0.46, 1.02)
Мужчины	100/172 (58.1)	68/87 (78.2)	0.62 (0.46, 0.85)
Возраст (годы)			
<75	66/112 (58.9)	36/58 (62.1)	0.89 (0.59, 1.33)
≥75	95/174 (54.6)	73/87 (83.9)	0.54 (0.39, 0.73)
Регионы			
США	27/50 (54.0)	21/24 (87.5)	0.47 (0.26, 0.83)
Европа	70/116 (60.3)	46/59 (78.0)	0.67 (0.46, 0.97)
Китая	9/24 (37.5)	5/13 (38.5)	1.05 (0.35, 3.13)
Япония	10/24 (41.7)	9/13 (69.2)	0.52 (0.20, 1.33)
Другой мир	45/72 (62.5)	28/36 (77.8)	0.73 (0.45, 1.17)
ECOG статус			
Степень <2	89/157 (56.7)	65/81 (80.2)	0.61 (0.44, 0.84)
Степень ≥2	72/129 (55.8)	44/64 (68.8)	0.70 (0.48, 1.03)
Тип ОМЛ			
De novo	120/214 (56.1)	80/110 (72.7)	0.67 (0.51, 0.90)
Вторичный	41/72 (56.9)	29/35 (82.9)	0.56 (0.35, 0.91)

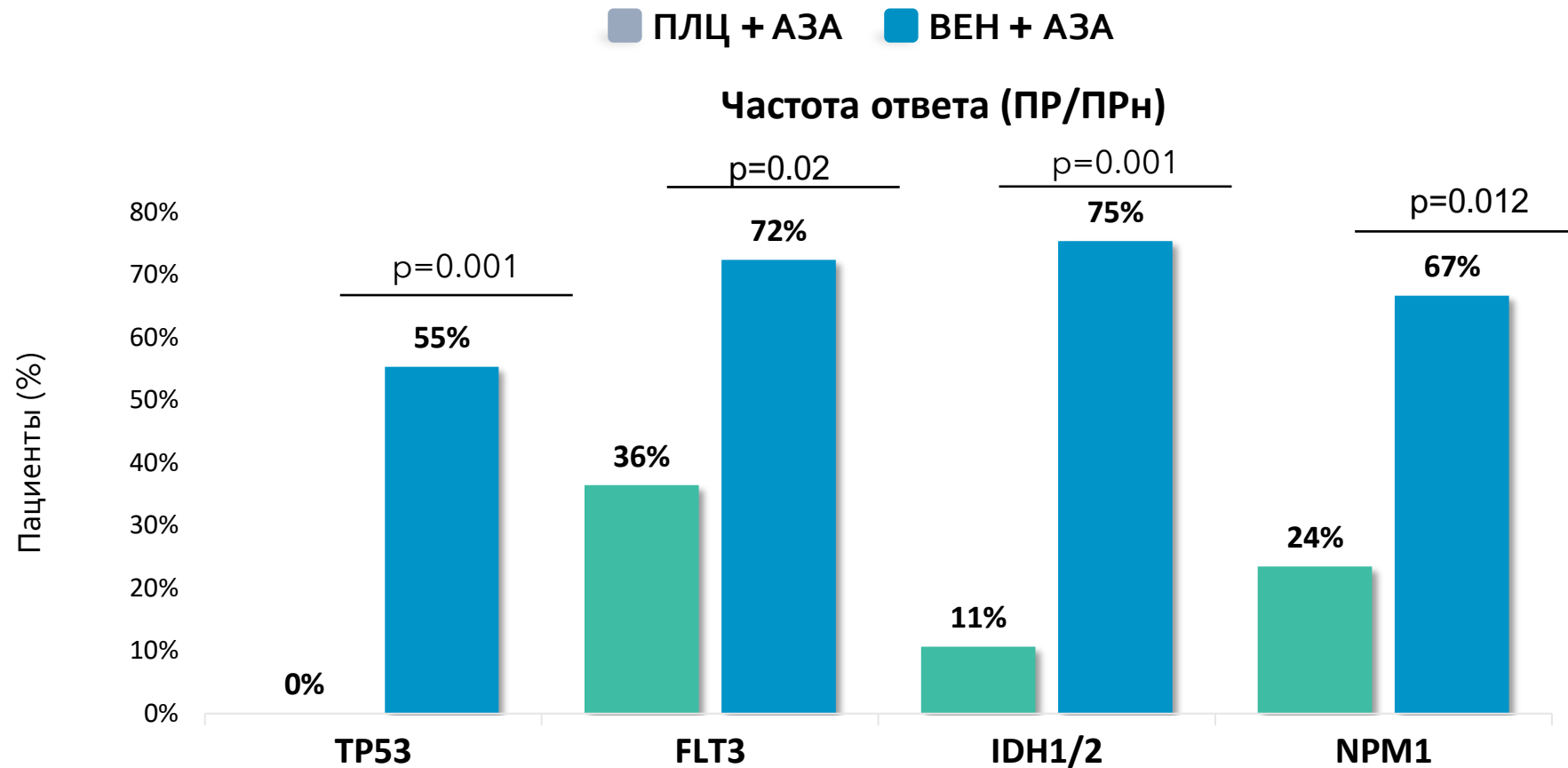


События	ВЕН + АЗА n/N (%)	ПЛЦ + АЗА n/N (%)	HR (95% CI) [†] ВЕН + АЗА vs ПЛЦ + АЗА
Все подгруппы	161/286 (56.3)	109/145 (75.2)	0.64 (0.50, 0.82)
Цитоген-ий риск			
Промежуточный	84/182 (46.2)	62/89 (69.7)	0.57 (0.41, 0.79)
Неблагоприятный	77/104 (74.0)	47/56 (83.9)	0.78 (0.54, 1.12)
Молек. статус			
FLT3	19/29 (65.5)	19/22 (86.4)	0.66 (0.35, 1.26)
IDH1	15/23 (65.2)	11/11 (100.0)	0.28 (0.12, 0.65)
IDH2	15/40 (37.5)	14/18 (77.8)	0.34 (0.16, 0.71)
IDH1/2	29/61 (47.5)	24/28 (85.7)	0.34 (0.20, 0.60)
TP53	34/38 (89.5)	13/14 (92.9)	0.76 (0.40, 1.45)
NPM1	16/27 (59.3)	14/17 (82.4)	0.73 (0.36, 1.51)
ОМЛ-МД			
Да	56/92 (60.9)	38/49 (77.6)	0.73 (0.48, 1.11)
Нет	105/194 (54.1)	71/96 (74.0)	0.62 (0.46, 0.83)
Бласты в КМ			
<30%*	46/85 (54.1)	28/41 (68.3)	0.72 (0.45, 1.15)
30 - <50%	36/61 (59.0)	26/33 (78.8)	0.57 (0.34, 0.95)
≥50%	79/140 (56.4)	55/71 (77.5)	0.63 (0.45, 0.89)



*Уровень бластов между 20% и <30%. †HR для смерти оценивался с использованием нестратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, АЗА – азацитидин, ВЕН – венетоклакс, ПЛЦ – плацебо, КМ – костный мозг, МДС – миелодиспластический синдром, МД – миелодисплазия, CI – доверительный интервал, ECOG – Восточно-Европейская онкологическая группа, HR – отношение риска события

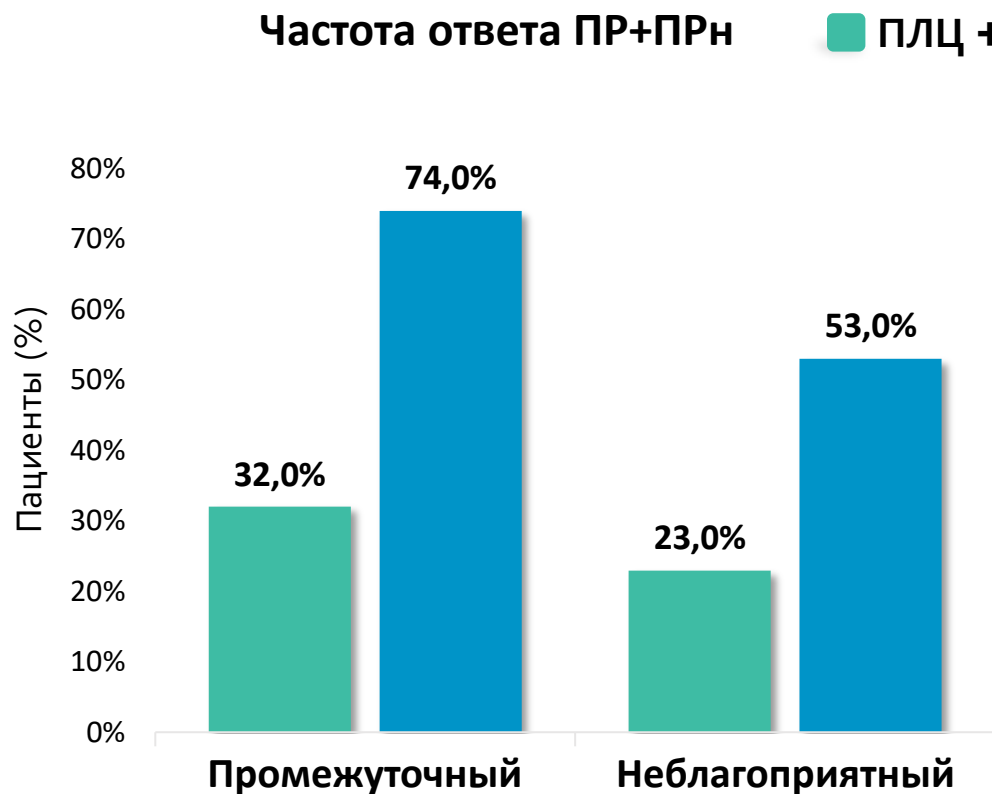
Эффективность: анализ подгрупп (молекулярный статус)



Во всех молекулярных подгруппах пациенты, получавшие ВЕН + АЗА имели статистически значимо лучшую частоту достижения ответов.

ВЕН – венетоклак, АЗА – азацитидин, ПЛЦ – плацебо, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПР – полная ремиссия

Эффективность: анализ подгрупп (цитогенетический риск)



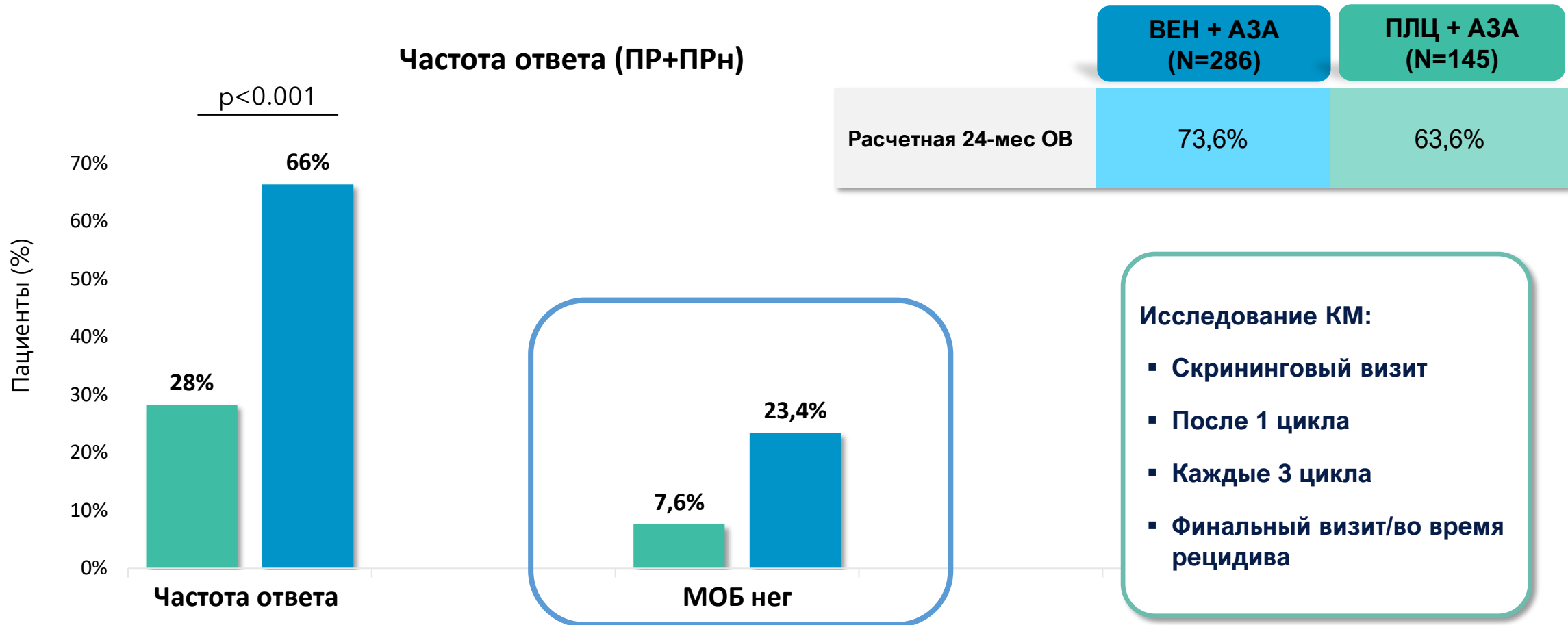
Общая выживаемость

	N	Медиана ОВ, мес (95% CI)	HR (95% CI)
Цитогенетический риск			
	Промежуточный	20,8 (16,4-НД)	0.57 (0.41-0.79)
Неблагоприятный	12,4 (9,1-15,8)		
	7.6 (5,3-9,9)	6.0 (3,6-10,7)	0.78 (0.54-1.1)

Пациенты с промежуточным и неблагоприятным цитогенетическим риском в группе ВЕН + АЗА имели более высокие показатели частоты достижения ПР+ПРн. В группе пациентов промежуточного цитогенетического риска, получавших ВЕН + АЗА, наблюдалась тенденция к увеличению медианы ОВ.

ВЕН – венетоклакс, АЗА – азациитидин, ПЛЦ – плацебо, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПР – полная ремиссия, НД – не достигнута, ОВ – общая выживаемость

Эффективность: МОБ негативная ремиссия



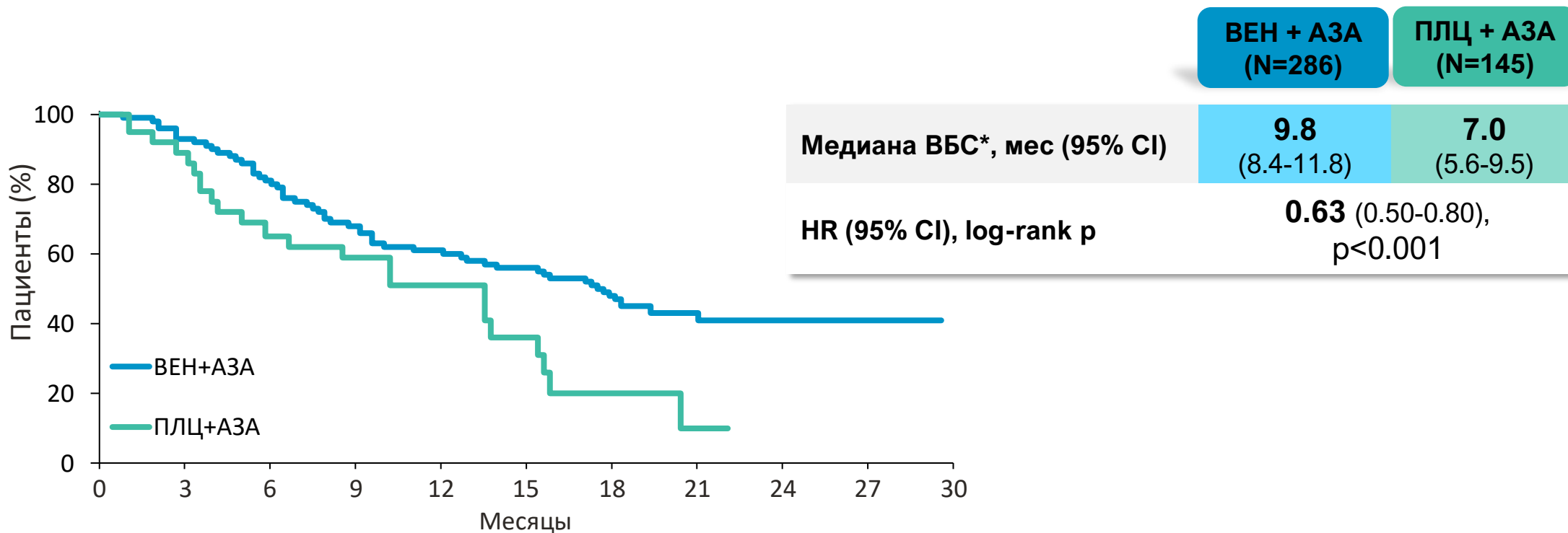
МОБ негативность – обнаружение 1 лейкозной клетки менее 10^{-3}

VEN – венетоклас, АЗА – азацитидин, ПЛЦ – плацебо, мес. – месяцы, МОБ – минимальная остаточная болезнь, ПР – полная ремиссия, ПРН – полная ремиссия с неполным восстановлением, ОВ – общая выживаемость

DiNardo CD, et al. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29.

DiNardo CD, et al. Oral LB2601. 25th EHA Congress. June 11-21, 2020.

Эффективность: бессобытийная выживаемость



VEN + A3A	190	161	133	101	85	72	44	23	4	2	0
ПЛЦ + A3A	41	31	20	17	11	7	3	1	0	0	0

Более высокие показатели ремиссии в руке VEN + A3A сопровождались статистически значимой более длительной медианой бессобытийной выживаемости

Дизайн исследования: лекарственное взаимодействие

Сильные CYP3A4 ингибиторы

- Posaconazole
- Voriconazole
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Clarithromycin
- Ritonavir
- Darunavir
- Atazanavir

	ВЕН Ramp-Up	ВЕН Исследовательская доза
Сильные индукторы CYP3A	Исключено	Исключено
Умеренные индукторы CYP3A	Исключено	Осторожно
Сильные ингибиторы CYP3*	Осторожно Редукция дозы ≥ 8 раз	
Умеренные ингибиторы CYP3A*	Осторожно Редукция дозы ≥ 2 раз	
Ингибиторы P-gp	Осторожно Редукция дозы ≥ 2 раз	

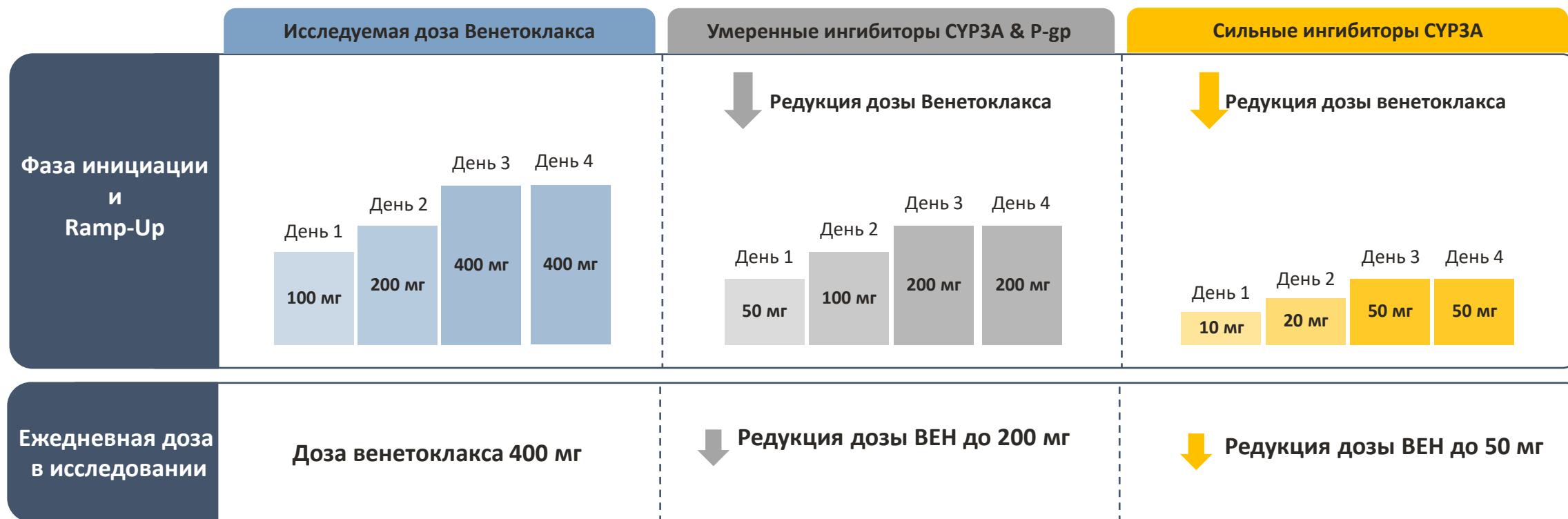
Умеренные ингибиторы CYP3A4

- Aprepitant
- Cimetidine
- Ciprofloxacin
- Erythromycin
- Cyclosporine
- Fluconazole
- Isavuconazole
- Verapamil
- Diltiazem

Ингибиторы P-gp

- Amiodarone
- Quinidine

При сочетанной терапии необходимо учитывать аспект межлекарственного взаимодействия



После отмены умеренных или сильных ингибиторов, следует воздержаться от увеличения дозы ВЕН до прежней в течение 2-3 дней. Повторное наращивание дозы не требуется.

Выбор тактики лечения

Онкоконсилиум от 17.07.2021: учитывая данные цитологического, иммунофенотипического, цитогенетического исследования костного мозга, определяющие высокую вероятность формирования первичной резистентности опухолевого процесса : проводить курс химиотерапии по программе **венетоклакс+децитабин** с 17.07.2020г: венетоклакс **100 мг** внутрь в 1 день, **200 мг** внутрь 2 день, **400 мг** внутрь в 3 день, с 4 дня терапии - венетоклакс **400 мг** внутрь + **децитабин** **20 мг/м² (38,2мг)** в/в кап - 5 дней, на фоне сопроводительной и гемотрансфузионной терапии эр.взвесью, тромбоконцентратом



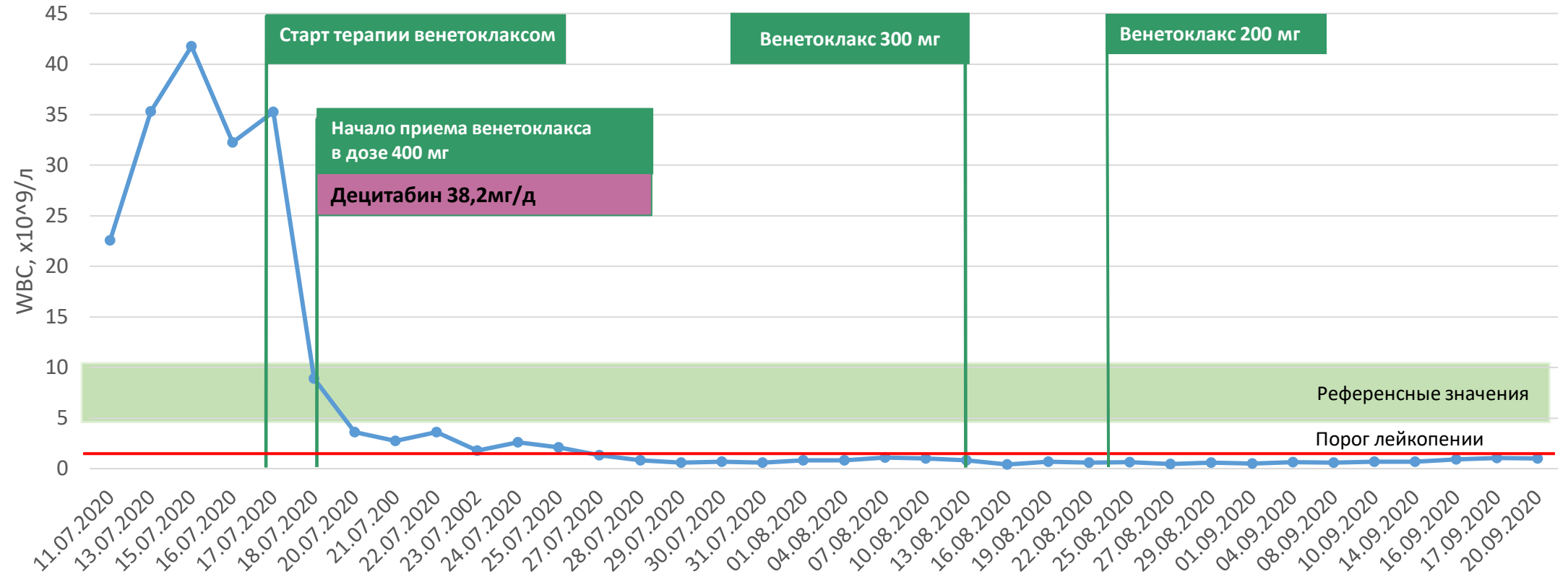
На фоне терапии **венетоклаксом** в дозе **400 мг** с **22.07.2020** г у пациента появились жалобы на онемение и парестезии в верхних конечностях, боли за грудиной, в коагулограмме увеличение уровня D-димера в 3 раза, при отсутствии изменений ЭКГ,ЭХОКГ - в связи с чем доза снижена до **200 мг/сут.**

С **09.08.2020** года по **14.08.2020** года пациент получал **400 мг**, вновь возвращение болевого синдрома, коронарного типа, сжимающего характера увеличения уровня D-димера.

С **14.08.** по **20.08.2020г** – **300 мг.**

С **26.08.2020г** по **20.09.2020** **венетоклакс 200 мг**

ДИНАМИКА ЛЕЙКОЦИТОВ



Лекарственное взаимодействие

CYP3A4 ингибиторы*	
Умеренные ингибиторы Азолы: флюконазол , изавуконазол Ингибиторы протеасом: ампренавир, атазанавир, дарунавир/ритонавир Блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем, верапамил Другие: апрепитант, ципрофлоксацин, эритромицин	Редукция дозы венетоклакса на 50 %
Сильные ингибиторы CYP3A4: Азолы: посаконазол, вориконазол Ингибиторы протеасом: индинавир, лопинавир/ритонавир, телепревир Другие: кларитромицин, кониваптан, телитромицин	Редукция дозы венетоклакса на 75%
CYP3A4 индукторы*	
Умеренные CYP3A4 индукторы: Бозентан, уфавиренц, этравирин, модафинил, нафциллин	Рассмотреть возможность перехода на альтернативные препараты
Сильные CYP3A4 индукторы: Авасимиб, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампин, зверобой	

* - полный список указан на странице FDA



12.08.2020 стерильная пункция в МКНЦ им.А.С.Логинова: **бластные клетки 16%**

С **26.08.2020г** начат 2 курс химиотерапии по программе **венетоклакс** 200 мг внутрь (учитывая сохранение нейтропении GRADE4).

01.09.2020 стерильная пункция в МКНЦ им.А.С.Логинова: **бластные клетки 14%**

Результаты типирования в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»



ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России

117198, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
+7(495)287-65-70, Email: molecular.biology@fccho-moscow.ru

Лаборатория молекулярной биологии

ФИО пациента: ГОРБУНОВ СЕРГЕЙ АНДРЕЕВИЧ, ID 192081

Дата рождения: 17.06.1982 Пол: муж. Внутренний номер:

Отделение консультативное

Источник финансирования: Платные услуги

Дата взятия биоматериала: 13.08.2020

Вид биоматериала: Венозная кровь

Диагноз: ND

Метод исследования: Секвенирование на платформе MiSeq Illumina

Результат определения HLA типирования

№2061653100

Локус HLA-	Результат
A*	26:01 30:01
B*	13:02 38:01
C*	06:02 12:03
DQB1*	02:02 06:03
DRB1*	07:01 13:01



ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России

117198, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
+7(495)287-65-70, Email: molecular.biology@fccho-moscow.ru

Лаборатория молекулярной биологии

ФИО пациента: АБИБУЛАЕВА ИРИНА АНДРЕЕВНА, ID 194365

Дата рождения: 15.10.1986 Пол: жен. Внутренний номер:

СЕСТРА Горбунова Сергея Андреевича

Отделение консультативное

Источник финансирования: Платные услуги

Дата взятия биоматериала: 13.08.2020

Вид биоматериала: Венозная кровь

Диагноз: ND

Метод исследования: SSO на платформе Luminex

Результат определения HLA типирования

№2061655000

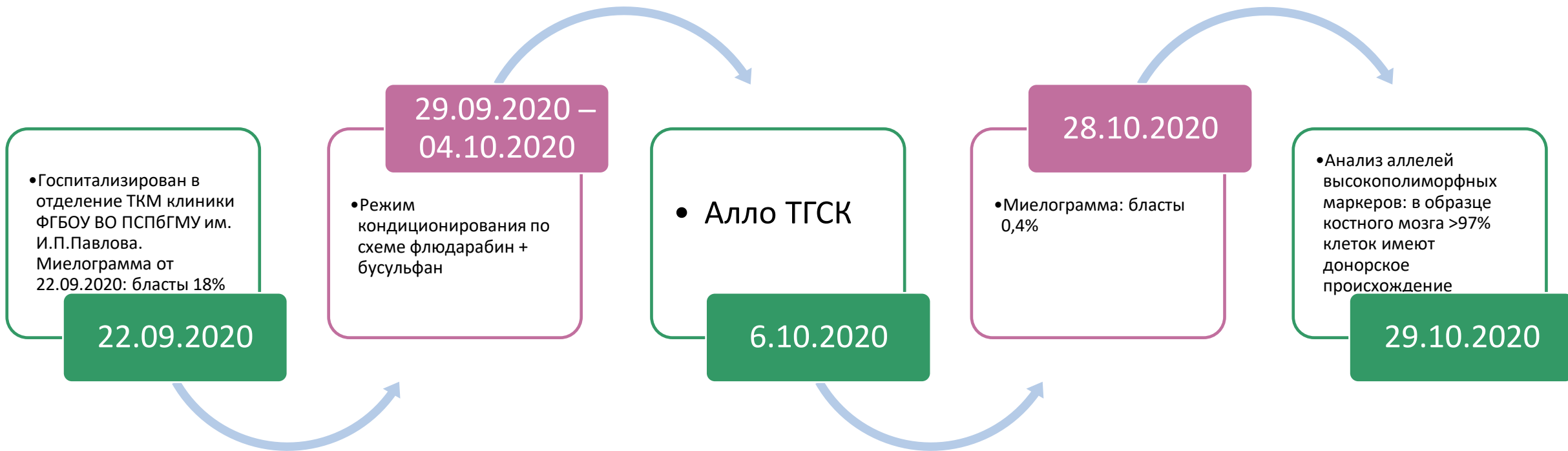
Локус HLA-	Результат
A*	30:XX 33:XX
B*	13:XX 14:XX



Проведено HLA типирование: в семье HLA-совместимый донор не найден (сестра – гаплоидентична по генам HLA I (A и B) – результат типирования лаборатории молекулярной биологии «НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева» г.Москва).

В российском регистре найдено 12 доноров, 10 из которых отказались от дальнейшего фенотипирования. При исследовании первого же из давших согласие была обнаружена полная совместимость и произведен забор клеток.

20.09.2020 выписан из МКНЦ



Продолжение лечения

С 19.11.20 по 16.12.20 находился в ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П.Павлова» МЗРФ, где проводилась терапия **такролимусом** 1,5 мг/сутки. Сохранялась гемотрансфузионная потребность в переливаниях эритроцитарной взвеси до 12.2020 г.. Терапия такролимусом продолжена амбулаторно, рекомендован прием венетоклакса в дозировке 100 мг/сутки

Динамика гематологических показателей

	24.11	27.11	1.12	8.12	15.12	13.01	27.01	09.02	15.02	16.02	24.02	01.03
RBC	2,3	2,2	2,4	2,5	2,4	3,36	3,52	3,26	3,0	3,12	2,99	3,36
WBC	3,9	3,51	4,24	4,39	4,65	6,2	5,0	20,1	42,64	54,21	1,51	1,86
PLT	35	30	47	52	66	102	138	17	90	90	80	37
Бластные клетки									78%	82%	14%	7%

Двусторонняя полисегментарная пневмония вследствие инфицирования SARS-Cov-2. КТ-2

Миелограмма: миелобласты 90%

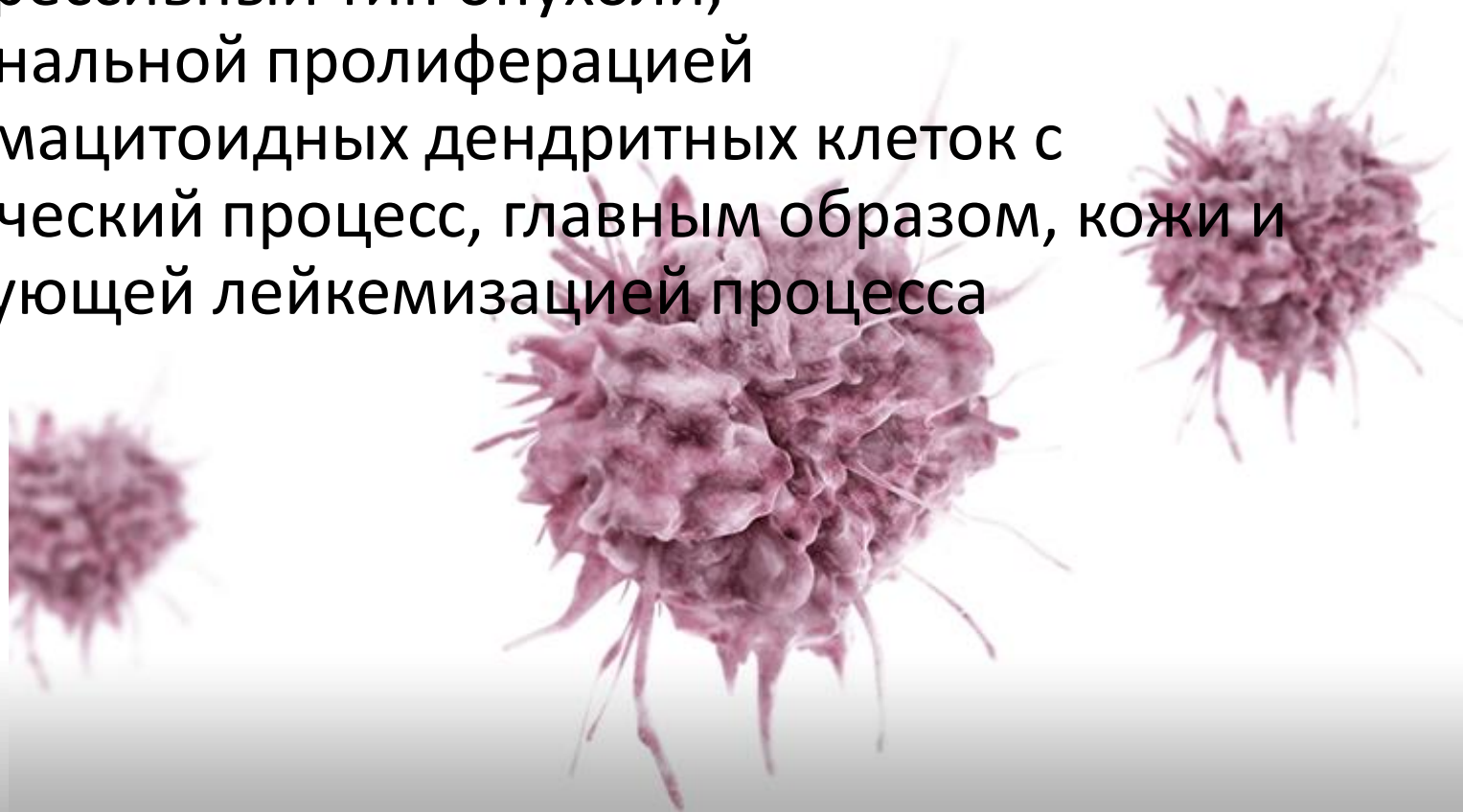
В настоящее время пациент находится на терапии **венетоклаксом** в дозировке 200 мг+ проведен 1 курс азацитидина **75** мг/м².

Достигнут клинико-гематологический частичный ответ.

Бластная плазмацитоидная дендритно-клеточная неоплазия (БПДКН),

или опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритических клеток (ОБПДК)

– редкий, клинически агрессивный тип опухоли, характеризующийся клональной пролиферацией предшественников плазмацитоидных дендритных клеток с вовлечением в патологический процесс, главным образом, кожи и костного мозга с последующей лейкемизацией процесса (ВОЗ, 2017)



Этиология неизвестна

10-20% случаев БПДКО
ассоциированы с ХММЛ, МДС или
ОМЛ

В соответствии с разрозненными
данными в Европе и США частота
ОБПДК в структуре гемопозитических
новообразований среди всех
возрастных групп пациентов
составляет 0,44%.

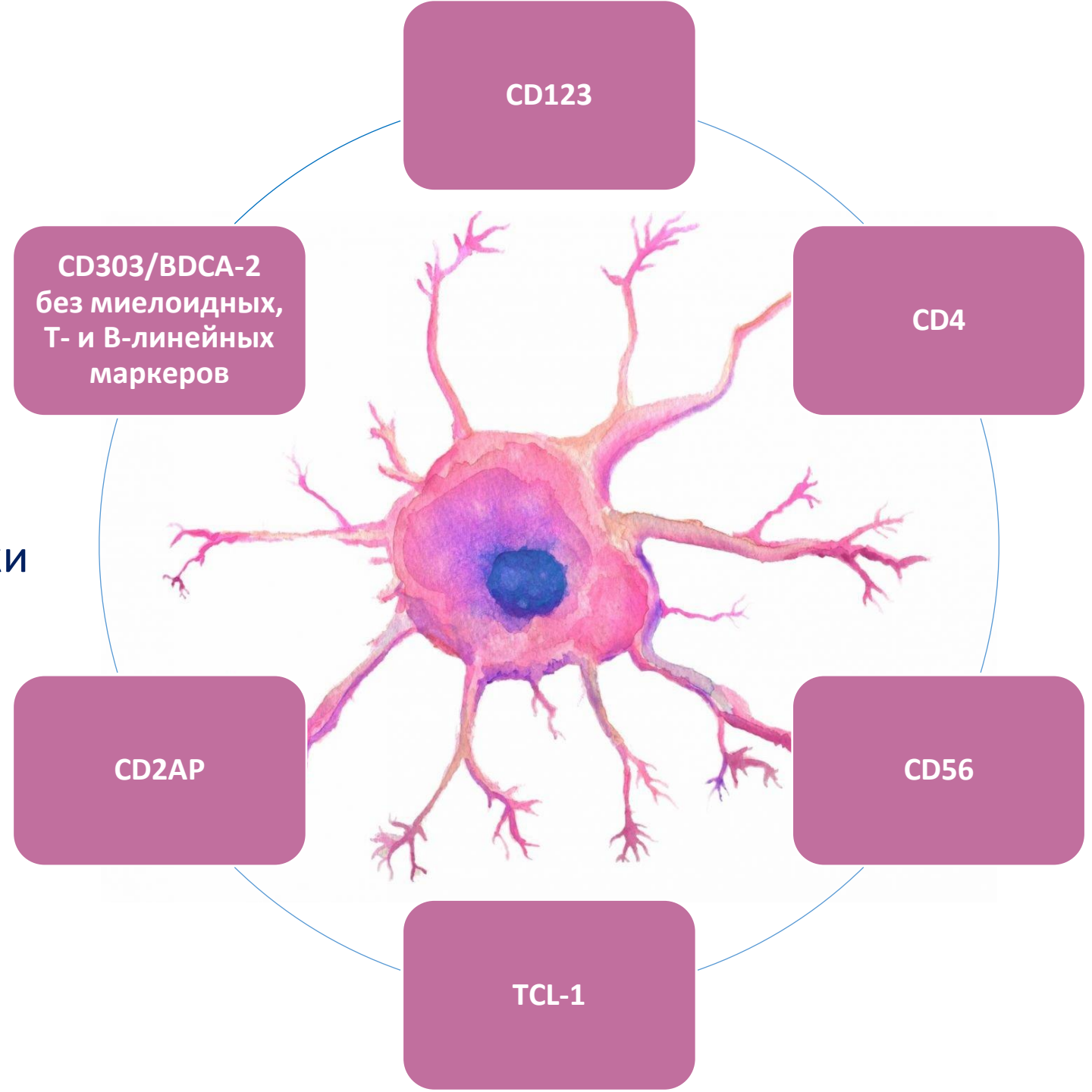
Средний возраст заболевших
варьирует от 60 до 70 лет.
Соотношение мужчин к женщинам 3:1

Клинические проявления
разнообразны. Характерны
поражения кожи (макулы, узелки или
сливные инфильтраты с фиолетовым
цветом центра), цитопения, бластоз в
периферической крови,
лимфоаденопатия и поражение ЦНС

Крайне неблагоприятный прогноз –
медиана общей выживаемости 8-12
мес. на фоне химиотерапии

Диагностика

Наличие маркеров (не менее четырех) требуется для постановки диагноза **ОБПДК**



Терапия

Оптимальная терапия не разработана

Некоторую эффективность демонстрируют схемы лечения ОМЛ (7+3), ОЛЛ (HyperCVAD)

В связи с экспрессией BCL2 биологически оправдано назначение ингибитора BCL2 – препарата **венетоклак**, который позволяет получить частичный/полный противоопухолевый ответ. Сообщается об эффективности бортезомиба и леналидомида в лечении ОБПДК

Разработана таргетная терапия –анти-CD123 – таграксофусп «Элзонрис»

National Comprehensive Cancer Network

Grushchak S., Joy C., Gray A., Opel D., Speiser J., Reserva J., et al. Novel treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017 Dec; 96 (51): e9452.

DOI: 10.1097/MD.00000000000009452

Montero J., Stephansky J., Cai T., Griffin G.K., Cabal-Hierro L., Togami K., et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discov* 2017

Feb; 7 (2): 156–64. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0999. Epub 2016 Dec 16.

Клинический случай

Пациент А.

Основной C85.9 Опухоль из плазмцитоподобных дендритных бластных клеток, с поражением кожных покровов, шейных, надключичных, подмышечных, внутрибрюшных лимфоузлов. 2 курса ХТ по схеме: Азацитидин+венетоклакс, стадия III, II кл. группа

Сопутствующий D46.9 Вторичный миелодиспластический синдром с двулинейной дисплазией с кольцевидными сидеробластами от 20.01.21

Пациент С

2019 г.

Появление высыпаний папулезного типа на коже без клинической симптоматики

ОАК 26.10.20: Эр - 2,8, Нв - 100, MCV - 95, MCH - 35, Тр - 66, Лейк - 4,4, Нейтр - 51 %, Лимф - 36 %
Б\х 27.10.20: Общ. Белок - 86, креатинин - 101, мочевина - 5,9, билирубин - 34, АСТ - 18, АЛТ - 11

3.10.2020

Биопсия кожи.
Заключение ИГХ :
CD56+, CD4+, TCL-1+, BCL-2, CD123+

Октябрь 2020

Усиление высыпаний и появление образований сливного характер синюшного цвета на коже

Гистологическое исследование костного мозга -
тотальное поражение костного мозга бластной опухолью из плазмодитоидных дендритных клеток

УЗИ: Спленомегалия 131x75мм, лимфоаденопатия забрюшинных и внутрибрюшных л\у до 3-4см. Диффуз. изменения печени и подж. железы

23.11.20

Гистологическое - исследование:
В коже морфологическая картина и иммунофенотип соответствует бластной опухоли из плазмодитоидных дендритных клеток

02.12.20 – 16.12.21

Стационарное лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова

Гемотранфузионная терапия эритроцитной взвесью по индивидуальному подбору, преднизолон 90 мг в/в+70

05.12.2020 ОАК : гемоглобин 55 г/л эритроциты 1,78 млн, лейкоциты - 2,2тыс, тромбоциты - 11тыс.

Миелограмма от 10.12.2020г: Заключение: По результатам исследования нельзя исключить МДС с двулинейной дисплазией с кольцевидными сидеробластами, бластные клетки 15%

15.01.2021 – 04.02.2021

Стационарное лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова. в филиале на ул. Ак. Павлова

Вайдаза 140мг с 25.01.21-27.01.21; венетоклакс 200мг с 21.01.21
Миелограмма – бластные клетки 29%

24.02.21 Миелограмма

Пунктат из грудины клеточный, с бластной метаплазией (9,4%).

Бластные клетки полиморфны, резко анаплазированы, в основном, крупной и средней генерации. Ядра полиморфны, резко анаплазированы, округлой, овальной, лопастной формы, с нежной структурой ядерного хроматина, у части бластов ядра имеют более волокнистую структуру. Единичные бласты содержат нежную азурофильную зернистость..

Гранулоцитарный росток редуцирован. Эритрокариоцитарный росток расширен (71%). Эритропоэз нормобластический с выраженными чертами мегалобластоидности.

Мегакариоциты в достаточном количестве, имеются группы тромбоцитов

18.02.21 – 25.02.21

Стационарное лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова

Терапия : Вайдаза 75мг/м2 - 140мг в/в кап. №3+ венетоклакс 200мг в сут перорально

ОАК от 25.02.21
Hb -8,6 г/дл; Эр 2,93 x10⁶/мкл;
Ht-26,5 %; Тромб 177x10³/мкл;
Лейк 4,57 x10⁹/л



Благодарю за внимание!

