

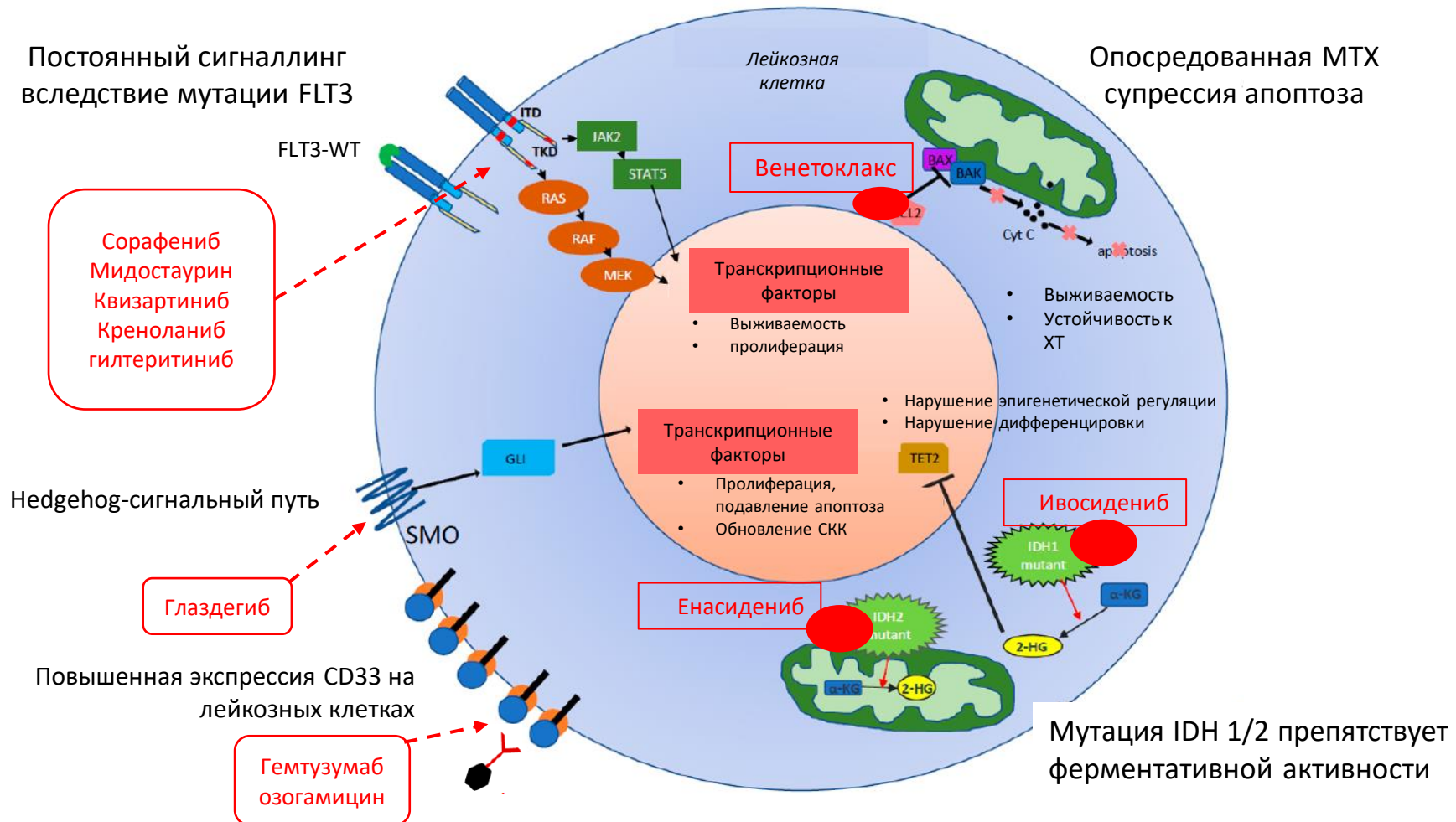
Клинический случай применения Венетоклакса как терапия спасения при рецидиве острого миелобластного лейкоза

Новосельцева Л.Г.

врач-гематолог отделения химиотерапии острых лейкозов гематологического центра ФГБУ
«ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ»

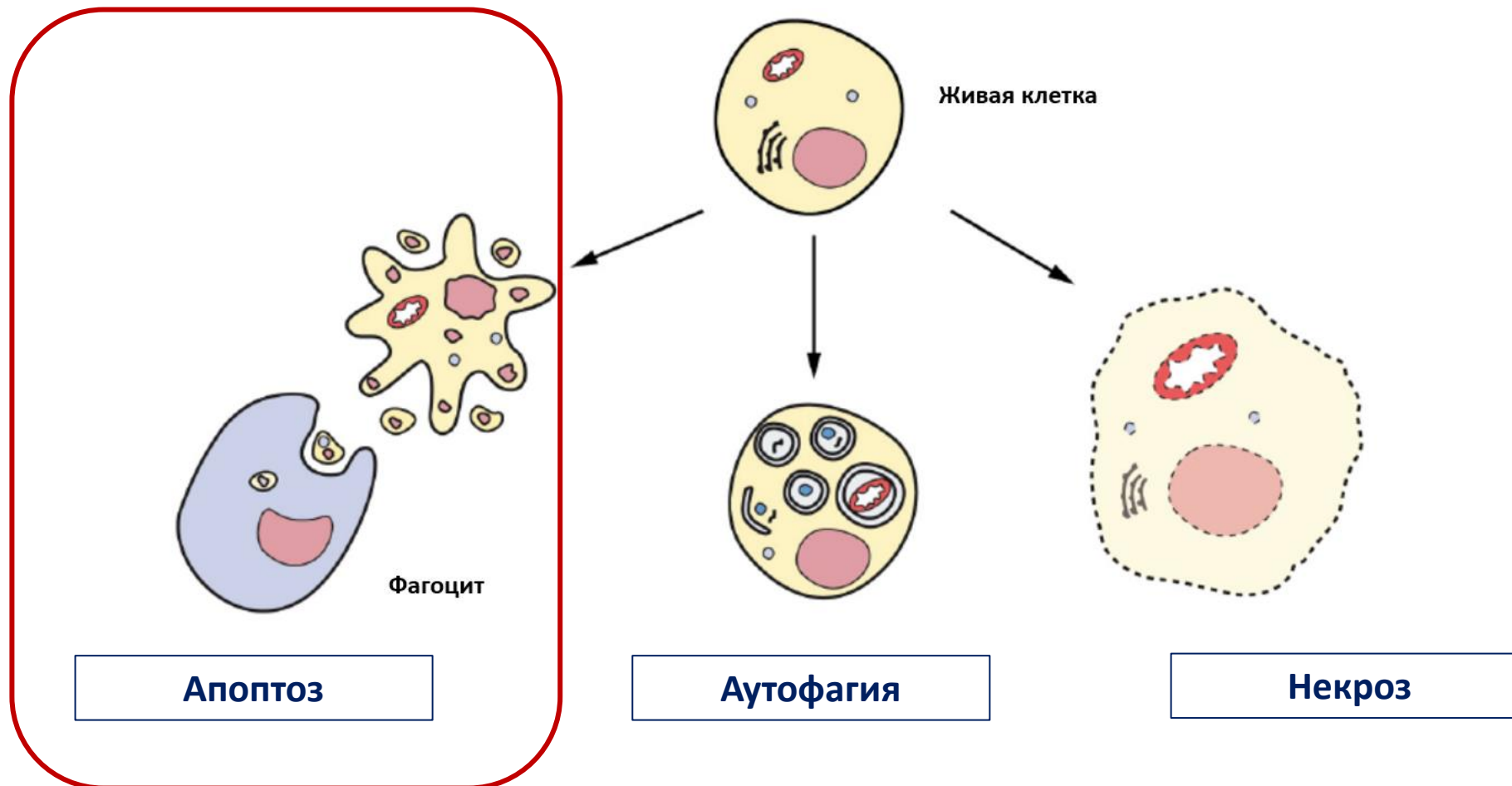
Москва
2021г

Точки приложения современных таргетных препаратов в терапии ОМЛ



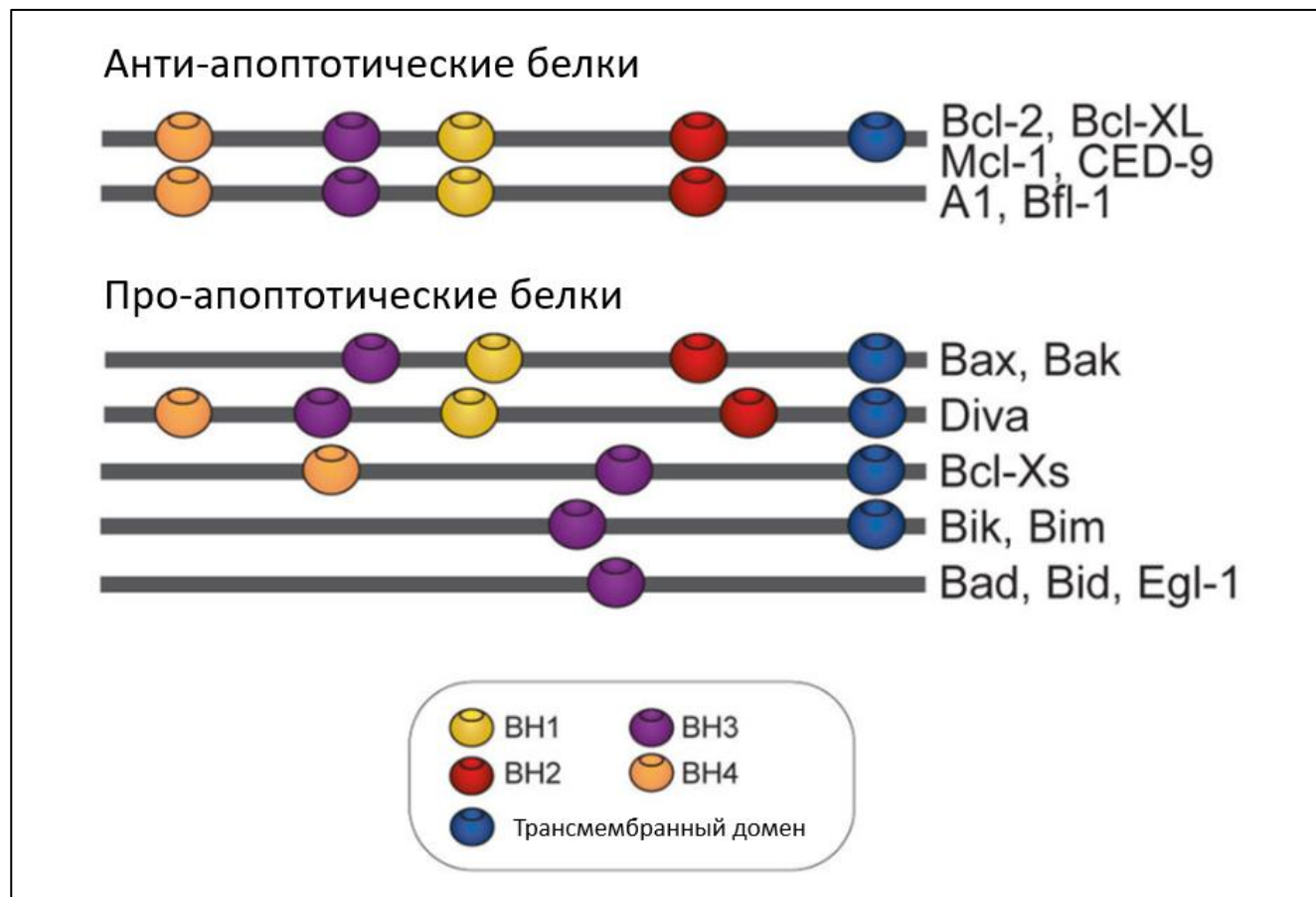
Как заставить злокачественную клетку погибнуть?

Три основных вида программируемой клеточной смерти



Семейство белков регуляторов апоптоза

BCL-2 белки

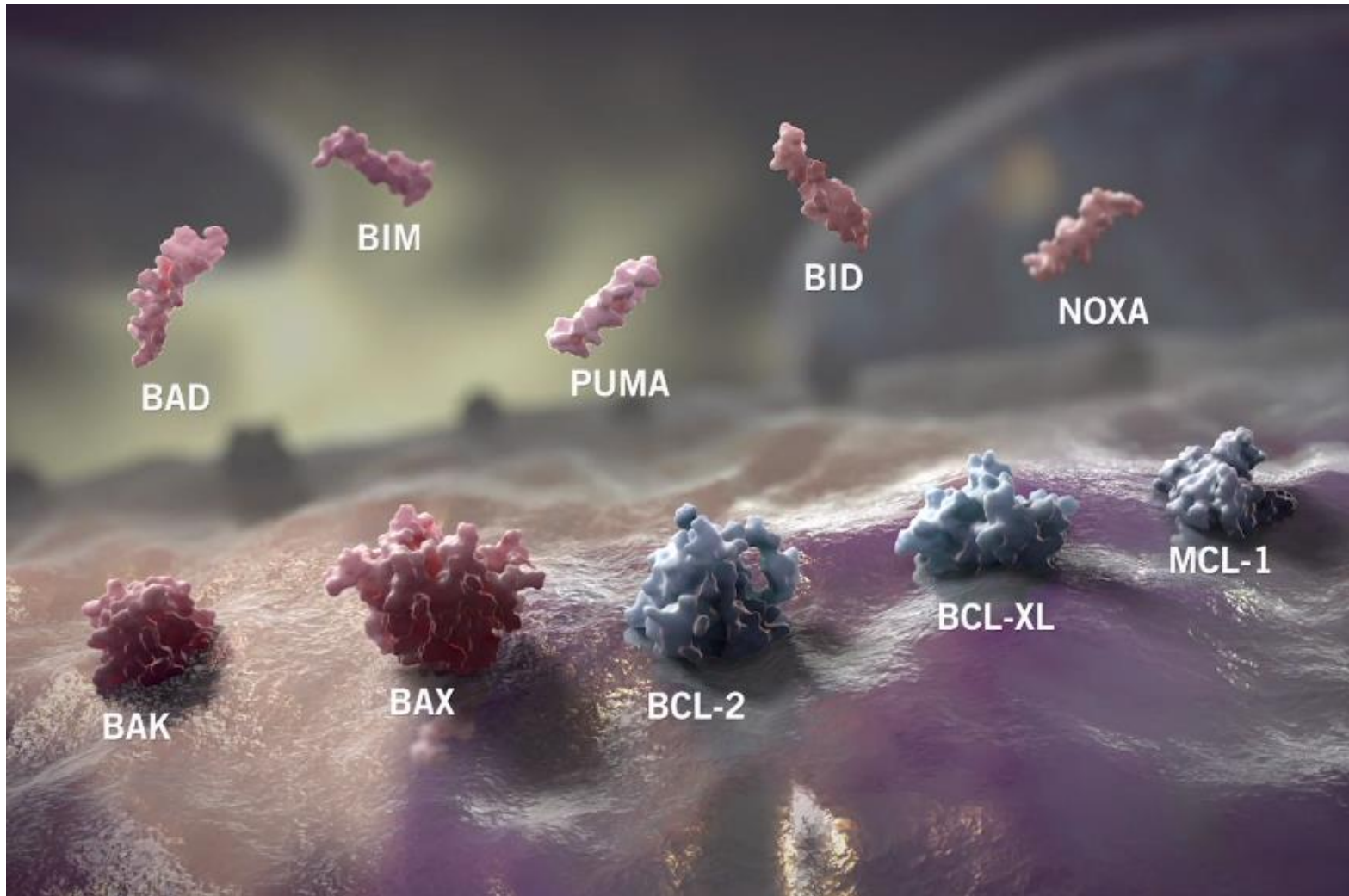


Белки семейства Bcl-2 включают белки, которые либо способствуют апоптозу, либо ингибируют его; они контролируют апоптоз, управляя проницаемостью внешней митохондриальной мембраны, что является ключевым этапом внутреннего пути апоптоза

Chao DT, Korsmeyer SJ (1998). "BCL-2 family: regulators of cell death". *Annu. Rev. Immunol.* **16**: 395–419. doi:10.1146/annurev.immunol.16.1.395

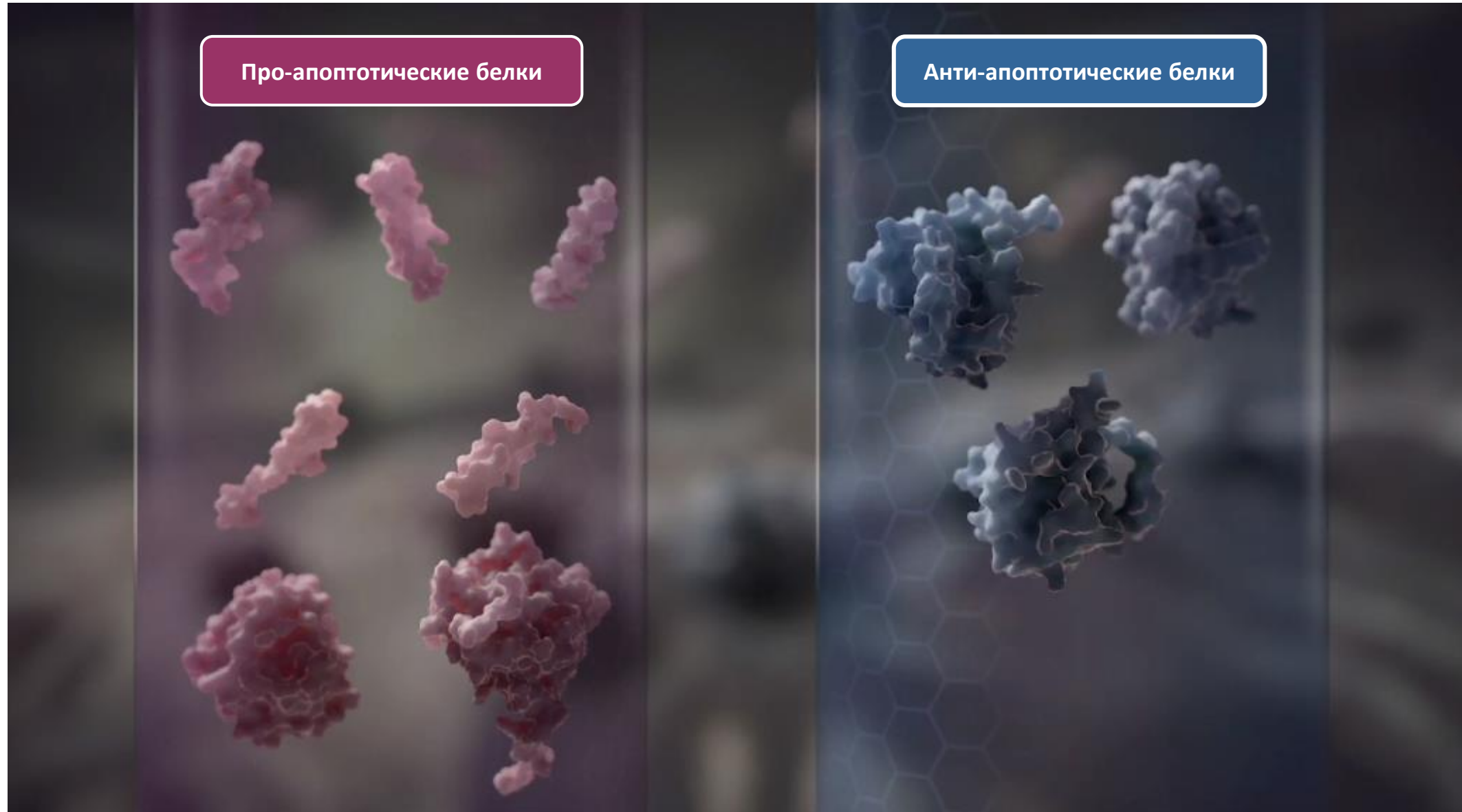
Youle, Richard J.; Strasser, Andreas (2008). "The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death". *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* **9** (1): 47–59. doi:10.1038/nrm2308

BCL-2 белки

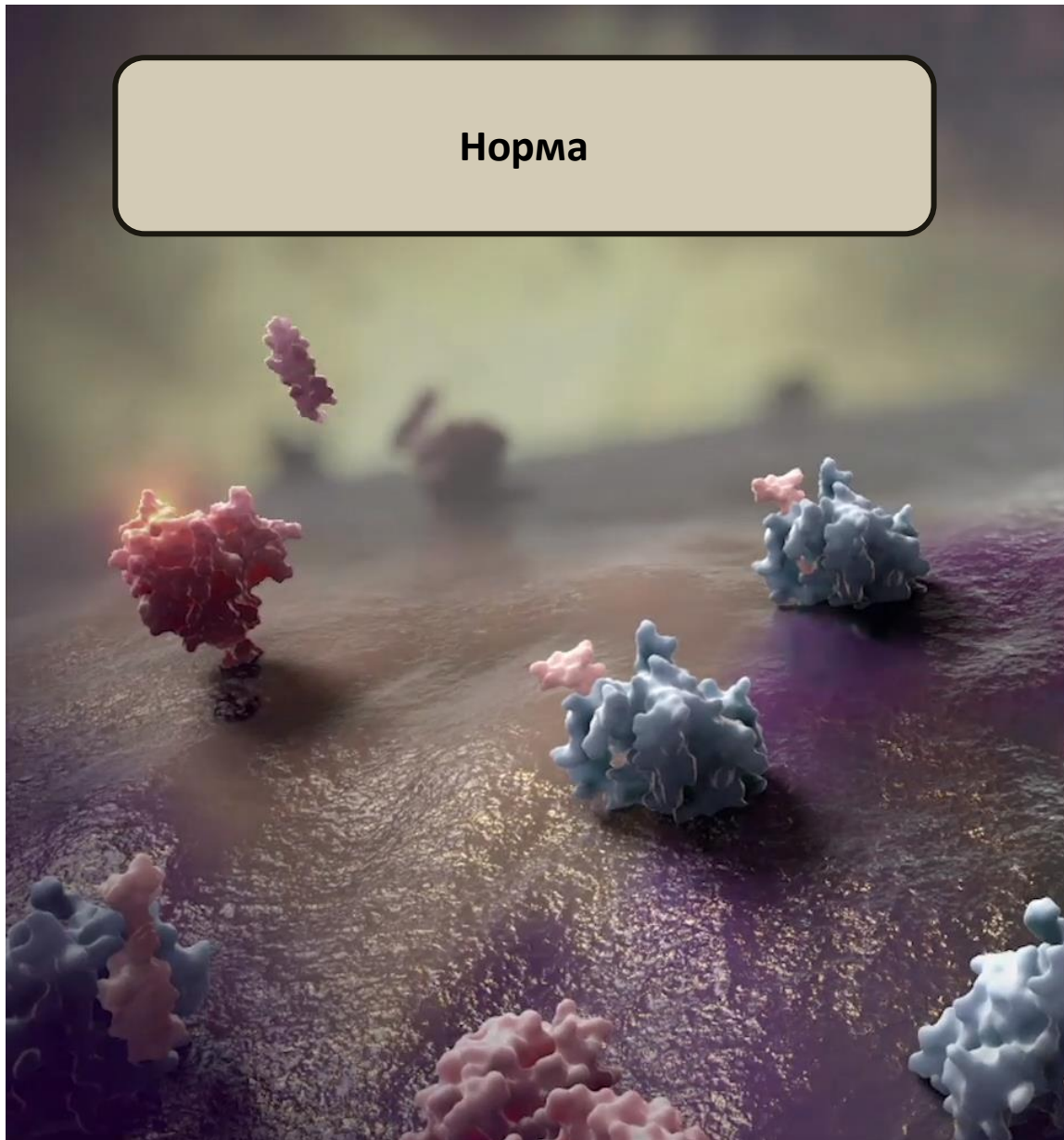


Члены семейства Bcl-2 характеризуются наличием от одного до четырех коротких блоков консервативной белковой последовательности, называемых доменами BH (Bcl-2 homology). **Антиапоптотические Bcl-2 протекторы** обычно имеют четыре домена. **Проапоптотические Bcl-2 киллеры** обычно имеют три из этих доменов, тогда как **Bcl-2 регуляторы** имеют только домен BH3 (*BH-3 only*). Домен BH3 представляет собой короткую спираль, которая входит в бороздку на поверхности как Bcl-2 протекторов, так и Bcl-2 киллеров, образуя комплексы, регулирующие их активность.

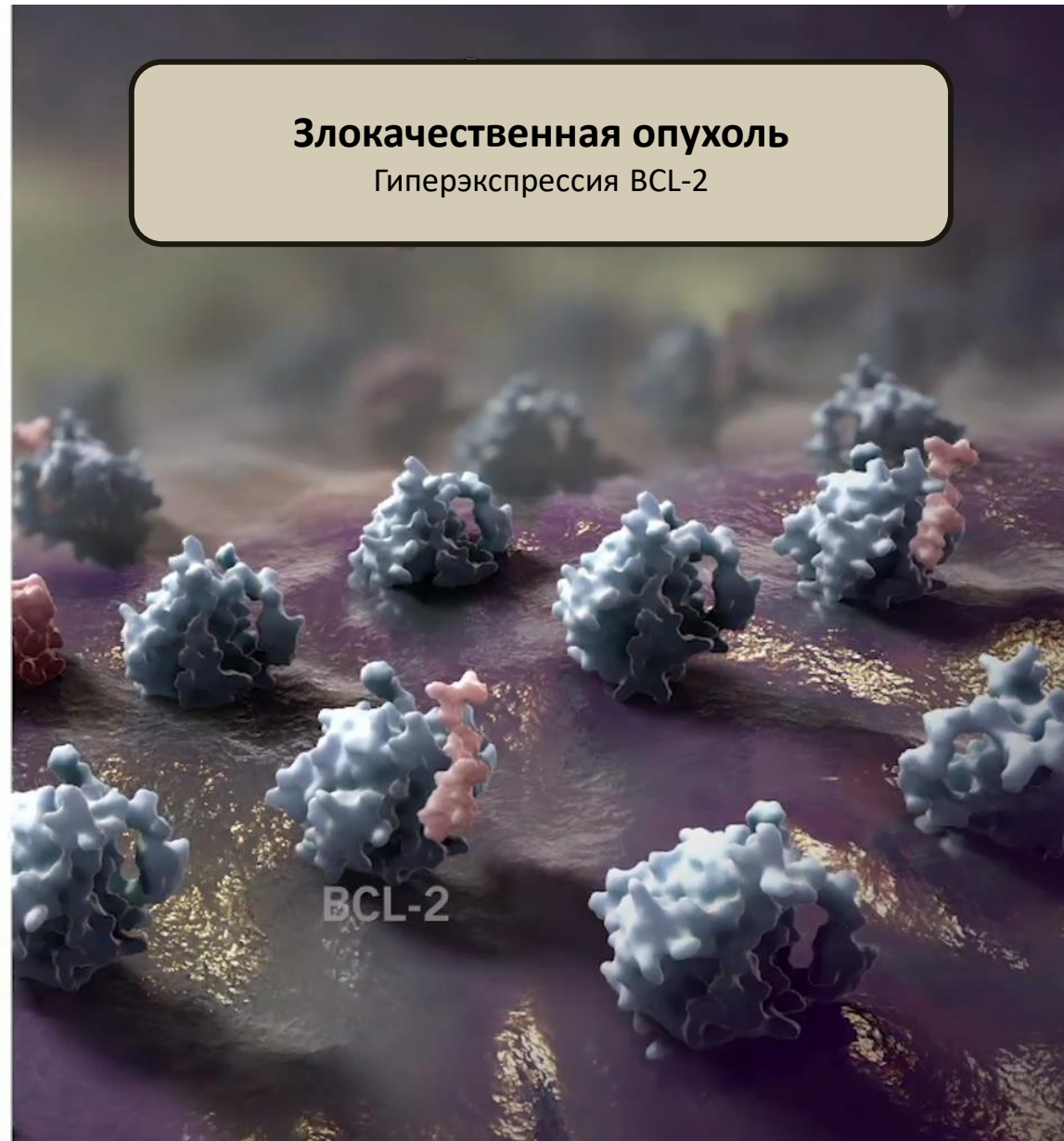
В норме существует баланс между про-апоптотическими и анти-апоптотическими белками в клетке

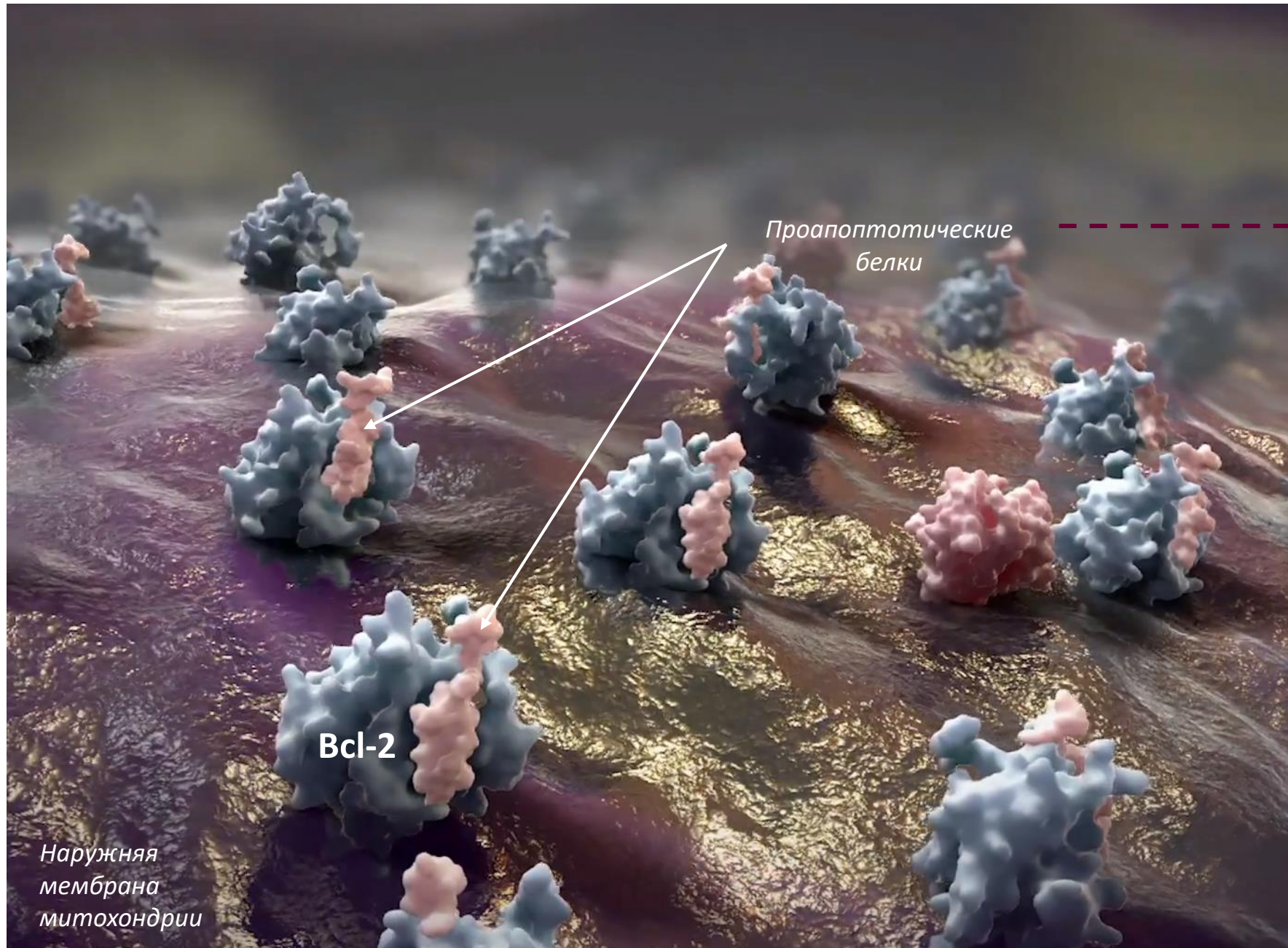


Норма



Злокачественная опухоль
Гиперэкспрессия BCL-2





Венетоклакс занимает сайт связывания на поверхности Bcl-2, тем самым высвобождая резерв проапоптотических белков, которые в свою очередь запускают процесс апоптоза.

Венетоклакс селективно связывается с Bcl-2

Венетоклакс — это пероральный низкомолекулярный препарат, созданный для селективного связывания и ингибирования BCL-2.

Структура препарата создана для связывания BCL-2 с нативными проапоптотическими белками

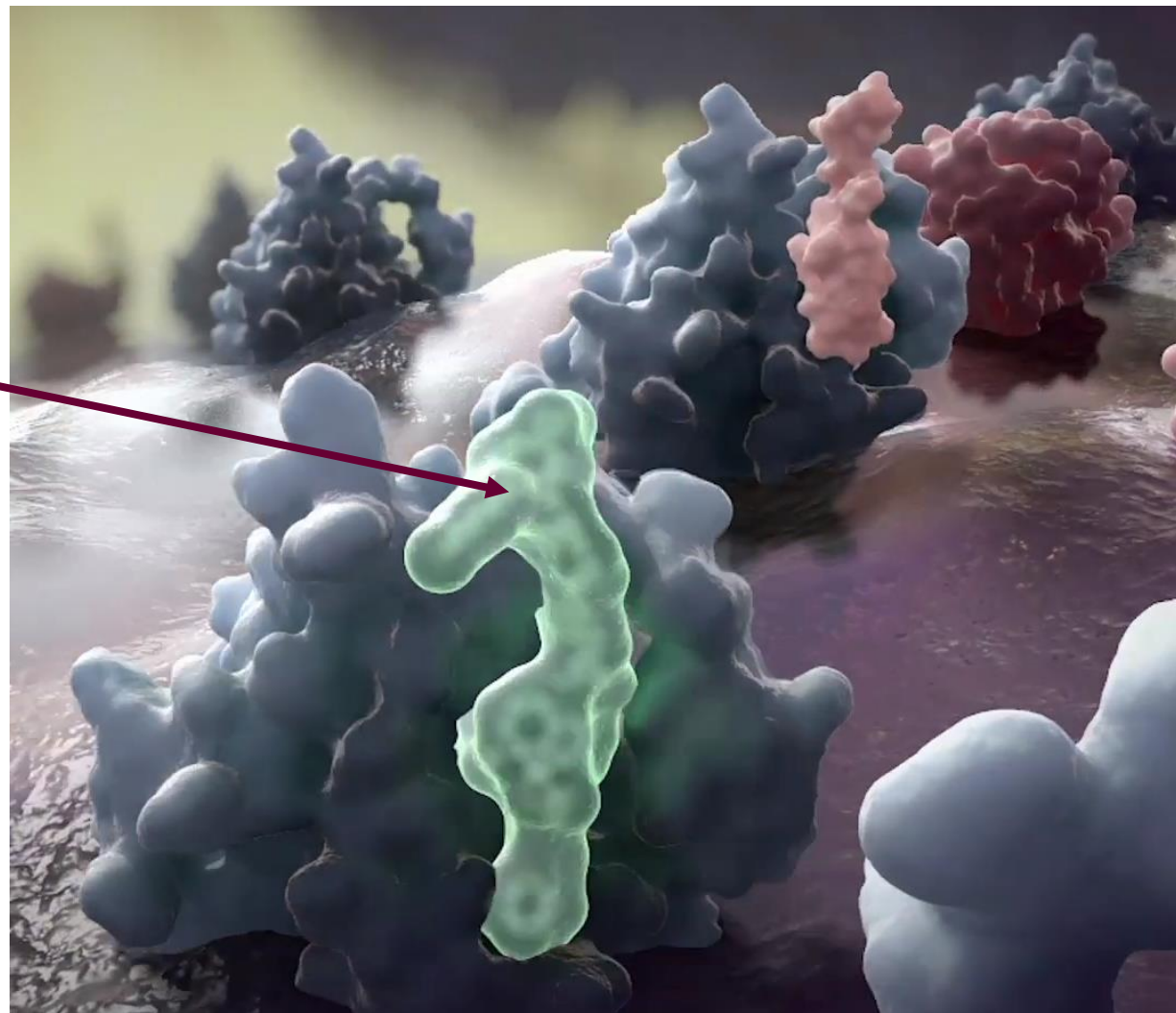
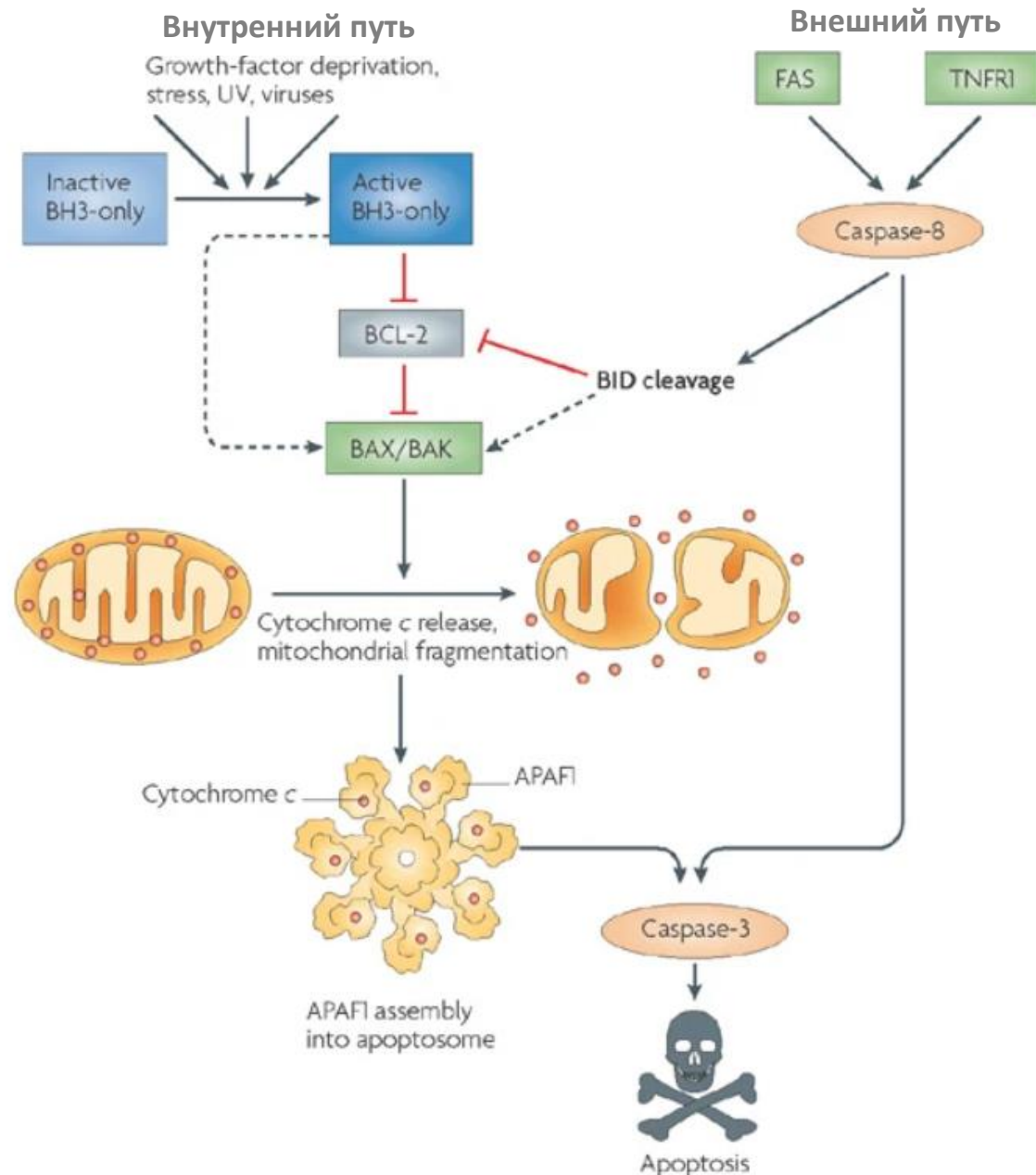


Схема этапов апоптоза в клетке



- Активация *BH-3 only* протеинов;
- Ингибирование BCL-2 посредством BID;
- Активация BAX/BAK протеинов, приводящая к образованию комплексов, перфорирующих мембрану митохондрии;
- Высвобождение цитохрома C, фрагментация митохондрий;
- Образование апоптосомы и гибель клетки;

Показание для применения при 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**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Пациент В., муж., 1990 г.р. (30 лет) Диагноз ОМЛ (май 2018 г).

В дебюте заболевания:

ОАК: лейкоцитоз до 140 тыс/мкл, бластемия до 94%.

СЦИ костного мозга 15.05.18: 47ХУ,+8.

ТЕРАПИЯ

- **С 17.05.18 по 23.05.18 проведен 1-й индукционный курс «7+3»:**
- (цитозар по 200 мг 2 р/сут 1-7 дни, даунорубицин по 120 мг/сут 1-3 дни).
- В миелограмме от 21.06.18 - ремиссия (бластных клеток- 3,4%). FISH-исследование костного мозга 21.06.18: 14% клеток с трисомией 8 хромосомы
- **С 25.06.18 по 01.07.18 и с 03.08.18 по 09.08.18 – 2-й и 3-й аналогичные курсы ХТ «7+3». В сентябре 2018 г. - 4-й курс ХТ «7+3» в тех же дозах.**
- Цитогенетическая ремиссия не достигнута. Молекулярно-генетическое исследование костного мозга 08.10.18 (РосНИИГиТ): выявлена мутация FLT3-ITD, аллельная нагрузка FLT3-ITD составила 0,527. Гиперэкспрессия гена WT1 не обнаружена. Мутация IDH1, IDH2 не обнаружены. СЕВРА-мутация не обнаружена.
- С целью консолидации ремиссии **с 24.10.18 по 28.10.18 проведен курс ХТ HiDAC с ингибитором мультикиназ мидостаурином.**
- Цитогенетическое исследование костного мозга 26.11.18: **трисомия 8 выявлена в 4,5% ядер.** Молекулярно-генетическое исследование костного мозга 27.11.18 (РосНИИГиТ): аллельная нагрузка **FLT3-ITD составляет 0.**

ТЕРАПИЯ

- 20.12.18 в НМИЦ Гематологии выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного полностью совместимого донора.
- При обследовании в июне 2019 г. (+ 6 мес. после алло-ТКМ) бластные клетки в костном мозге 2%, 100% донорский химеризм, методом FISH трисомия 8 не обнаружена, мутация FLT3 не определяется.

РЕЦИДИВ 1

- С июля 2019 г. - боли в области правого грудино-ключичного сочленения, в области грудины при пальпации.
- Выполнено МРТ плечевого сустава - обнаружены признаки измененного МР-сигнала правой плечевой кости и акромиона. По данным УЗИ – жидкостное образование в области сустава.
- 14.08.19 выполнена пункция костного мозга, сохранялись морфологические признаки ремиссии и 100% донорский химеризм.
- 20.08.19 МРТ костей таза - очаговое поражение бедренных костей, не исключалась специфическая этиология.
- В сентябре 2019 г. в течение 2-х недель принимал Мидостаурин.
- Появление и рост плотного образования в/3 грудины.
- Гистологическое исследование и ИГХ биоптата образования грудины 09.10.19 (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова): гистологическое строение и иммунофенотип соответствуют миелоидной саркоме.
- FISH-исследование костного мозга 02.10.19 (РосНИИГиТ): в 0,6% клеток обнаружена амплификация локуса гена MYC/8q24. Молекулярно-генетическое исследование костного мозга 28.10.19 (НМИЦ гематологии): Клетки с мутациями FLT3itd и FLT3tkd не выявлены.
- Диагностирован **Посттрансплантационный экстрамедуллярный рецидив.**

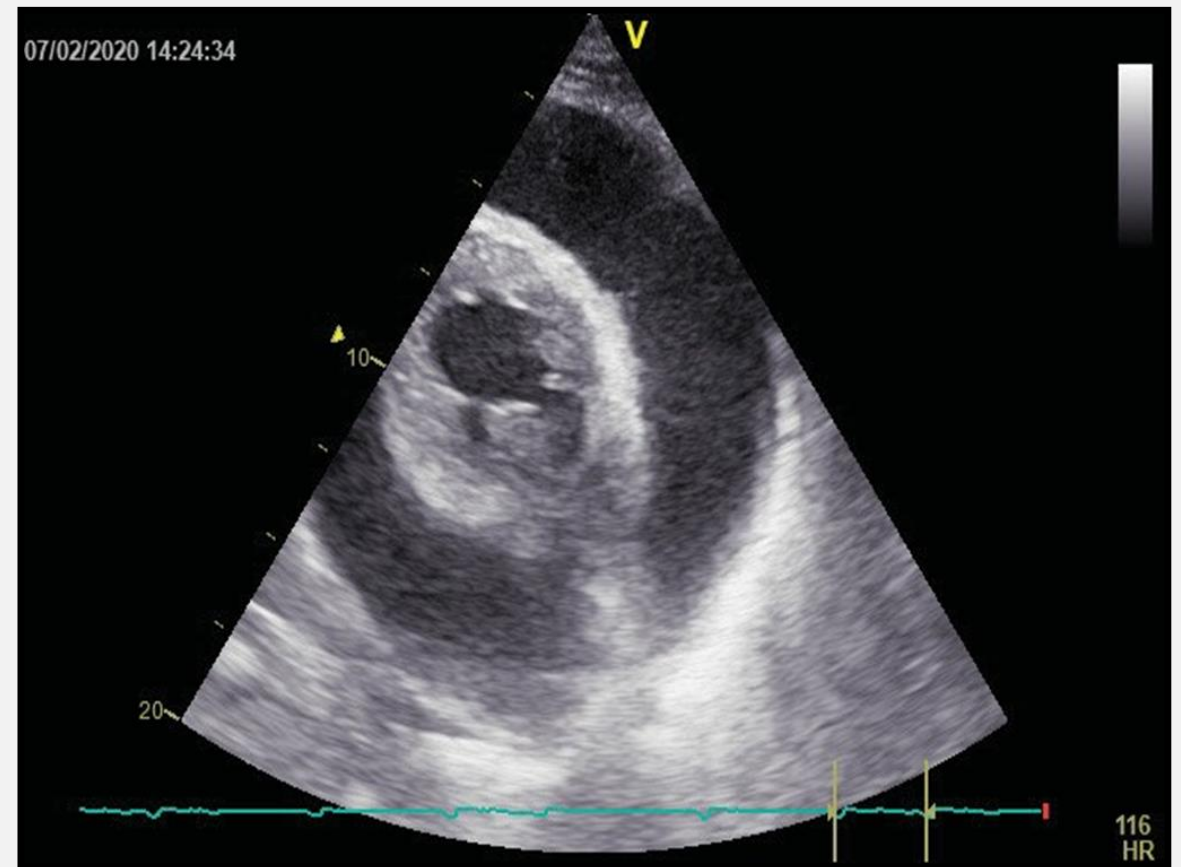
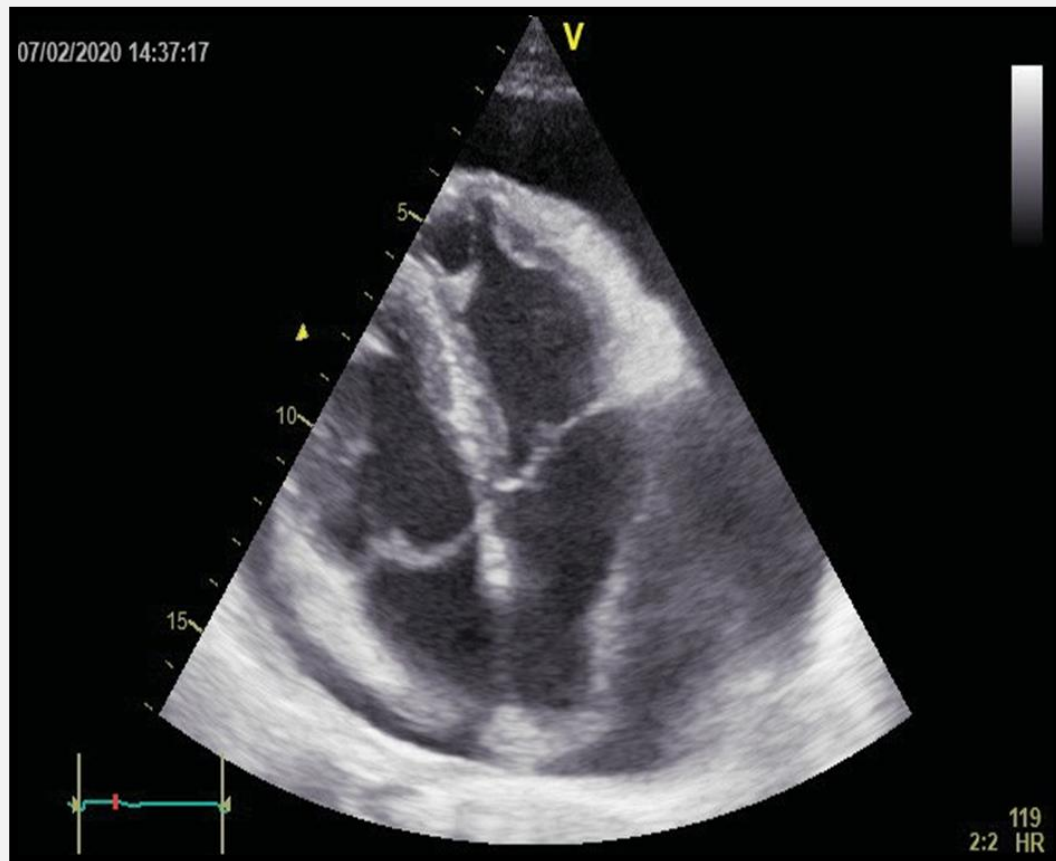
ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ 1

- С **29.10.19 по 05.11.19** и с **04.12.19 по 08.12.19** проведены 2 противорецидивных курса ХТ: **Кладрибин** («Леустатин») по 10 мг/сут 3-х часовая инфузия 1-5 дни + **Этопозид** часовая
- Инфузия по 200 мг/сут 1-5 дни».
- Химиотерапия усилена введением анти-CD33 моноклональных антител (**Гемтузумаба озогомицин**): «Милотарг» по 5 мг 2-х часовая инфузия в 1-й, 4-й и 8-й дни курса.

РЕЦИДИВ 2

- С февраля 2020 появились боли в грудной клетки, общая слабость.
- 05.02.20: В ОАК цитопения, бластемии нет.
- Миелограмма: бластных клеток 3,2%, критерии костномозговой ремиссии.
- При молекулярно-генетическом и цитогенетическом исследовании костного мозга: анализы на мутации FLT3itd, трисомию 8 – отрицательный результат.
- МСКТ ОГК - инфильтративные изменения в легких не выявлены. «Шаровое» сердце.
- ЭХО-КГ - картина тампонады сердца.

ЭХО-КГ 07.02.20



ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

07.02.20 выполнено дренирование перикарда

Получена жидкость геморрагического цвета при цитологическом исследовании и иммунофенотипировании.

Констатирован второй рецидив с внекостномозговым поражением

- (в перикардиальной жидкости выявлено 70% бластных клеток).
- С 11.02.20 по 11.03.20 проведена терапия «**Венетоклакс + малые дозы цитозара**»: Венклекса по 600 мг/день р.о. с 11.02.20 по 11.03.20 (29 дней); малые дозы цитозара по 20 мг 2 р/сут п/к с 11.02.20 по 20.02.20.
- 11.03.20 выполнено контрольная ЭХО-КГ: объем перикардиальной жидкости минимальный. Повторные пункции перикарда не проводились.

Пациенту проведены еще 2 аналогичных курса, терапия была закончена в июне 2020 г, в дальнейшем терапия венетоклаксом в дозе 200мг/сутки до августа 2020г.

В настоящее время регулярно наблюдается у гематолога, сохраняется костномозговая ремиссия, МОБ негативный статус, полный донорский химеризм. Гидроперикард не рецидивировал, других очагов внекостномозгового поражения не выявляется. По данным ПЭТ-КТ подтверждена ПЭТ-негативная ремиссия. Учитывая одностороннюю гипофункцию трансплантата получает револейд.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Код МКБ-10: C92.0

Основное заболевание: Острый миелоидный лейкоз (FAB-M1), трисомия 8, FLT3+ (май 2018г). Клинико-гематологическая ремиссия от июня 2018 г. Персистенция МРБ. Аллогенная HLA-идентичная неродственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от 20.12.2018 г. МРБ-негативность от января 2019 г. Экстрamedулярный рецидив с поражением грудины, кожные лейкемиды (октябрь 2019). Специфическое поражение перикарда (февраль 2020). Тампонада сердца. Дренирование перикардиальной полости перикарда 07.02.20. Терапия Венетоклаксом и малыми дозами цитозара.

Осложнения основного заболевания: Тромбоцитопения тяжелой степени

ПАЦИЕНТ М., 1994 Г.Р.
ОМЛ (ФЕВРАЛЬ 2018)

В январе 2018 г. появились узловые образования на волосистой части головы. С февраля лихорадка, узловые образования болезненные на туловище и конечностях.

ОАК 25.02.18: Нь 94 г/л, Лейк. 2.9×10^9 /л, тромб. 62×10^9 /л, бластные клетки 2%. Гистологическое и ИГХ исследование образования кожи (биопсия кожи области левого плеча от 18.02.19): морфологическая картина и иммунофенотип соответствует экстрамедуллярному очагу (лейкемид) острого лейкоза с минимальной миелоидной дифференцировкой. Миелограмма 14.03.19: бластные клетки 90,4%. Цитохимическое исследование: бластные клетки миелоидной направленности. ИФТ: иммунофенотип соответствует ОМЛ М0 (FAB). Цитогенетическое исследование: кариотип 47,XY,+4, выявлен клон с трисомией хромосомы 4.

ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

С 15.03.19 по 21.03.19 проведен 1-й курс индукции ремиссии по протоколу «7+3». Контрольная миелограмма 24.04.19: бластные клетки 5%, также отмечено уменьшение размеров экстрамедуллярных очагов.

С 25.04.19 по 01.05.19 проведен 2-й курс ПХТ по протоколу «7+3». Миелограмма 06.06.19: бластные клетки 0,8%. Цитогенетическое исследование: СЦИ 46,XY. FISH - в 2,2% выявлен дополнительный сигнал от локуса гена FGFR3 (4p16)(трисомия хромосомы 4). Регресс экстрамедуллярных очагов. Консолидация ремиссии:

С 12.06.19 по 16.06.19 проведен курс ПХТ по протоколу «НАМ».

Пациент консультирован в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой: с учетом возраста пациента, характера и течения основного заболевания рекомендована аллогенная ТГСК. В семье найден полностью HLA-совместимый сиблинг (брат). При предтрансплантационном обследовании выявлено: 05.08.19 в миелограмме бластные клетки 6,2%. Определялась экспрессия гена BAALC (уровень относительной экспрессии 20).

ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

В августе 2019г вновь появление узловых образований на коже. Гистологическое исследование биоптата кожи передней брюшной стенки: картина поражения кожи при ОМЛ (лейкемид). В августе 2019 г. поступил в СПбМУ им. Павлова для выполнения родственной аллогенной ТГСК от брата.

Учитывая высокий риск пострасплантационного рецидива в декабре 2019 г. проводилась терапия гипометилирующими агентами, в январе 2020 г вновь появление узловых образований на коже головы, проводилась терапия гипометилирующими агентами и инфузия донорских лимфоцитов (29.01.20).

На фоне терапии отмечался кратковременный эффект уменьшение размеров лейкемидов.

27.02.20 проведен курс ИХТ GO-CLAE с праймингом и введением «Милотарга»

На 3-й день терапии клиника острого живота, клиническая картина расценена как «распад лейкемида» в толстой кишке, хирургическое лечение не проводилось. На фоне терапии выраженный регресс кожных лейкемидов.

ЛЕЙКЕМИДЫ НА КОЖЕ



ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

- С 30.03.20 вновь появление и бурный рост кожных очагов на туловище и коже головы до 3 см.
- В апреле 2020 в миелограмме 7.2% бластов, миелоидный фенотип. В ОАК цитопения.
- Констатирована прогрессия с 21.04.20 ИХТ GO-CLA+LdAraC, 21.04.20 «Милотарг»
- На фоне терапии отмечался выраженный регресс кожных очагов.
- С мая 2020г с целью сдерживания рекомендована терапия LdAraC+венетоклакс

ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

С июня по сентябрь 2020г. проводилась терапия LdAraC+венетоклакс по месту жительства, на фоне лечения очаги значительно сократились, сохранялась пигментация, однако сохранялась глубокая цитопения, требующая трансфузионной терапии.

Во время последней госпитализации лихорадка до 39, боли в правом подреберье, клиническая картина острого живота. При лапаротомии выявлен очаг распада «лейкемид» в стенке толстой кишки.

Диагностирован сепсис , инфекционно-токсический шок, полиорганная недостаточность. Констатирована смерть.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Клинический диагноз: С92.0

Основное заболевание: Острый миелоидный лейкоз, FAB-M0, 47XY+4, экстрамедуллярное поражение кожи (март 2019 г). Химиотерапия «7+3». Костно-мозговая ремиссия, МОБ+, персистенция экстрамедуллярных очагов (апрель 2019 г). Химиотерапия «НАМ», регрессия экстрамедуллярных очагов (август 2019 г). Аллогенная HLA-совместимая родственная ТКМ от 20.08.19. Костно-мозговая ремиссия, регресс экстрамедуллярных очагов от сентября 2019 г. Ранний изолированный экстрамедуллярный (кожные лейкемиды) рецидив от января 2020 г. Инфузия донорских лимфоцитов от 29.01.20. Противорецидивная ИХТ GO-CLAE. Костно-мозговой рецидив (апрель 2020 г). ИХТ GO-CLA+LdAraC. LdAraC-венклекста с июня 2020 по сентябрь 2020г.

Осложнения основного заболевания: Агранулоцитоз. Анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения 4 ст с геморрагическим синдромом (кожа и внутренние органы). Перитонит. Бактериальный сепсис. Септический шок. Полиорганная недостаточность.

ПАЦИЕНТ С., 1971 Г.Р. (48 ЛЕТ)
ОМЛ (M0) (МАЙ 2019Г.)

- Диагноз установлен в БМУ «КОКБ» (г. Курск). ОАК 05.19: Нв 58 г/л, Лейк. 2.2×10^9 /л, тромб. 40×10^9 /л, бластные клетки 2%. Миелограмма 05.19: бластные клетки 76,0%. Цитохимическое исследование: бластные клетки миелоидной направленности. ИФТ: иммунофенотип соответствует ОМЛ M0 (FAB). Цитогенетическое исследование: кариотип 46,XY.
- Пациенту проведены **3 курса ПХТ по протоколу «7+3» (1,2 с даунорубицином; 3 курс с митоксантроном) без эффекта.** Миелограмма 10.19г.: бластные клетки 65%.
- В октябре 2019г. госпитализация в отделение острых лейкозов гематологического центра ГВКГ.
- ОАК 10.19: Нв 87 г/л, Лейк. 1.12×10^9 /л, тромб. 40×10^9 /л, бластные клетки 3%. Миелограмма 10.19г.: бластные клетки 44,8%. Цитохимическое исследование: бластные клетки миелоидной направленности. ИФТ: иммунофенотип соответствует ОМЛ M0 (FAB). Цитогенетическое исследование: кариотип 46,XY
- Пациенту проведен **курс высокодозной ХТ по протоколу «FLAG-ida» без эффекта.** Миелограмма от 11.19г.: бластные клетки-83%.

ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

- С декабря 2019г. пациенту начата терапия венклексой в сочетании с МДЦ, проведен 1 цикл. Миелограмма 01.20г: бластные клетки-8,2%.
- Получен ответ на терапию венетоклаксом!
- Затем пациенту проведен 2-й цикл лечения венклексой с малыми дозами цитозара, получена ремиссия заболевания.
- Пациент консультирован в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой: с учетом возраста пациента, характера и течения основного заболевания рекомендована аллогенная ТГСК. В семье найден полностью HLA-совместимый сиблинг (брат).

- Пациент был выписан с рекомендациями продолжить терапию венетоклаксой в сочетании с МДЦ по месту жительства до ТКМ.
- Однако, возникли серьезные трудности с получением этого препарата, несмотря на включение его в список ЖВНЛП (с февраля 2020г.).
- Пациент принимал препарат, который смог закупить сам, в неадекватной дозе (200-300 мг/сутки).
- Рецидив заболевания в июне 2020г.
- Смерть в октябре 2020г. от основного заболевания и его осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

- **Клинический диагноз: С92.0**
- Основное заболевание: Острый миелоидный лейкоз, FAB-M0, 46,XY, (май 2019 г). Химиотерапия «7+3» (2 курса с идарубицином, 1 курс с митоксантроном), FLAG-ida. Первично-резистентный к стандартной химиотерапии. ALdAraC-венклекса с декабря 2020г. по февраль 2020г. Костно-мозговая ремиссия (февраль 2020г.).
- Осложнения основного заболевания: Агранулоцитоз. Анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения 4 ст с геморрагическим синдромом. Бактериальный сепсис. Септический шок. Полиорганная недостаточность.

ПАЦИЕНТ Л., 1989 Г.Р. (31 ГОД)
ОМЛ (М1 – FAB), 46, XY, T (6;9) (P22;Q34)
(АПРЕЛЬ 2020 ГОДА)

- ОАК (апрель 2020г.): гиперлейкоцитоз (244×10^9 /л), анемия (Hb – 78 г/л), тромбоцитопения (36×10^9 /л), бластемия 98%.
- Миелограмма 01.05.20г.: бластные клетки-90%. Цитохимическое исследование: бластные клетки миелоидной направленности. ИФТ: иммунофенотип соответствует ОМЛ М1 (FAB). Цитогенетическое исследование: кариотип 46,XY, t (6;9)(p22;q34), в 98% ядер выявлена транслокация t (6;9)(p22;q34).

ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

- Пациенту с 04.05.20г. по 08.05.20г. проведен 1-й курс ПХТ по протоколу «5+3» с митоксантроном. Миелограмма от 23.06.20г.: бластные клетки-12,8%. Ремиссия не достигнута. С 23.06.20г. по 29.06.20г. проведен 2-й курс ПХТ по протоколу «7+3» с митоксантроном. Миелограмма от 11.08.20г.: бластные клетки 2,4%. СЦИ клеток костного мозга от 11.08.20г.: 46,XY; хромосомных перестроек не выявлено.
- Затем проведены еще 2 аналогичных курса ПХТ. Ремиссия заболевания сохранялась. С ноября 2020г. переведен на поддерживающую терапию. В январе констатирован ранний рецидив заболевания. Миелограмма от 19.01.21г.: бластные клетки-92,2%.
- Пациенту проведен противорецидивный курс ПХТ по протоколу «7+3» с идарубицином без эффекта. В крови сохранялась бластемия до 94%.
- С февраля 2020г. с целью сдерживания опухолевого процесса начата терапия LdAraC+венетоклакс. На фоне лечения отмечилась положительная динамика, в последних анализах крови бластемия отсутствует.

ВЫВОДЫ

- Учитывая наш небольшой опыт применения венетоклакса, можно смело расширить показания для ее применения. Препарат показал свою эффективность у пациентов с резистентным течением ОМЛ, с рецидивами ОМЛ, в том числе, и экстрамедуллярными. А также, с целью сдерживания опухолевого роста у паллиативных пациентов.