



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 МKNЦ 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**.



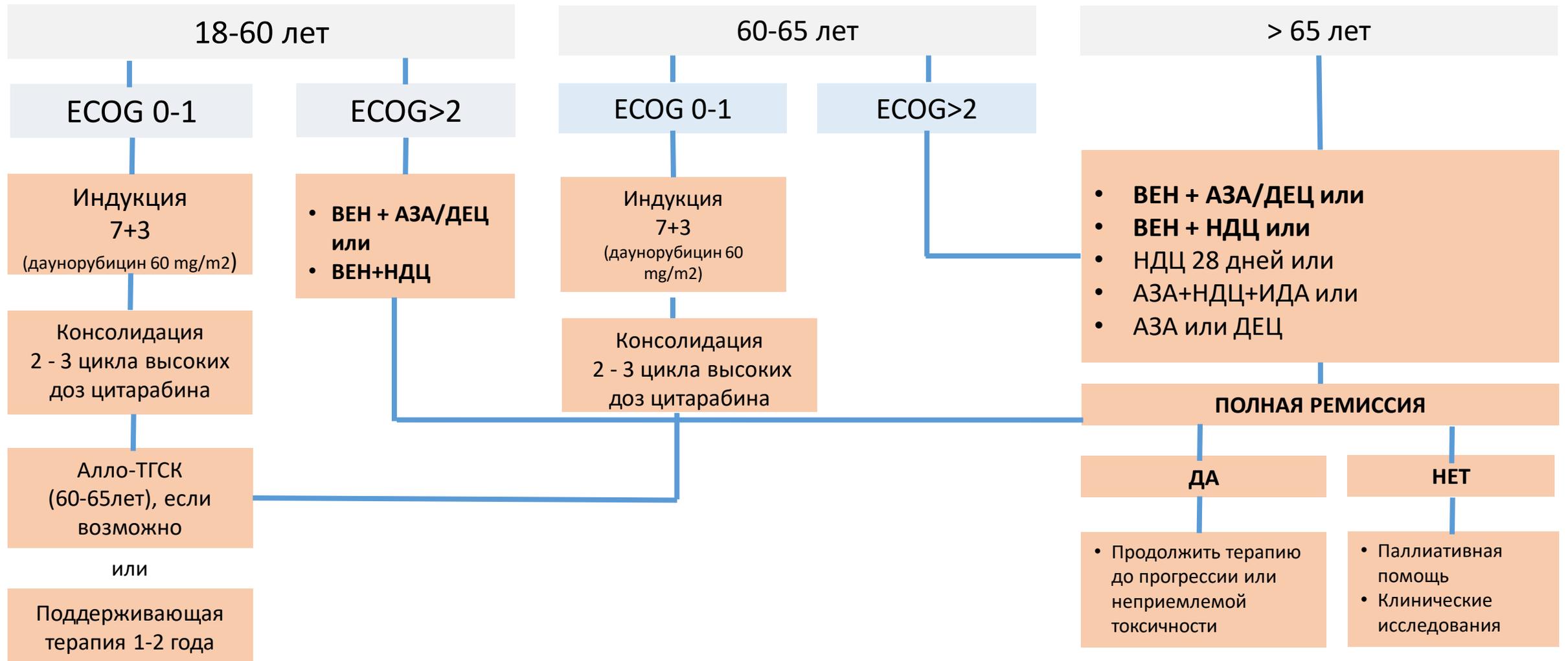
16.07.2020г повторная стерильная пункция в МКНЦ им. А.С.Логинова: **бласты 88,2%**

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+**

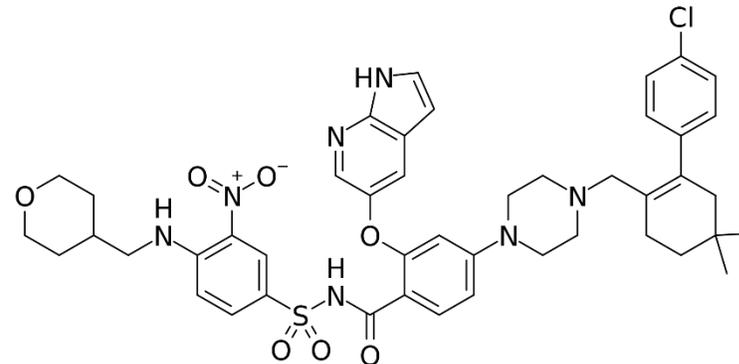
Диагноз: Острый миелоидный лейкоз (код МКБ С92.0) с коэкспрессией CD56+, 46,XY,inv(3)(q21q26.2), от 07.2020 г

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

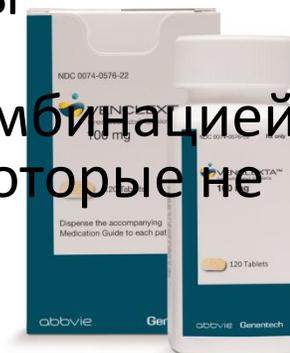


Селективный ингибитор антиапоптозного белка (BCL-2).

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

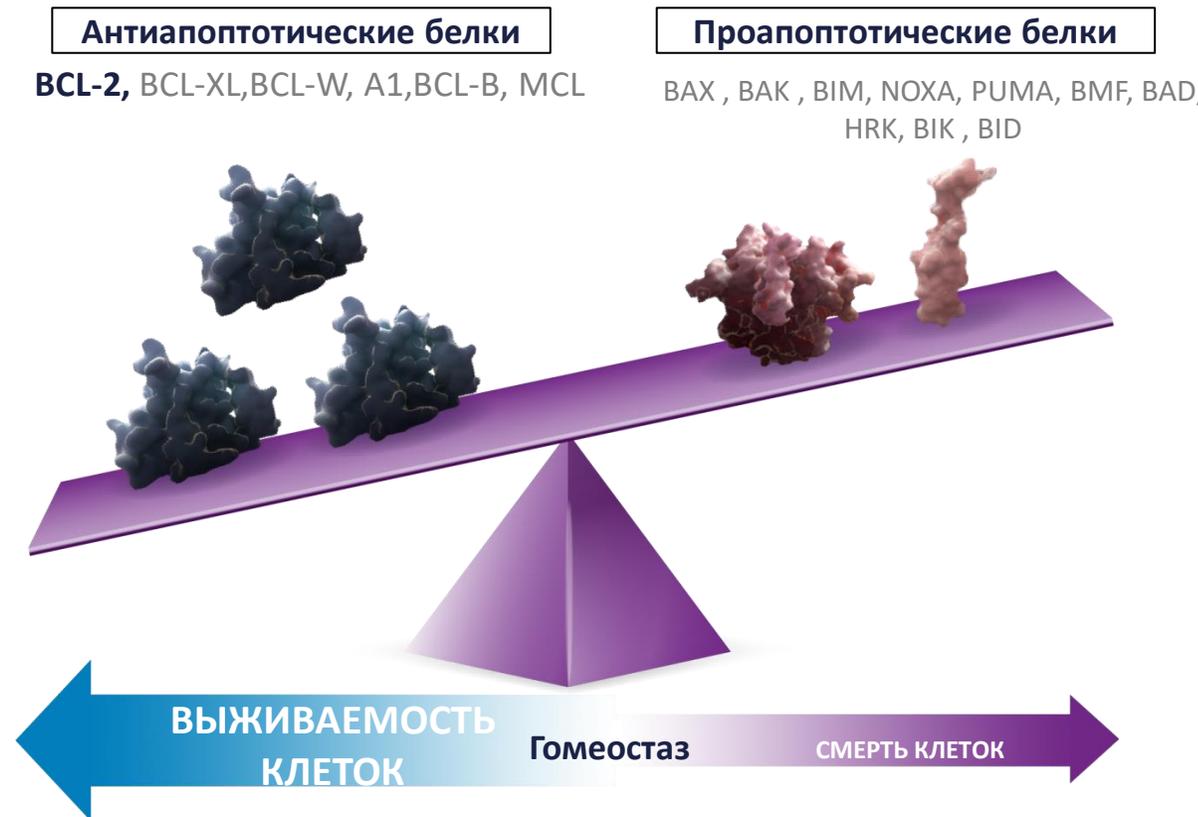
В ходе доклинических исследований и клинического применения было установлено, что венетоклакс оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки с повышенной экспрессией BCL-2 .

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:

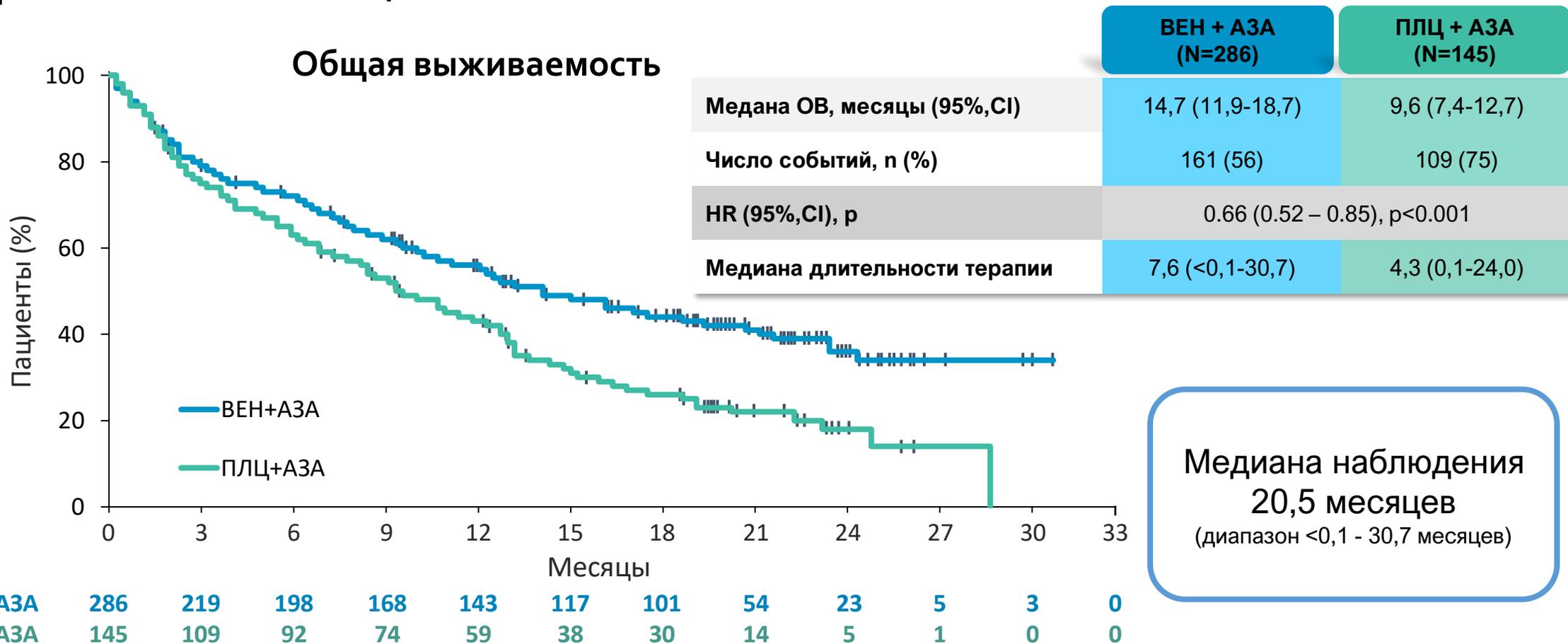
- Общая выживаемость

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

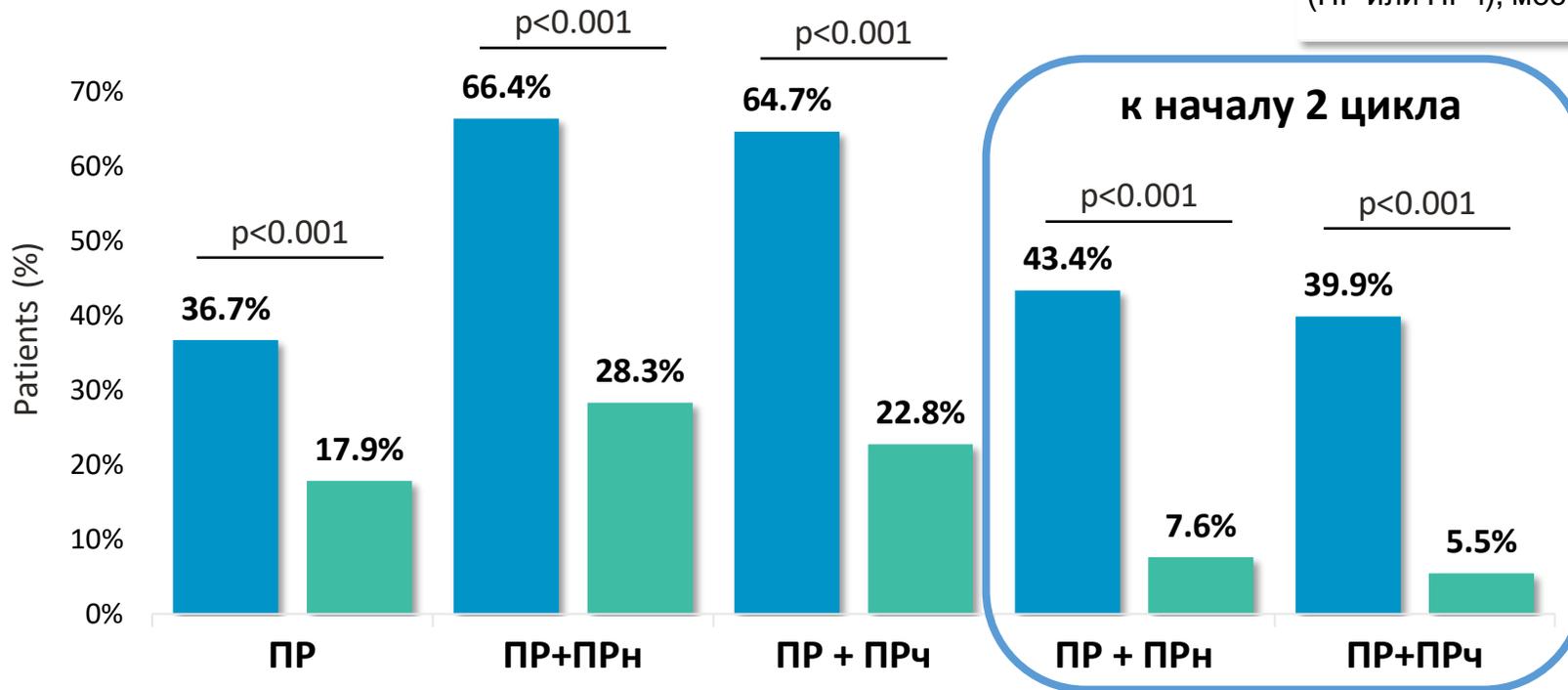


Общая выживаемость в группе пациентов, получавших терапию ВЕН + АЗА, достоверно выше в сравнении с группой ПЛЦ + АЗА
Комбинация ВЕН + АЗА снижает риск прогрессии или смерти на 34%

Эффективность: частота ответа

■ ВЕН + АЗА ■ ПЛЦ + АЗА

Частота ответа



Время до первого ответа (ПР или ПРН), мес

ВЕН + АЗА (N=286)

1.3
(0.6-9.9)

ПЛЦ + АЗА (N=145)

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 | |

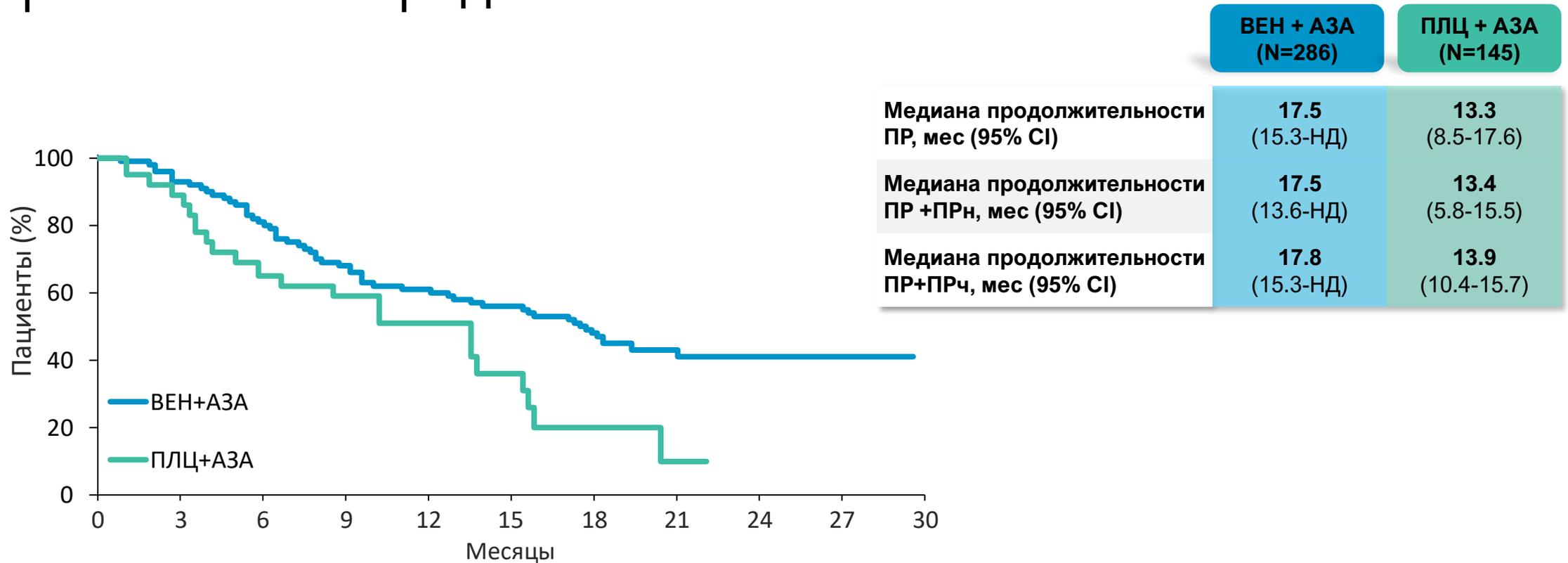
Частота ответа достоверно чаще регистрировалась в группе пациентов, получавших ВЕН + АЗА

ВЕН – венетолакс, 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

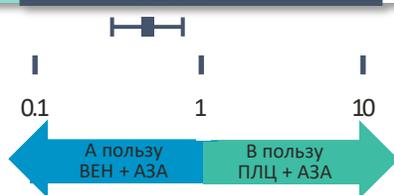


| | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| ВЕН + А3А | 190 | 161 | 133 | 101 | 85 | 72 | 44 | 23 | 4 | 2 | 0 |
| ПЛЦ + А3А | 41 | 31 | 20 | 17 | 11 | 7 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |

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) |

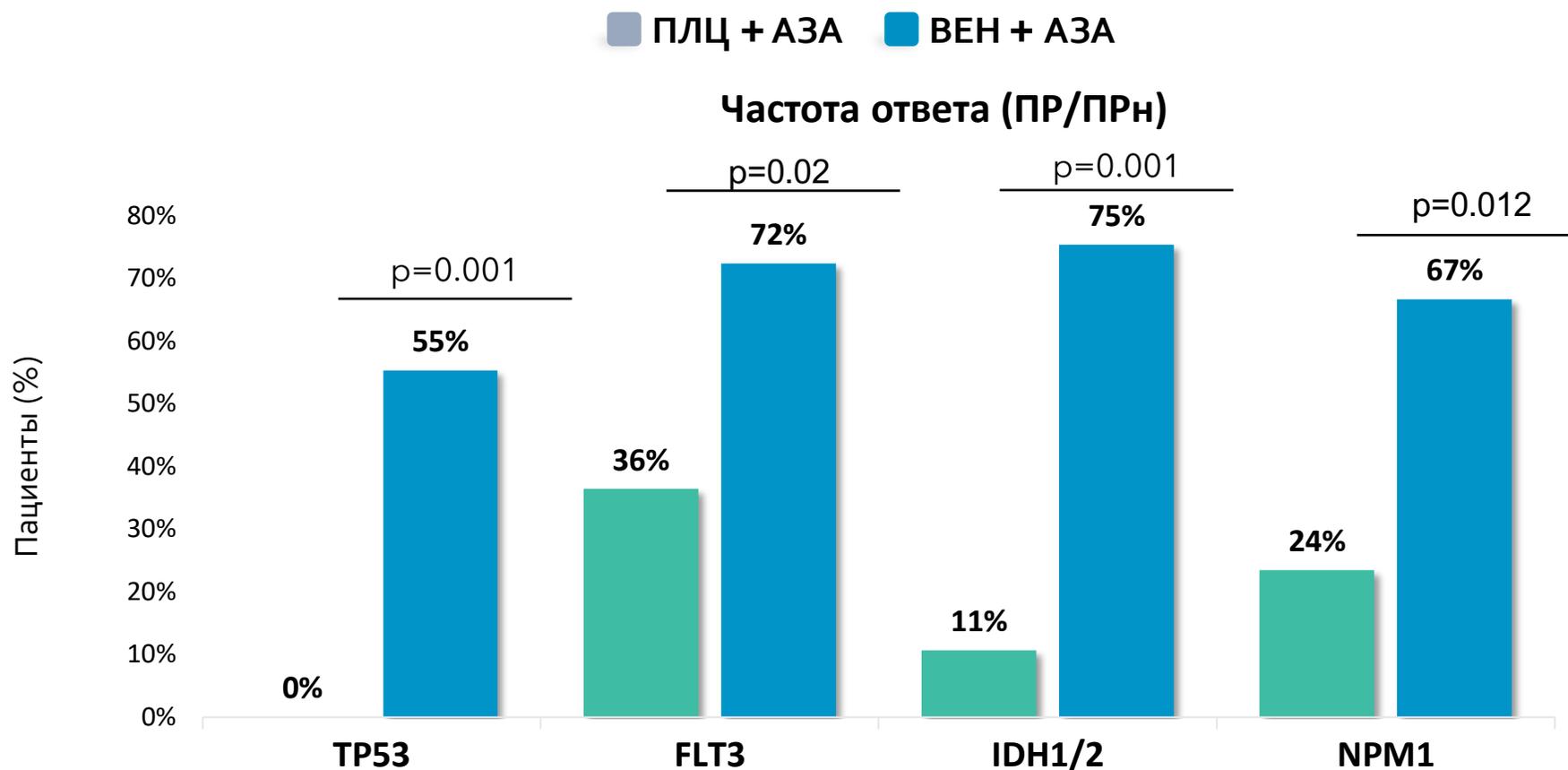


| События | ВЕН + АЗА n/N (%) | ПЛЦ + АЗА n/N (%) | HR (95% CI)† ВЕН + АЗА vs ПЛЦ + АЗА |
|------------------------|----------------------|----------------------|--|
| Все подгруппы | 161/286 (56.3) | 109/145 (75.2) | 0.64 (0.50, 0.82) |
| Цитоген-ий риск | | | |
| Промежуточный | 84/182 (46.2) | 62/89 (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

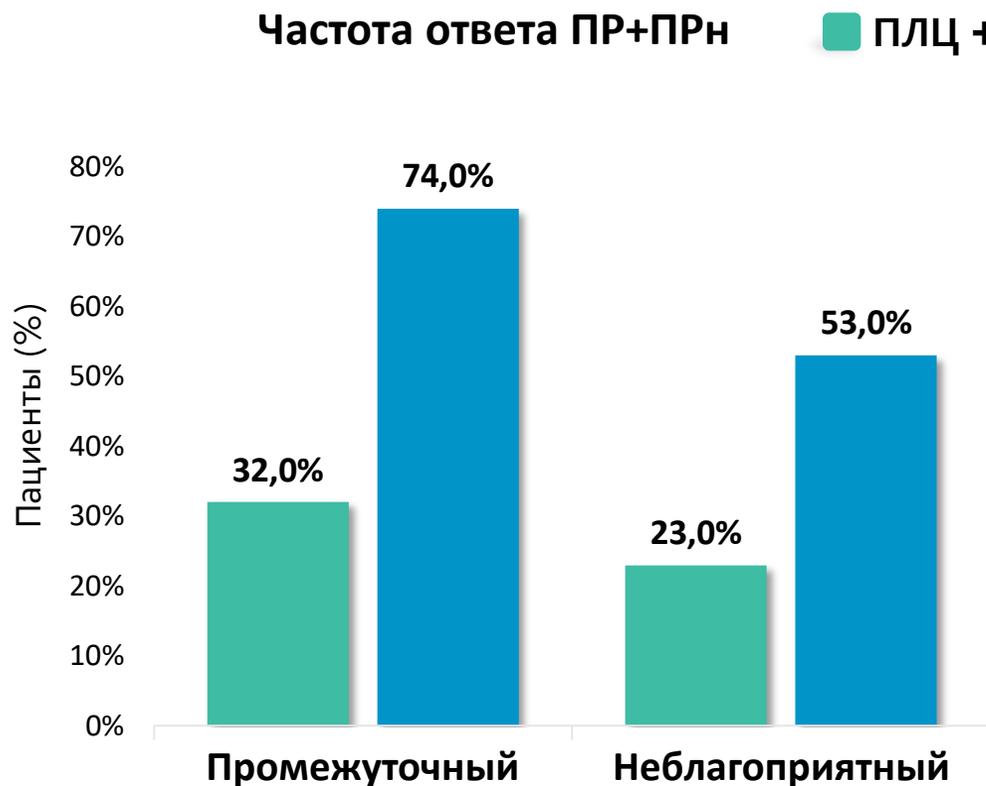
Эффективность: анализ подгрупп (молекулярный статус)



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)



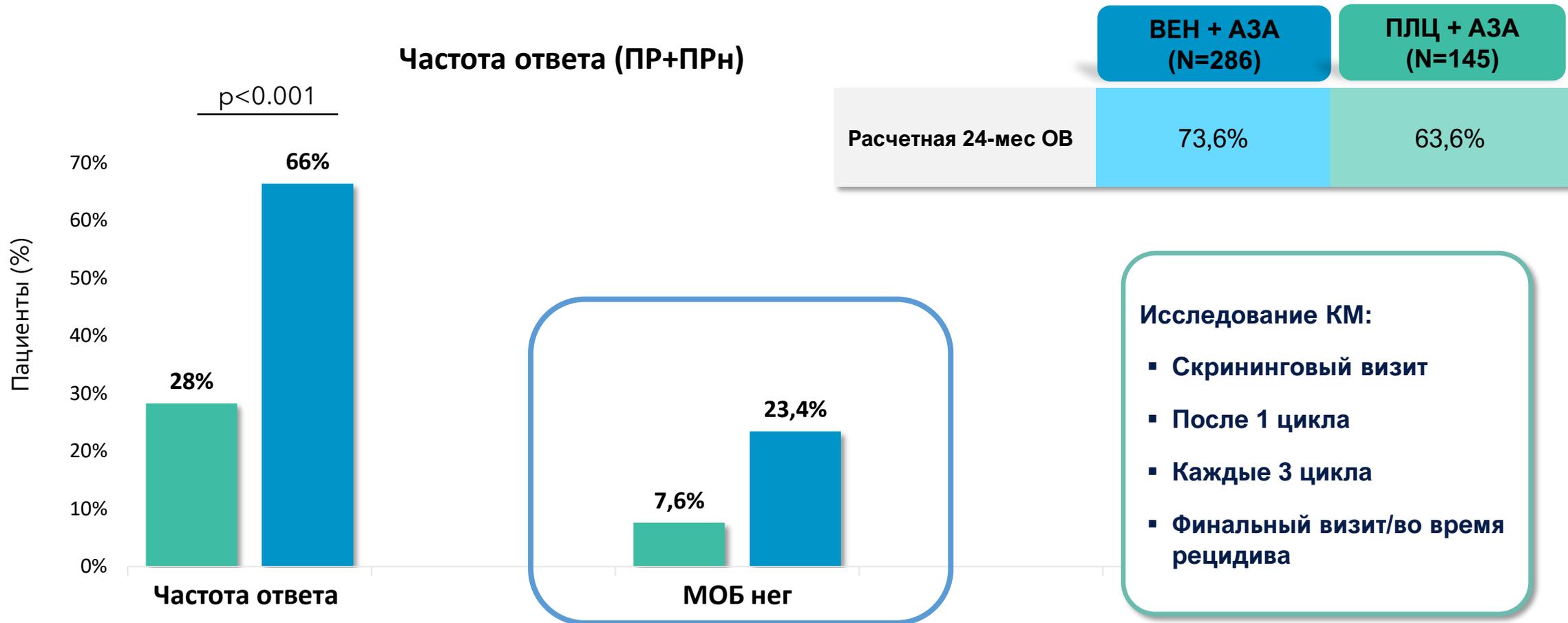
Общая выживаемость

| | 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



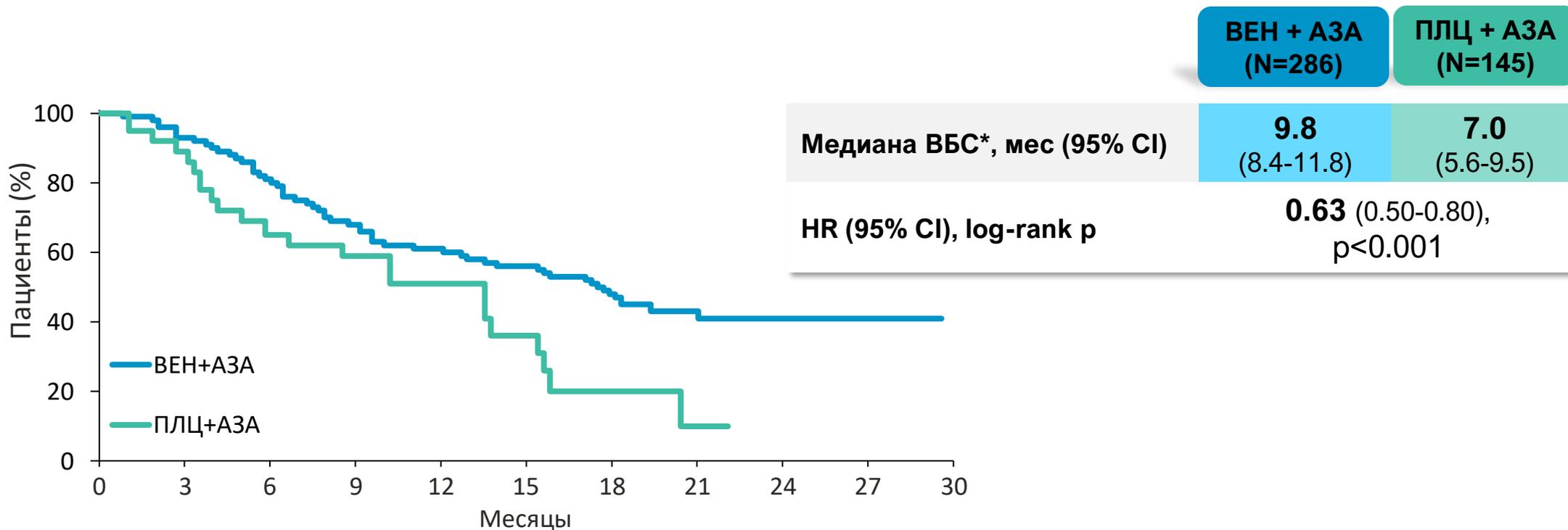
МОБ негативность – обнаружение 1 лейкозной клетки менее 10^{-3}

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 CYP3* | Осторожно Редукция дозы ≥ 2 раз | |
| Ингибиторы P-gp | Осторожно Редукция дозы ≥ 2 раз | |

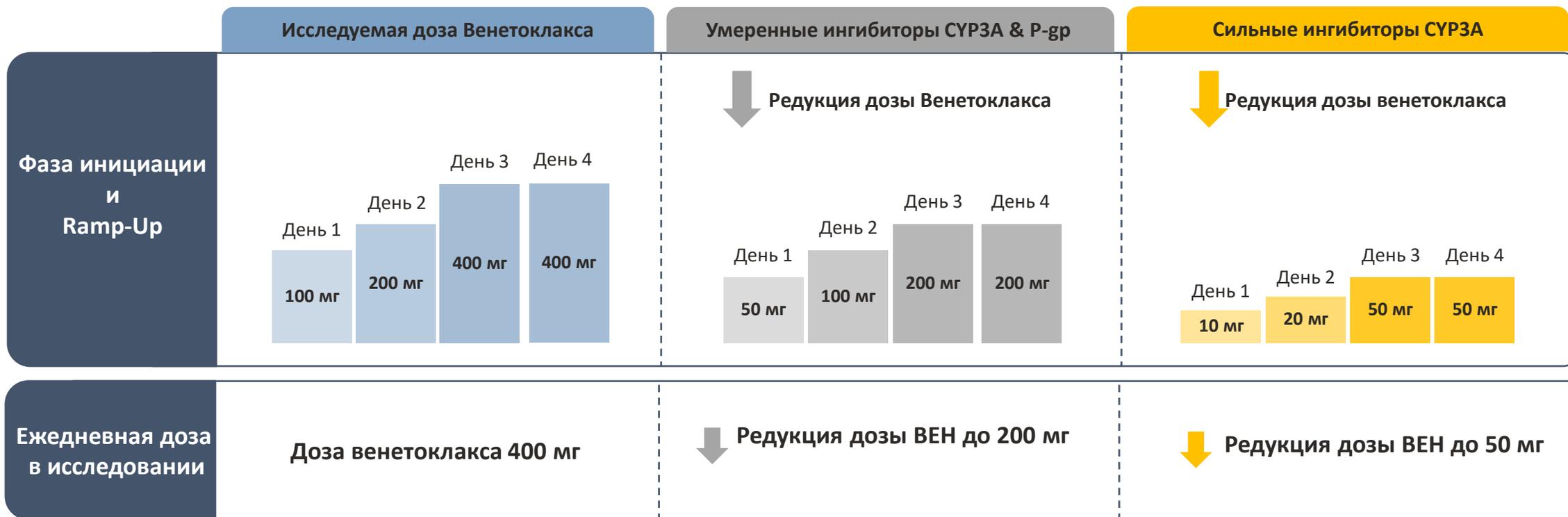
Умеренные ингибиторы CYP3A4

- 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 **венетоклак+децитабин** с 17.07.2020г: венетоклак **100 мг** внутрь в 1 день, **200 мг** внутрь 2 день, **400 мг** внутрь в 3 день, с 4 дня терапии - венетоклак **400 мг** внутрь + **децитабин** **20 мг/м² (38,2мг)** в/в кап - 5 дней, на фоне сопроводительной и гемотрансфузионной терапии эр.взвесью, тромбоконцентратом



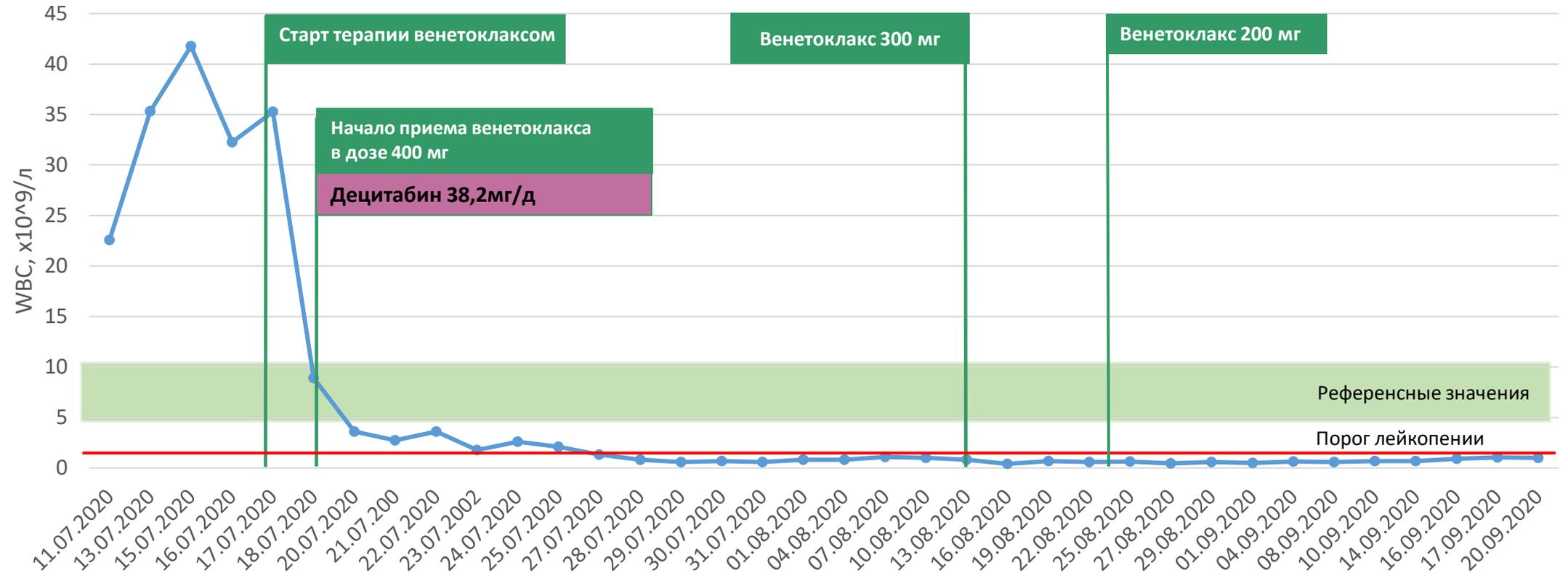
На фоне терапии **венетоклаксом** в дозе **400 мг** с **22.07.2020** г у пациента появились жалобы на онемение и парестезии в верхних конечностях, боли за грудиной, в коагулограмме увеличение уровня D-димера в 3 раза, при отсутствии изменений ЭКГ,ЭХОКГ - в связи с чем доза снижена до **200 мг/сут.**

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

| СYP3A4 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 СYP3A4: Азолы: посаконазол, вориконазол Ингибиторы протеасом: индинавир, лопинавир/ритонавир, телепревир Другие: кларитромицин, кониваптан, телитромицин | Редукция дозы венетоклакса на 75% |
| СYP3A4 индукторы* | |
| Умеренные СYP3A4 индукторы: Бозентан, уфавиренц, этравирин, модафинил, нафциллин | Рассмотреть возможность перехода на альтернативные препараты |
| Сильные СYP3A4 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 Illumin

Результат определения HLA типирования

№2061653100

| Лocus 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

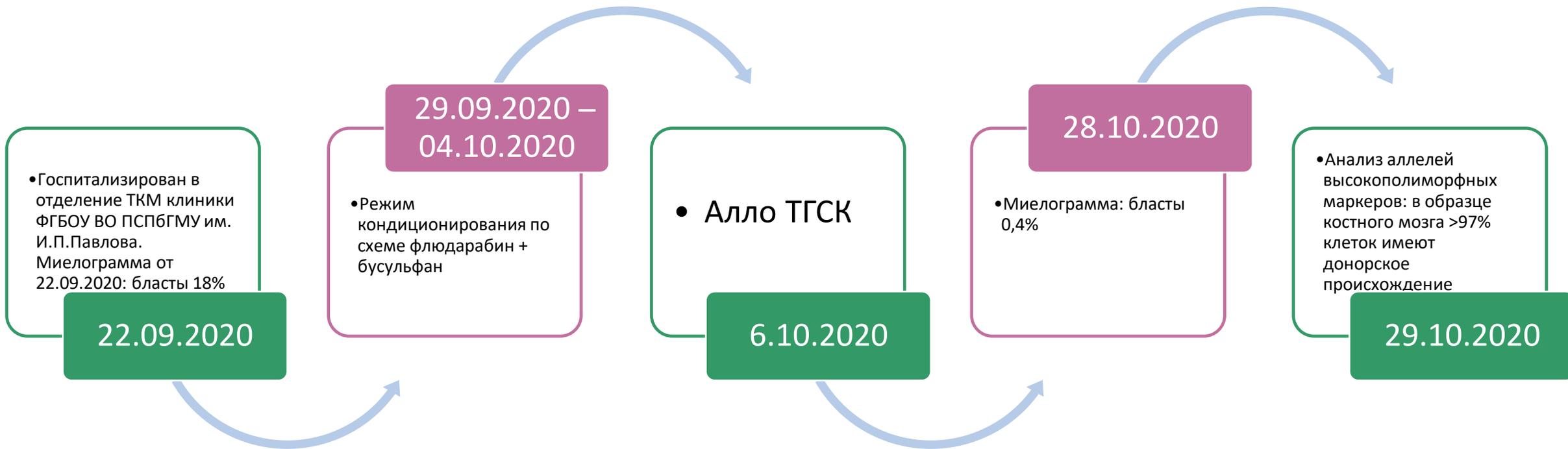
| Лocus HLA- | Результат |
|------------|-------------|
| A* | 30:XX 33:XX |
| B* | 13:XX 14:XX |



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%

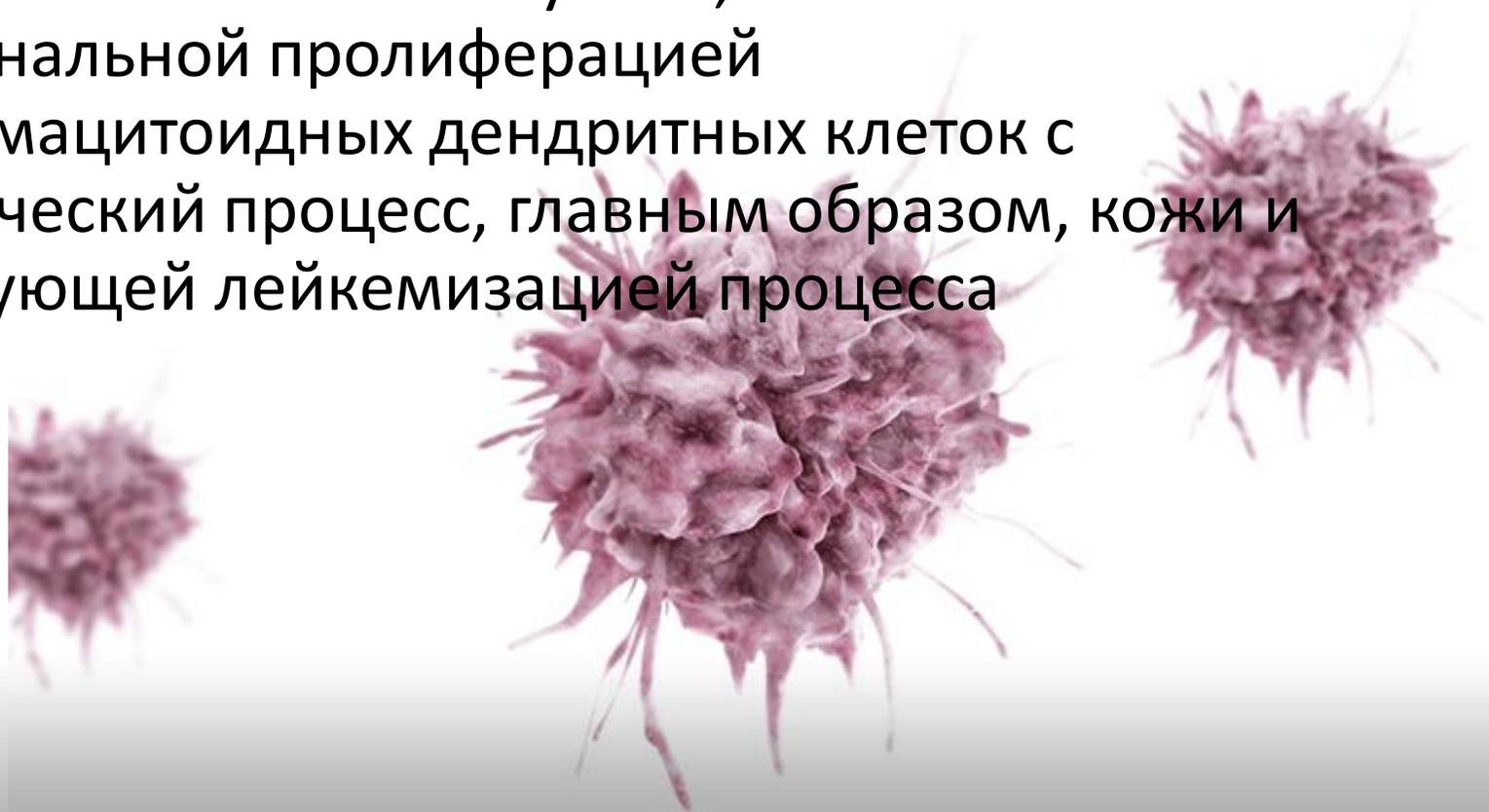
В настоящее время пациент находится на терапии **венетоклаксом** в дозировке 200 мг+ проведен 1 курс азацитидина **75** мг/м².

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 гемопоэтических
новообразований среди всех
возрастных групп пациентов
составляет 0,44%.

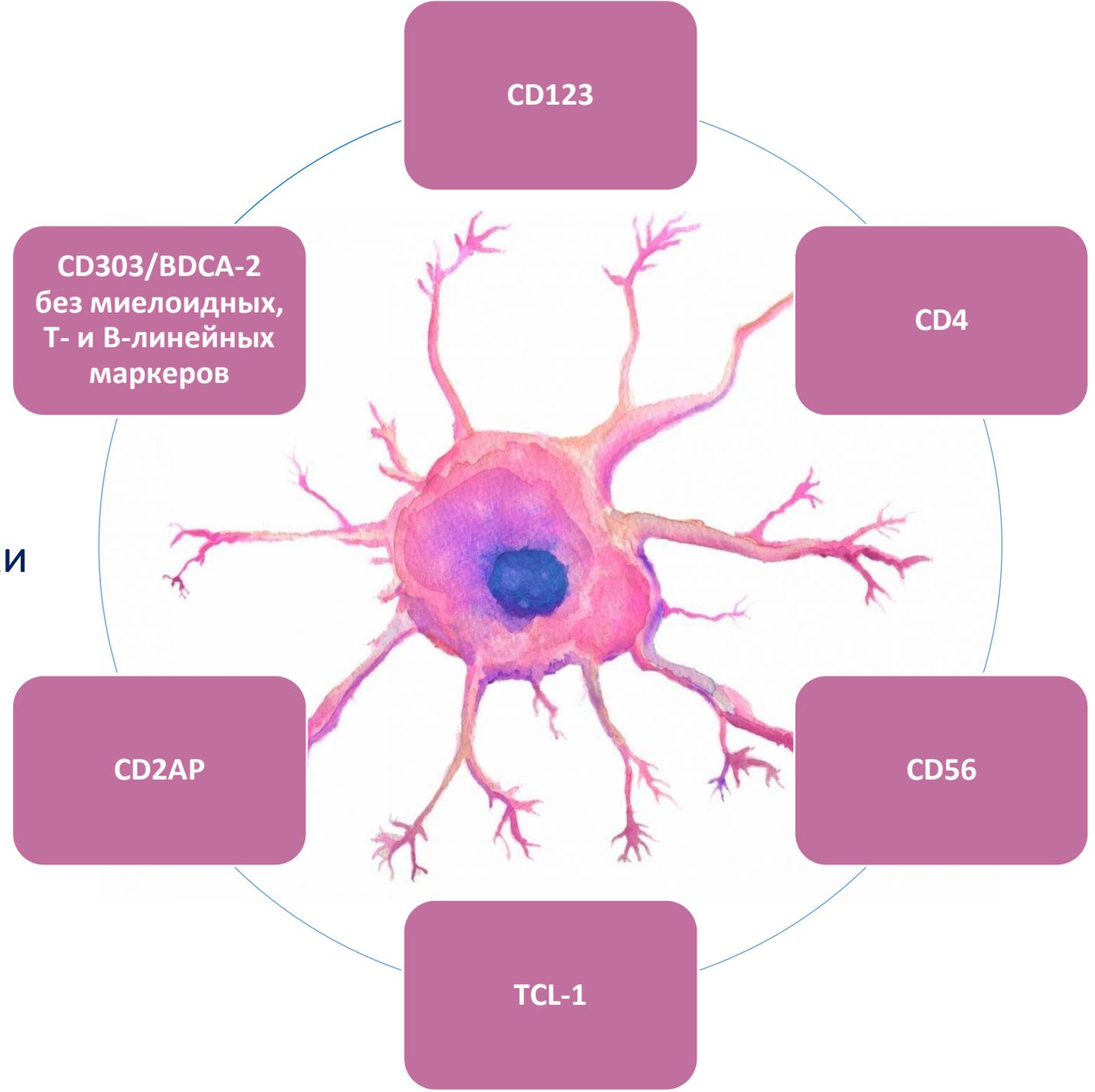
Средний возраст заболевших
варьирует от 60 до 70 лет.
Соотношение мужчин к женщинам 3:1

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.

Мегакарициты 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!

