

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-80-87>

Успешный опыт применения венетоклакса в терапии рефрактерного первичного плазмоклеточного лейкоза

И.В. Черкашина¹, М.А. Вернюк¹, С.В. Семочкин^{1,2}, Л.С. Хайруллина¹, А.М. Червонцева¹, Т.Ю. Смирнова¹,
Х.С. Косумова¹, А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ирина Васильевна Черкашина laivcher@gmail.com

Плазмоклеточный лейкоз — редкое, агрессивное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток, имеющее много общих черт как с плазмоклеточными новообразованиями, так и с острыми лейкозами. Несмотря на существенные изменения в подходах к терапии, прогноз при этом заболевании остается неблагоприятным.

Приведено описание случая первичного плазмоклеточного лейкоза у пациентки 62 лет, которая не имела ответа на индукционную программу VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). С учетом наличия t(11;14) в схему терапии включен высокоселективный ингибитор Bcl-2 венетоклакс (схема Ven-Vd). После 3 циклов индукции на основе венетоклакса достигнута очень хорошая частичная ремиссия. Далее реализованы высокодозная химиотерапия MEL200, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и 2 цикла консолидации Ven-Vd с достижением полного ответа. Отрицательный статус минимальной остаточной болезни (10^{-5}) подтвержден методом проточной цитофлуориметрии по аспирату костного мозга в 2 временных точках. Длительность ремиссии на момент подготовки публикации составила 24 мес. Пациентка продолжает получать поддерживающую терапию леналидомидом.

Ключевые слова: плазмоклеточный лейкоз, первичный плазмоклеточный лейкоз, множественная миелома, венетоклакс, бортезомиб

Для цитирования: Черкашина И.В., Вернюк М.А., Семочкин С.В. и др. Успешный опыт применения венетоклакса в терапии рефрактерного первичного плазмоклеточного лейкоза. Онкогематология 2025;20(1):80–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-80-87>

Successful experience of venetoclax in the treatment of refractory primary plasma cell leukemia

I. V. Cherkashina¹, M. A. Vernyuk¹, S. V. Semochkin^{1,2}, L. S. Khayrullina¹, A. M. Chervontseva¹, T. Yu. Smirnova¹,
Kh. S. Kosumova¹, A. A. Fedenko¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Irina Vasilevna Cherkashina laivcher@gmail.com

Plasma cell leukemia is a rare, aggressive disease characterized by clonal proliferation of plasma cells, having many features of both plasma cell neoplasms and acute leukemia. Despite significant changes in therapeutic approaches, the prognosis for this disease remains unfavorable.

The article describes a case of primary plasma cell leukemia in a 62-year-old patient who did not respond to the VCD induction program (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone). Given the presence of t(11;14), a highly selective Bcl-2 inhibitor, venetoclax, was included in the therapy regimen (Ven-Vd regimen). After 3 cycles of venetoclax-based induction, a very good partial remission was achieved. Then high-dose MEL200 chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation and 2 cycles of Ven-Vd consolidation were implemented, achieving a complete response. MRD-negativity (10^{-5}) was confirmed by flow cytometry on bone marrow aspirate at 2 time points. The remission duration at the time of publication was 24 months. The patient continues to receive maintenance therapy with lenalidomide.

Keywords: plasma cell leukemia, primary plasma cell leukemia, multiple myeloma, venetoclax, bortezomib

For citation: Cherkashina I.V., Vernyuk M.A., Semochkin S.V. et al. Successful experience of venetoclax in the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):80–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-80-87>

Введение

Плазмоклеточные опухоли представляют собой гетерогенную группу заболеваний, включающую моноклональную гаммапатию неопределенного значения, тлеющую миелому, солитарную плазмоцитому и множественную миелому (ММ). Плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ) — редкая форма плазмоклеточных опухолей, обладающая агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Ежегодно в России регистрируется 2,63 новых случая ММ на 100 тыс. населения, что составляет 0,66 % всех злокачественных опухолей у взрослых [1]. Эпидемиологических сведений по отдельным вариантам парапротеинемических гемобластозов нет — все варианты попадают в статистические отчеты как ММ. Согласно международным данным, ПКЛ занимает 1–2 % от всех случаев ММ, а заболеваемость составляет 0,04 случая на 100 тыс. населения [2]. Выделяют первичный ПКЛ (ППКЛ), возникающий *de novo* (60–70 %), и вторичный (ВПКЛ), развивающийся в результате клональной эволюции рецидивирующей ММ [3]. Для ППКЛ, в отличие от ВПКЛ, характерны более молодой возраст, наличие экстрамедуллярных очагов (гепато- и спленомегалия, поражение кожи), более частое выявление гиподиплоидии и транслокации t(11;14).

Диагностические критерии ПКЛ изначально сформулировал R. Kyle в 1974 г., предлагая считать таковым случаи ММ, когда в периферической крови определяется ≥ 20 % плазматических клеток (ПК) или $\geq 2 \times 10^9$ /л в абсолютном выражении [4]. Указанный порог был выбран произвольно. Позднее группой по изучению ММ и амилоидоза Каталонии (Испания) и клиникой Майо (США) были проведены собственные исследования для уточнения данных [5, 6]. На основании результатов этих исследований экспертами Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы в 2021 г. были пересмотрены критерии ПКЛ и снижен диагностический порог по количеству циркулирующих ПК с 20 до 5 % [3].

Помимо выявления циркулирующих ПК в периферической крови, заболевание может сопровождаться моноклональной парапротеинемией, протеинурией, повышением уровня β_2 -микроглобулина и активности лактатдегидрогеназы. При высокой опухолевой нагрузке часто диагностируются анемия, тромбоцитопения, поражение почек и гиперкальциемия.

Агрессивное клиническое поведение ПКЛ, имеющее сходство с острыми лейкозами, требует незамедлительного начала лечения. В настоящее время отсутствуют общепринятые схемы терапии ПКЛ, а текущие подходы экстраполированы из лечения пациентов с ММ. Имеющиеся рекомендации базируются на ог-

раниченных данных ретроспективных и проспективных исследований, охватывающих небольшие когорты пациентов. В клинических исследованиях, посвященных ММ, диагноз ПКЛ всегда является критерием исключения. До появления новых таргетных препаратов в начале 2000-х годов результаты лечения пациентов ПКЛ были неудовлетворительными: частота общего ответа (ЧОО) составляла 29 % с медианой общей выживаемости (ОВ) ≤ 6 мес. Внедрение в современные протоколы терапии иммуномодулирующих препаратов (ИМП), ингибиторов протеасом (ИП) и моноклональных антител позволило достичь ЧОО > 70 % с медианой ОВ 19–51 мес преимущественно при ППКЛ. В случае ВПКЛ результаты лечения по-прежнему неудовлетворительны [7]. Так, в ретроспективном исследовании терапии на основе современных препаратов медиана ОВ при ППКЛ составила 36,6 мес в сравнении с 3,2 мес у пациентов с ВПКЛ [8]. Среди факторов, оказывающих отрицательное влияние на ОВ, выделяют повышение уровня креатинина, лактатдегидрогеназы, кальция и β_2 -микроглобулина [9]. В работе A. Jurczynsyn и соавт. независимыми факторами неблагоприятного прогноза были возраст старше 60 лет, тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л и число циркулирующих ПК > 20 %. При сочетании 2–3 данных факторов медиана ОВ у пациентов с ППКЛ была < 12 мес, в то время как при наличии только 1 из них она достигала 27 мес, а при их отсутствии — 46 мес [2]. Выявление у пациентов с ПКЛ генетических аномалий высокого риска, так же как и у пациентов с ММ, значительно ухудшает прогноз [10].

Применение бортезомибсодержащих режимов позволяет быстро снизить опухолевую нагрузку и достичь более глубокого ответа с медианой ОВ 23 мес. Реализация высокодозной консолидации с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяет продлить медиану ОВ до 35 мес против 13 мес, если она не проводится [2]. Эффективность ИП и высокодозной консолидации с ТГСК впервые продемонстрировали W.I. Gonsalves и соавт. в большом ретроспективном анализе. У пациентов с ППКЛ в период с 1973 по 2009 г. отмечено увеличение медианы ОВ с 5 до 12 мес за счет интенсификации лечения и внедрения новых препаратов [11].

P. Musto и соавт. применили леналидомид и дексаметазон (схема Rd) у пациентов с ППКЛ. ЧОО в этом исследовании составила 73,9 % с медианами выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ 14 и 28 мес соответственно [12]. Есть работы, где показана эффективность сочетания ИП и ИМП как у молодых пациентов — кандидатов для ТГСК, так и у пациентов старших возрастных групп. Новые генерации ИП, в том числе карфилзомиб, имеют отличную от производных

борной кислоты химическую структуру, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики и более выраженную клиническую активность [13]. В проспективном исследовании II фазы (EMN12/HOVON129) использованы комбинация карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона (KRd) в индукции, высокодозная консолидация у сохраненных пациентов моложе 65 лет и поддерживающая терапия (ПТ) карфилзомибом и дексаметазоном. Медианы ОВ и ВБП составили соответственно 28,4 и 15,5 мес в группе высокодозной консолидации и 24,8 и 13,8 мес без нее [14].

Перспективным подходом к лечению ПКЛ является применение блокаторов Bcl-2. Ранее S. Kumar и соавт. в небольшом исследовании I фазы показали эффективность венетоклакса в монотерапии у пациентов с рецидивирующим течением ММ при наличии t(11;14) [15]. В исследовании III фазы BELLINI (Vd ± венетоклакс) достигнуто увеличение медианы ВБП до 22,4 мес у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, получавших венетоклакс, против 11,5 мес в группе контроля [16]. Комбинация венетоклакса с карфилзомибом и дексаметазоном (Ven-Kd) протестирована на группе пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, в которой ЧОО составила 78 % с достижением очень хорошей частичной ремиссии в 56 % случаев. Наилучшие результаты в этом исследовании получены у пациентов с диагностированной t(11;14): ЧОО 100 %, очень хорошая частичная ремиссия 88 % [17].

В отличие от ММ, при которой t(11;14) обнаруживают у 15–20 % пациентов, в случае ПКЛ она встречается у половины больных, ассоциируясь с высокой экспрессией Bcl-2 и Mcl-1 [17]. Синергизм применения венетоклакса с дексаметазоном и бортезомибом (Vd) в данном случае опосредован общим блокирующим действием в отношении Mcl-1. При этом работ, посвященных эффективности венетоклакса в монорежиме или в составе комбинированной терапии при ПКЛ, крайне мало. По сути, это лишь описание единственного клинического случая успешного применения венетоклакса при рецидивах ВПКЛ и сообщения о комбинировании венетоклакса с моноклональными антителами при резистентном течении ППКЛ [18–20].

Проведение высокодозной консолидации и ПТ у пациентов моложе 65 лет с ППКЛ, получивших в индукционной терапии бортезомибсодержащие режимы, так же как и у пациентов с ММ высокого риска, ассоциировано с большей ОВ и более глубоким ответом. Оптимальные сроки реализации высокодозной консолидации — после 3–4 индукционных курсов при условии достижения ответа, однако вопрос о выборе оптимального режима консолидации — аутологичная ТГСК (ауто-ТГСК), tandemная ауто-ТГСК, ауто-алло или аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) на сегодняшний день остается открытым. Возможно, tandemная ТГСК позволит увеличить глубину и продолжительность ремиссии, однако имеющихся данных недостаточно.

В ретроспективном анализе EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation, Европейская группа по трансплантации костного мозга) у пациентов с ПКЛ, получивших высокодозную консолидацию с последующей ауто-ТГСК, медианы ВБП и ОВ составили 14,3 и 25,7 мес соответственно [21]. В. Dhakal и соавт. опубликовали результаты крупного ретроспективного исследования, в котором не было существенных различий в ОВ и ВБП у пациентов, получивших алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК. В группе алло-ТГСК 4-летние ОВ и ВБП составили 31 и 19 % против 28 и 17 % в группе ауто-ТГСК соответственно. При этом частота рецидивов была ниже после алло-ТГСК (69 % против 76 %), но был выше уровень летальности (12 % против 7 %) [22]. Аналогичные результаты представлены в исследовании А. Mahindra и соавт., в котором у пациентов с ПКЛ, получивших любые виды ТГСК в качестве консолидации, 3-летняя ВБП составила 34 %, ОВ — 62 %; а также в работе I.G. Chineke и соавт., где достигнуто статистически значимое увеличение медианы ОВ при проведении любых видов ТГСК с 5,7 до 44,9 мес [8, 23].

Клинический случай

Пациентка 62 лет в мае 2022 г. обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на нарастающие в течение 2 мес боли в грудном отделе позвоночника, одышку, общую слабость, кашель. При обследовании по месту жительства по данным компьютерной томографии органов грудной полости выявлены образование заднего средостения, двусторонний гидроторакс. По данным эхокардиографии при сохранной функции левого желудочка имело место коллабирование свободной стенки правого предсердия за счет сдавления сердца извне. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выявлено гиперметаболическое образование, исходящее из позвонка Th9, распространяющееся паравerteбрально до уровня грудных позвонков Th8–Th10, размерами 87 × 114 мм, с инвазией плевры справа, массивным двусторонним гидротораксом и субтотальным литическим поражением скелета (рис. 1).

С подозрением на злокачественное новообразование заднего средостения пациентка госпитализирована в торакальное отделение, где 11.05.2022 была выполнена видеоассистированная биопсия данной опухоли. При гистологическом исследовании выявлены крупные лимфоидные клетки CD20-CD45-CD79a-CD138⁺CD38⁺ в части с положительной экспрессией Bcl-2, MUM1 и PAX5. Индекс пролиферативной активности Ki-67 достигал 50 % (рис. 2, 3). С предварительным диагнозом плазмобластной лимфомы пациентка была переведена в отделение высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга.

При поступлении в мазке периферической крови определялось 32 % ПК, представленных преимущественно одноклеточными морфологически зрелыми клетками небольшого

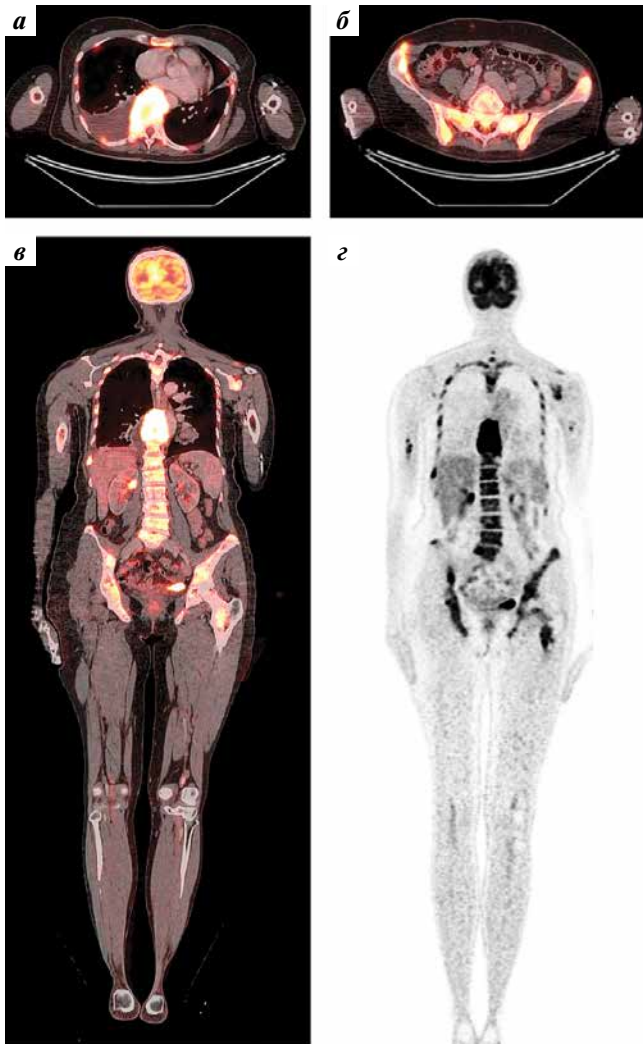


Рис. 1. Результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до лечения: а — наличие гиперметаболической однородной гипervasкулярной опухолевой ткани в заднем средостении с деструкцией тела Th9, правосторонний большой выпот в плевральной полости за счет инвазии опухолью плевральных листков (горизонтальный срез на уровне Th9); б—г — множественное метастатическое поражение костей скелета

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before treatment: а — presence of hypermetabolic homogeneous hypervasculature tumor tissue in the posterior mediastinum with destruction of the Th9 body, right-sided large effusion in the pleural cavity due to tumor invasion of the pleural sheets (horizontal section at the Th9 level); б—г — multiple metastatic lesions of the skeletal bones

и среднего размера. Встречались единичные крупные плазмциты с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и остатками нуклеол (рис. 4). Концентрация гемоглобина 98,3 г/л, эритроцитов $2,94 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов $13,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $287,8 \times 10^9/\text{л}$. При проведении проточной цитофлуориметрии популяция ПК с aberrантным иммунофенотипом $\text{CD45}^+\text{CD19}^-\text{CD38}^+\text{CD138}^+\text{CD56}^+\text{CD79a}^+$ составила $4,32 \times 10^9/\text{л}$, или 32 % от всех посчитанных миелокариоцитов. В пунктате костного мозга плацдарм ПК составил 65 % (рис. 5). При исследовании методом флуоресцентной гибридизации

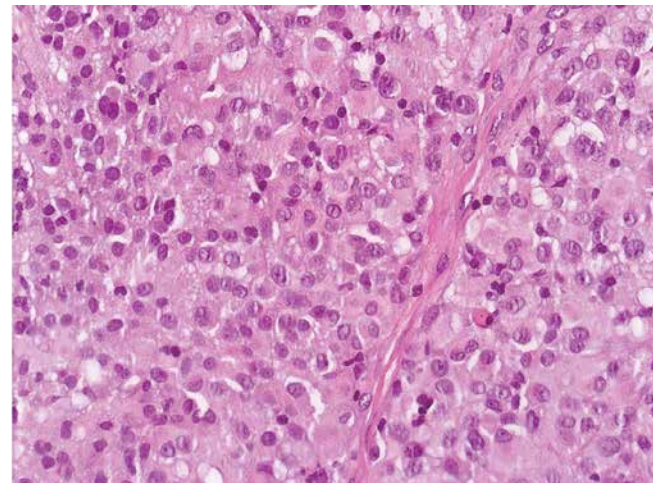


Рис. 2. Результаты гистологического исследования биоптата опухоли заднего средостения: опухоль состоит из относительно мономорфных клеток с плазмцитойдной морфологией, обильной эозинофильной цитоплазмой, округлыми ядрами и заметными ядрышками ($\times 400$; окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 2. Histological examination of a biopsy specimen of a posterior mediastinal tumor: the tumor consists of relatively monomorphic cells with plasmacytoid morphology, abundant eosinophilic cytoplasm, round nuclei and prominent nucleoli ($\times 400$; hematoxylin and eosin staining)

in situ обнаружены множественные генетические аномалии, включая $t(11;14)(q14;q32)$ с дополнительными деривативными хромосомами 14, делецией генов DLEU ($13q14$) и TP53 ($17p13.1$), трисомию хромосомы 4 и дупликацию гена FGFR3 ($4p16$). При электрофоретическом исследовании белков выявлено следовое количество белка Бенс-Джонса в сыворотке, протеинурия данного белка 0,88 г/сут. По данным нефелометрии концентрация $\beta 2$ -микроглобулина составила 5,44 мг/л (норма 0,97–2,64 мг/л). Обнаруженные в плевральном выпоте опухолевые клетки имели характерный иммунофенотип — $\text{CD138}^+\text{CD38}^+$.

По совокупности клинических данных у больной установлен диагноз ППКЛ и начата терапия по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Однако уже после 1-го курса отмечены нарастание болевого синдрома, увеличение размеров паравертебрального образования. С учетом наличия $t(11;14)$ и экспрессии Bcl-2 начата терапия 2-й линии с использованием венетокласа в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном (схема Ven-Vd). В результате проводимой терапии отмечены быстрое купирование одышки, кашля и сокращение размеров паравертебрального образования. После завершения 3 курсов по программе Ven-Vd достигнута очень хорошая частичная ремиссия с нормализацией числа периферических клеток в крови и костном мозге, купированием секреции М-протеина, сокращением размеров паравертебрального образования, снижением метаболической активности в ткани плазмцитомы и остеолитических очагах (данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой) (рис. 6).

С учетом неблагоприятного прогноза и высокого риска прогрессирования пациентке в октябре 2022 г. на нестабильном кроветворении проведены мобилизация (с применением цитарабина) и сбор гемопоэтических

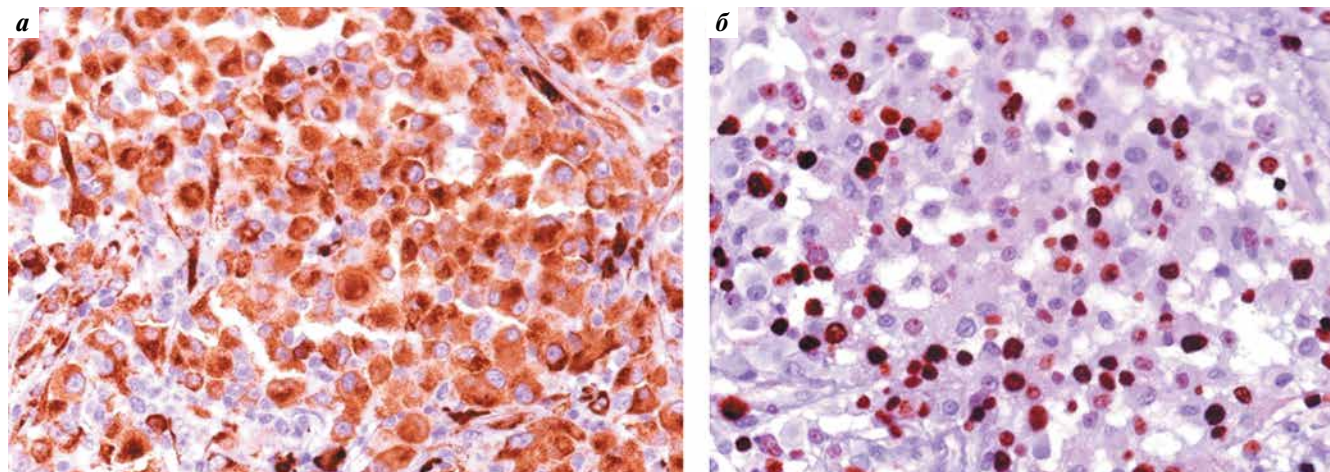


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования опухоли заднего средостения: а — все опухолевые клетки экспрессируют VS38c ($\times 400$; окраска VS38c); б — индекс пролиферативной активности (Ki-67) составляет 40 % ($\times 400$; окраска Ki-67)

Fig. 3. Immunohistochemical examination of a posterior mediastinal tumor: a — all tumor cells express VS38c ($\times 400$; VS38c staining); б — the proliferative activity index (Ki-67) is 40 % ($\times 400$; Ki-67 staining)

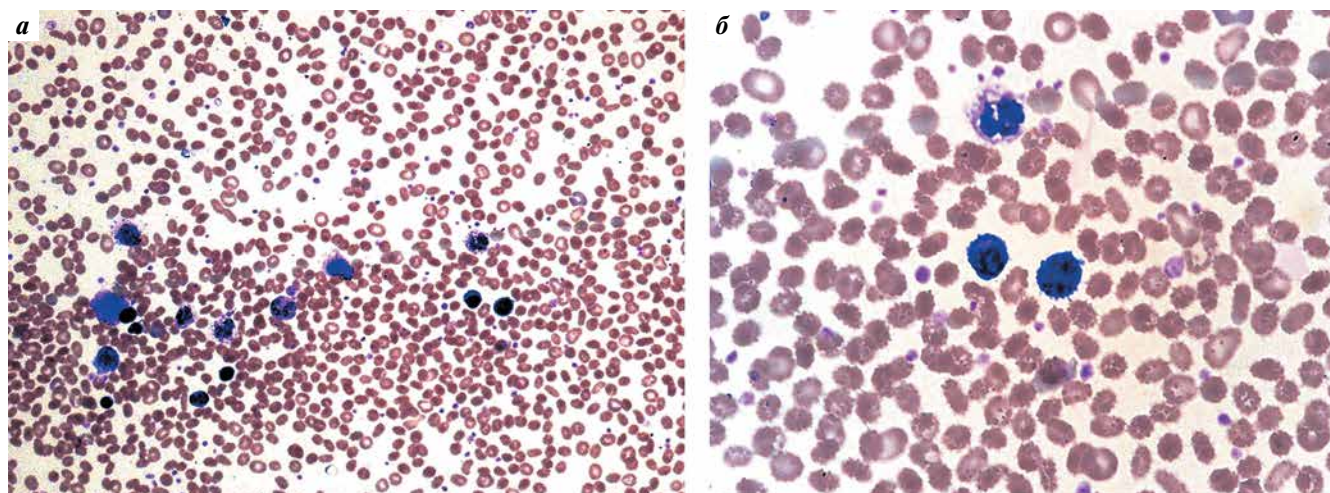


Рис. 4. Результаты мазка периферической крови: а — присутствуют клетки с морфологическими признаками плазмклеточной дифференцировки ($\times 400$; окраска по Романовскому—Гимзе); б — плазматические клетки представлены преимущественно однородными мелкими и среднего размера морфологически зрелыми клетками, единичными крупными клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением с остатками нуклеол ($\times 1000$; окраска по Романовскому—Гимзе)

Fig. 4. Peripheral blood smear: a — cells with morphological signs of plasma cell differentiation are present ($\times 400$; Romanovsky—Giemsa staining); б — plasma cells are represented mainly by homogeneous small and medium-sized morphologically mature cells, single large cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, with remnants of nucleoli ($\times 1000$; Romanovsky—Giemsa staining)

стволовых кроветворных клеток и через месяц выполнены высокодозная консолидация мелфаланом 200 мг/м^2 с последующей ауто-ТГСК. Перелито $7,5 \times 10^6/\text{л}$ CD34^+ -клеток. Посттрансплантационный период осложнился развитием длительной (>1 мес) панцитопенией, эпизодом фебрильной нейтропении, тяжелой двусторонней пневмонией с дыхательной недостаточностью и токсическим миокардитом с развитием пароксизма трепетания предсердий. Посевы крови из вены и центрального венозного катетера неоднократно стерильные. ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр, вируса герпеса человека 1, 2 и 6-го типов методом полимеразной цепной реакции не обнаружены. Результаты анализа крови на маннан и галактоманнан отрицательные. Пациентке проводи-

лись эмпирическая антимикробная, противогрибковая и противовирусная терапия, коррекция белковой и нутритивной недостаточности, электролитных нарушений, заместительная терапия, включая трансфузии эритроцитарной взвеси и концентрата тромбоцитов, а также стероидная терапия по поводу токсического миокардита. Все осложнения купированы. Восстановление гранулопоэза на 32-й день, тромбоцитопоэза на 34-й день. После выписки из стационара у больной отмечено повторное развитие цитопении IV степени, пациентка перенесла COVID-19 в легкой форме.

Через 3 мес после ауто-ТГСК, в марте 2023 г., проведено контрольное обследование, в том числе с оценкой минимальной остаточной болезни (МОБ) методом

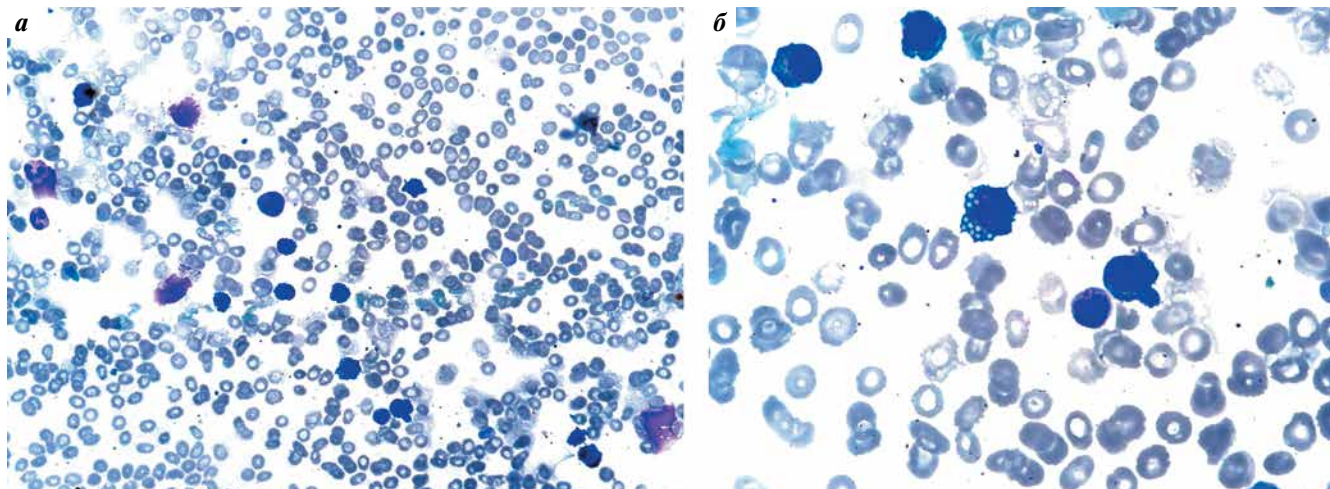


Рис. 5. Цитологическая картина аспирата костного мозга: а — выраженная инфильтрация костного мозга плазматическими клетками среднего размера с эксцентрично расположенным ядром, перинуклеарной зоной просветления, угнетение ростков нормального кроветворения ($\times 400$; окраска по Романовскому—Гимзе); б — инфильтрация костного мозга плазматическими клетками разной степени зрелости с широкой интенсивно базофильной цитоплазмой. В единичных клетках присутствуют кристаллические включения голубоватого цвета за счет конденсации иммуноглобулинов (центрально расположенная клетка) ($\times 1000$; окраска по Романовскому—Гимзе)

Fig. 5. Cytological picture of bone marrow aspirate: а — pronounced infiltration of bone marrow by medium-sized plasma cells with an eccentrically located nucleus, perinuclear zone of enlightenment, suppression of normal hematopoiesis ($\times 400$; Romanovsky—Giemsa staining); б — infiltration of bone marrow by plasma cells of varying maturity with wide, intensely basophilic cytoplasm. Single cells contain bluish crystalline inclusions due to condensation of immunoglobulins (the centrally located cell) ($\times 1000$; Romanovsky—Giemsa staining)



Рис. 6. Результаты позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой перед началом поддерживающей терапии: множественные очаги в костях с низкой метаболической активностью, наличие резидуальной опухолевой ткани в заднем средостении

Fig. 6. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before the start of maintenance therapy: multiple foci in the bones with low metabolic activity, the presence of residual tumor tissue in the posterior mediastinum

многоцветной проточной цитометрии (с чувствительностью 10^{-5}) в аспирате костного мозга: выявлена МОБ-отрицательная ремиссия. Для консолидации больной

проведено еще 2 курса терапии по программе Ven-Vd, и далее начата ПТ леналидомидом. В настоящее время, спустя 2 года после ауто-ТГСК, по данным контрольного обследования сохраняется МОБ-отрицательная ремиссия. ПТ планируется до прогрессирования.

Обсуждение

Плазмоклеточный лейкоз является редкой формой плазмоклеточных опухолей, обладающей агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Общность ПКЛ с другим плазмоклеточными новообразованиями, в частности с ММ, подтверждается наличием характерного фенотипа — $\text{CD}138^+$, $\text{CD}38^+$. Опухолевые клетки часто лишены экспрессии молекул адгезии ($\text{CD}56$, LFA-1 , LFA-3 , VLA-5), что, возможно, обуславливает высокую частоту экстрамедуллярного поражения при ПКЛ и реже возникающие литические очаги в костях в отличие от ММ. При иммунофенотипировании может определяться экспрессия $\text{CD}20$, $\text{CD}45$, $\text{CD}19$, $\text{CD}27$, $\text{CD}23$ и иногда $\text{CD}71$, $\text{CD}117$, HLA-DR [24]. Особенностью нашего случая было выявление в дебюте массивного образования в грудной полости, изначально расцененного как опухоль заднего средостения. Однако наличие циркулирующих ПК с aberrантным иммунофенотипом и данные иммуногистохимического исследования биоптата опухоли позволили верифицировать диагноз.

Для ПКЛ характерно выявление комплексного кариотипа, различных хромосомных aberrаций: транслокаций ($11;14$), ($14;16$), MYC , $\text{del}(17p)$, $\text{del}(1p21)$, мутаций в гене TP53 . При ППКЛ, в отличие от ВПКЛ, чаще обнаруживают гиподиплоидный кариотип

и t(11;14) [25]. У нашей пациентки также выявлены множественные генетические аномалии, включая t(11;14), наличие которой нередко сопровождается увеличением экспрессии Bcl-2, что, по некоторым данным, ассоциировано с лучшей ОВ [25].

Общепринятые стандарты терапии ПКЛ отсутствуют. Так же как при ММ, в индукционной терапии используются бортезомибсодержащие режимы. В нашем случае после подтверждения диагноза начато лечение с использованием бортезомиба, циклофосфана и дексаметазона (схема VCD). Однако прогрессирование процесса сразу после 1-го курса потребовало смены лечебной тактики. Принимая во внимание выявленную у нашей пациентки t(11;14) и имеющиеся данные литературы об эффективности ингибиторов Bcl-2 в терапии ММ, а также наличие публикаций об их применении при рефрактерном/рецидивирующем течении ПКЛ, мы приняли решение о включении в терапию венетоклакса. Благодаря этому уже после 1-го курса 2-й линии терапии у пациентки зафиксирован ответ в виде элиминации циркулирующих ПК, эрадикации плазмоклеточной инфильтрации костного мозга и уменьшения размеров опухолевого конгломерата.

Агрессивный характер течения ПКЛ, как и при ММ высокого генетического риска, диктует необходимость ранней интенсификации лечения с проведением высокодозной консолидации и ТГСК при условии достижения ответа. В нашем случае с учетом возраста пациентки запланирована тандемная ауто-ТГСК. Поэтому после достижения полной иммунохимической и костномозговой ремиссии и завершения 3 курсов по программе Ven-Vd мы провели мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых кроветворных клеток и выполнили высокодозную консолидацию с последующей аутологичной трансплантацией кост-

ного мозга. Однако от проведения повторной ауто-ТГСК в связи с длительностью и тяжестью посттрансплантационных осложнений было решено отказаться.

Подобно пациентам с ММ, при ПКЛ проведение ПТ после завершения ауто-ТГСК позволяет снизить риск раннего прогрессирования [24]. Обычно применяют ИМП или ИП как в монорежиме, так и в составе комбинированных схем [26]. В небольшом ретроспективном исследовании у пациентов с ПКЛ, получивших ПТ после ауто-ТГСК, отмечено значительное увеличение ВБП с 3,8 до 18,6 мес и ОВ с 16,1 до 31,8 мес по сравнению с группой без ПТ [27]. Поэтому в нашем случае после завершения консолидации начата ПТ леналидомидом, которая продолжается по настоящее время. По данным контрольного обследования на момент написания статьи у пациентки сохраняется МОБ-отрицательная ремиссия.

Заключение

Плазмоклеточный лейкоз — редкая и агрессивная плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся низкой выживаемостью больных. Помимо общих черт с ММ, имеет уникальные клинические, биологические и прогностические особенности. Оптимальная стратегия для достижения максимального эффекта терапии ПКЛ — применение мультикомпонентных схем в индукции с использованием ИП и ИМП, выполнение ТГСК в 1-й линии и дальнейшее проведение ПТ. Транслокация t(11;14) у пациентов с ПКЛ — потенциальная мишень для применения высокоселективных ингибиторов Bcl-2, что подтверждает представленный нами клинический случай. Однако необходимы дальнейшие проспективные исследования для изучения и лучшего понимания генетических механизмов развития болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Jurczyszyn A., Radocha J., Davila J. et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol* 2018;180(6):831–9. DOI: 10.1111/bjh.15092
3. Fernández de Larrea C., Kyle R., Rosiñol L. et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J* 2021;11(12):1–5. DOI: 10.1038/s41408-021-00587-0
4. Kyle R.A., Maldonado J.E., Bayrd E.D. Plasma cell leukemia: report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974;133(5):813–8. DOI: 10.1001/archinte.133.5.813
5. Granell M., Calvo X., Garcia-Guiñón A. et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica* 2017;102(6):1099–104. DOI: 10.3324/haematol.2016.158303
6. Ravi P., Kumar S.K., Roeker L. et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8(12):1–7. DOI: 10.1038/s41408-018-0140-1
7. Guan J., Ma J., Chen B. Clinical and cytogenetic characteristics of primary and secondary plasma cell leukemia under the new IMWG definition criteria: a retrospective study. *Hematology* 2023;28(1):2254556. DOI: 10.1080/16078454.2023.2254556
8. Chineke I.G., Wertheim B.C., Roe D. et al. Plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 150 patients. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):8014. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8014
9. Suska A., Vesole D.H., Castillo J.J. et al. Plasma cell leukemia — facts and controversies: more questions than answers? *Clin Hematol Int* 2020;2(4):133–42. DOI: 10.2991/chi.k.200706.002
10. Gupta D., Moule P., Aggarwal C. et al. Improved outcome of primary plasma cell leukemia in the current era with the use of novel agents and autologous bone marrow transplants — a single

- centre experience. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2024;40(3):400–6. DOI: 10.1007/s12288-023-01731-5
11. Gonsalves W.I., Rajkumar S.V., Go R.S. et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood* 2014;124(6):907–12. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565051
 12. Musto P., Simeon V., Martorelli M.C. et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia* 2014;28(1):222–5. DOI: 10.1038/leu.2013.241
 13. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
 14. Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
 15. Van de Donk N.W.C.J., Minnema M.C., van der Holt B. et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomide-based therapy (EMN12/HOVON-129): final analysis of a non-randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1119–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00405-9
 16. Kumar S., Vij R., Kaufman J.L. et al. Venetoclax monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: safety and efficacy results from a phase I study. *Blood* 2016;128(22):488. DOI: 10.1182/blood.v128.22.488.488
 17. Kumar S.K., Harrison S.J., Cavo M. et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1630–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30525-8
 18. Tiedemann R.E., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A. et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22(5):1044–52. DOI: 10.1038/leu.2008.4
 19. Kupsh A., Arnall J., Voorhees P. A successful case of venetoclax-based therapy in relapsed/refractory secondary plasma cell leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(5):1274–8. DOI: 10.1177/1078155219895072
 20. Gonsalves W.I., Buadi F.K., Kumar S.K. Combination therapy incorporating Bcl-2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Eur J Haematol* 2018;100(2):215–7. DOI: 10.1111/ejh.12986
 21. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M. et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Am J Hematol* 2019;94(1):E35–7. DOI: 10.1002/ajh.25331
 22. Drake M.B., Iacobelli S., van Biezen A. et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95(5):804–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.013334
 23. Dhakal B., Patel S., Girmius S. et al. Hematopoietic cell transplantation utilization and outcomes for primary plasma cell leukemia in the current era [published correction appears in *Leukemia* 2021;35(7):2141]. *Leukemia* 2020;34(12):3338–47. DOI: 10.1038/s41375-020-0830-0
 24. Mahindra A., Kalaycio M.E., Vela-Ojeda J. et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012;26(5):1091–7. DOI: 10.1038/leu.2011.312
 25. Tuazon S.A., Holmberg L.A., Nadeem O., Richardson P.G. A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions. *Blood Cancer J* 2021;11(2). DOI: 10.1038/s41408-021-00414-6
 26. Gowin K., Skerget S., Keats J.J. et al. Plasma cell leukemia: a review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res* 2021;111:106687. DOI: 10.1016/j.leukres.2021.106687
 27. Jones J.R., Cairns D.A., Menzies T. et al. Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial. *EClinicalMedicine* 2023;62:102099. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102099
 28. Gowda L., Shah M., Badar I. et al. Primary plasma cell leukemia: autologous stem cell transplant in an era of novel induction drugs. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(7):1089–93. DOI: 10.1038/s41409-018-0392-1

Вклад авторов

И.В. Черкашина: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.А. Вернук, А.А. Феденко: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи;
С.В. Семочкин: разработка концепции исследования, редактирование статьи;
Л.С. Хайруллина, А.М. Червонцева, Т.Ю. Смирнова, Х.С. Косумова: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

I.V. Cherkashina: concept and design development, review of publications on the article topic, article writing;
M.A. Vernyuk, A.A. Fedenko: concept development, article editing, final article approval;
S.V. Semochkin: concept development, article editing;
L.S. Khayrullina, A.M. Chervontseva, T.Yu. Smirnova, Kh.S. Kosumova: concept and design development.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>
Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
Т.Ю. Смирнова / T.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0001-9920-5003>
Х.С. Косумова / Kh.S. Kosumova: <https://orcid.org/0000-0002-1052-425X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 09.12.2024. **Принята к публикации:** 10.01.2025. **Опубликована онлайн:** 19.02.2025.
Article submitted: 09.12.2024. **Accepted for publication:** 10.01.2025. **Published online:** 19.02.2025.