

Современная Онкология

Экстравыпуск

Материалы симпозиума

Хронический миелолейкоз: принять решение. Вклад таргетной терапии в лечение ХМЛ М.Соретан	3
ХМЛ: оптимизация дозы иматиниба проф. А.Ю.Зарицкий	7
Мониторинг и интерпретация результатов молекулярного ответа при ХМЛ д.м.н. А.Г.Туркина	9
Нилотиниб при хронической фазе ХМЛ М.Соретан	11
Нилотиниб при фазе акселерации ХМЛ G.Rosti	13
Эффективность терапии нилотинибом у пациентки с резистентным к иматинибу Ph^+ ХМЛ в хронической фазе к.м.н. Э.Г.Ломаиа	15
Пример успешного лечения нилотинибом пациента в ХФ ХМЛ с резистентностью к α-интерферону и иматинибу к.м.н.Г.А.Гусарова	17
Выбирая терапию второй линии G.Saglio	19

2009



MEDIA MEDICA

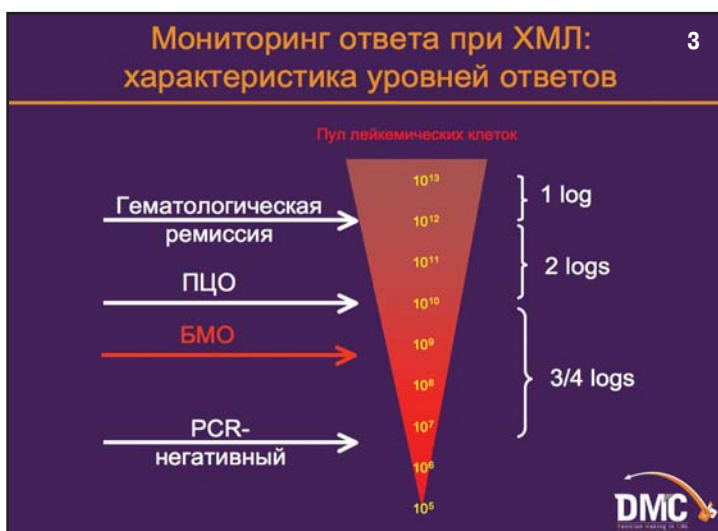
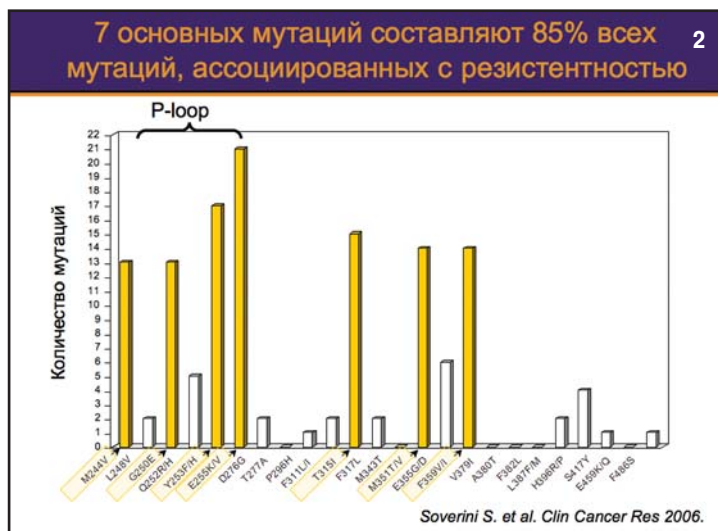
Мониторинг и интерпретация результатов молекулярного ответа при ХМЛ

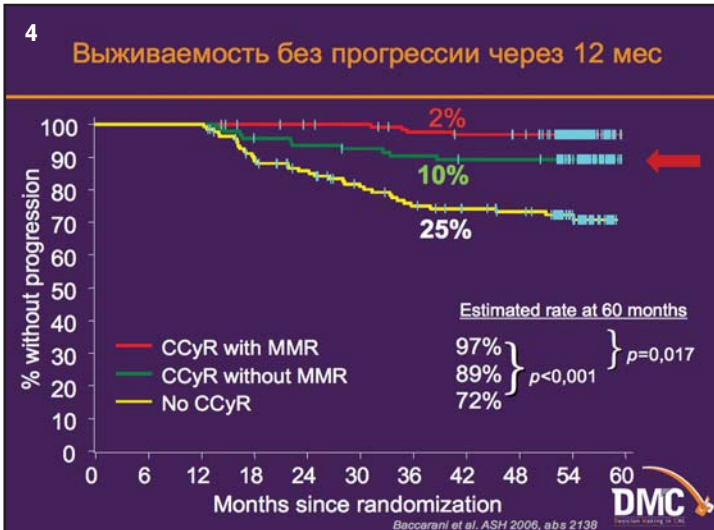
д.м.н. А.Г.Туркина
ГНЦ РАМН, Москва

1. Сегодня целью терапии ХМЛ является подавление и максимальная эрадикация Ph⁺-клона. В зависимости от степени достижения этой цели пациентов разделяют на хорошо отвечающих (75%), недостаточно отвечающих (10–15%) и пациентов с потерей ответа. У пациентов с хорошим ответом удастся добиться полной эрадикации Ph⁺-клона. Пациенты с недостаточным ответом требуют к себе особого внимания в связи с необходимостью выявления точной причины такого ответа. Проблема пациентов с рецидивом – это появление резистентных клонов клеток, которые несут или генетические мутации, или дополнительные хромосомные aberrации. Именно эта категория больных имеет наивысший риск прогрессирования ХМЛ. Одной из возможных причин потери способности ингибирования BCR-ABL-тирозинкиназы иматинибом (BCR-ABL-зависимые пути) являются мутации гена BCR-ABL. При отсутствии ответа данные мутации встречаются у 1/3 больных, а у пациентов с потерей ответа выявляются в 2/3 всех случаев. Частота мутаций зависит от фазы и времени начала терапии. Так, если в ранней хронической стадии частота мутации составляет 20%, в поздней хронической стадии – 35%, то в терминальной стадии (ФА/БК) – 80%. Поэтому чем раньше начато лечение, тем вероятность мутаций и прогрессирования заболевания меньше.

2. Сегодня известно 7 наиболее значимых мутаций гена BCR-ABL, которые составляют около 85% всех известных мутаций (S. Soverini et al. Clin Cancer Res 2006). Большинство из них расположено в p-loop регионе, т.е. как раз в том участке BCR-ABL-тирозинкиназы, с которым связывается иматиниб. Большинство мутаций BCR-ABL происходит в 4-х критических зонах. Они характеризуются различной чувствительностью к ингибированию иматинибом, различной трансформирующей активностью и вероятной способностью определять различный клинический прогноз. Наиболее известной мутацией, при которой клетки резистентны ко всем современным ингибиторам тирозинкиназ, является мутация T315I. Благодаря изменениям в структуре аминокислоты белка гена молекула иматиниба не может встроиться в привычный участок BCR-ABL-тирозинкиназы, клетка не погибает и эффект от терапии не наблюдается.

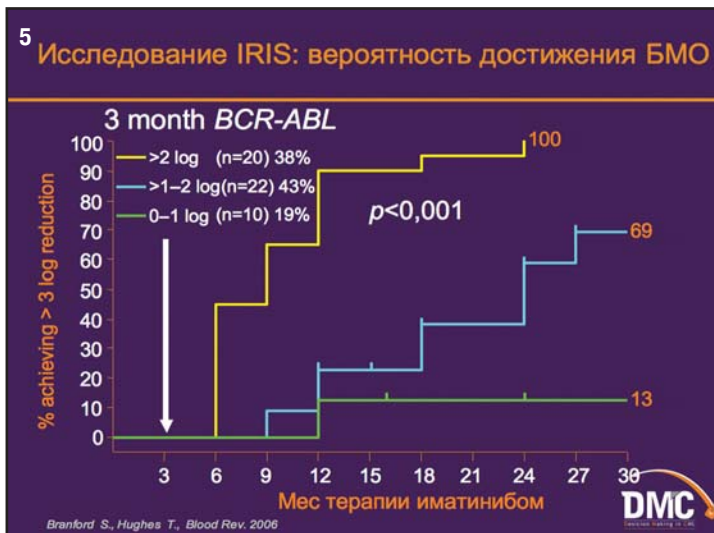
3. Мониторинг молекулярного ответа – это новая область знаний, которую необходимо освоить для адекватной оценки эффективности терапии иматинибом. Масса клеток опухоли находится в обратной зависимости от эффективности ответа: гематологической ремиссией называют уменьшение опухолевых клеток на 1 порядок (log), полным цитогенетическим ответом (ПЦО) – на 2 порядка, большим молекулярным ответом – на 3–4 порядка и при достижении PCR-негативности все же наблюдается небольшое наличие опухолевых клеток (достигается очень редко). ПЦО – сегодня наиболее важный прогностический параметр, мониторируемый у пациентов с



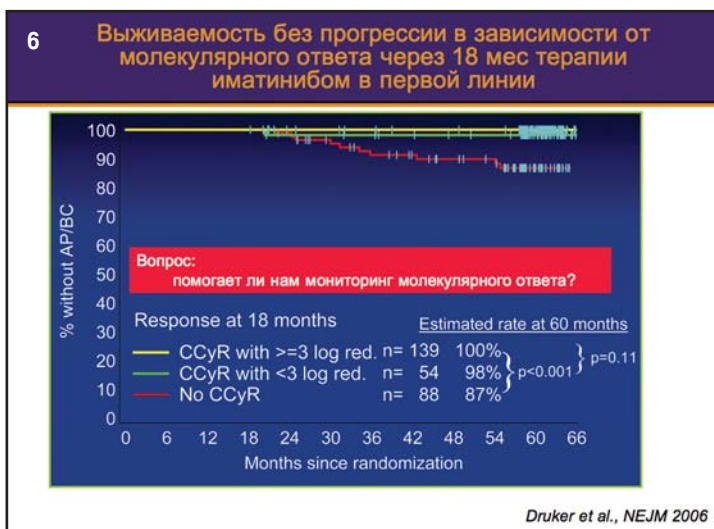


ХМЛ. Для оптимального ответа на терапию существуют вполне четкие временные рамки, которые позволяют судить о благоприятном прогнозе для пациента. Так, гематологический ответ ожидается через 3 мес терапии, большой цитогенетический ответ – через 6 мес (< 35% Ph⁺) и полный цитогенетический ответ – через 12 мес (нет Ph⁺).

4. Получение полного цитогенетического ответа к 12 мес терапии и большого молекулярного ответа гарантирует 100% безрецидивную выживаемость (Hughes et al. NEJM, 2003; 349: 1423–32). Отсутствие молекулярного ответа к 12 мес на 10% снижает безрецидивную выживаемость, а полное отсутствие цитогенетического эффекта является прогностически неблагоприятным признаком. Таким образом, достижение молекулярного ответа является обязательной целью терапии. Достижение снижения BCR-ABL больше чем на 3 log становится возможным и обоснованным, так как мониторинг МО (методом RQ PCR) вошел в клиническую практику, проводится стандартизация методов молекулярной диагностики на международном уровне, а также процент большого молекулярного ответа (БМО) через 12 мес терапии становится первичной конечной точкой в некоторых клинических исследованиях.



5. В настоящее время в Европе и у нас в стране проводится стандартизация методики молекулярного анализа. И с момента введения стандартных методов врачи смогут четко опираться на результаты молекулярных методов исследования. Прогностическая роль молекулярного ответа достаточно высока: раннее снижение транскрипта BCR-ABL на 2 log обеспечивает 100% достижение молекулярного ответа, умеренное снижение (на 1–2 log) предсказывает несколько худшее достижение ответа и снижение менее чем в 10 раз указывает на крайне неблагоприятный прогноз. Доказано, что получение у пациентов БМО к 12 мес терапии обеспечивает постепенное снижение уровня транскрипта BCR-ABL и у более чем половины этих больных через 5 лет терапии достигается полный молекулярный ответ. (БМО – большой)



6. Мониторинг молекулярного ответа имеет важное значение в клинической практике. Известно, что некоторый риск потери ответа остается (без немедленной прогрессии) даже у тех пациентов, которые достигли БМО, часто по причине появления клонов клеток с мутациями. Своевременное обнаружение повышения уровня BCR-ABL позволит установить ранний рецидив у пациентов на терапии иматинибом и принять соответствующие решения. Основным методом определения мутаций сегодня является прямое секвенирование, так как применение более чувствительных методов не оправдано в клинической практике, ведь обнаружение небольшого числа мутаций не всегда имеет клиническое значение.