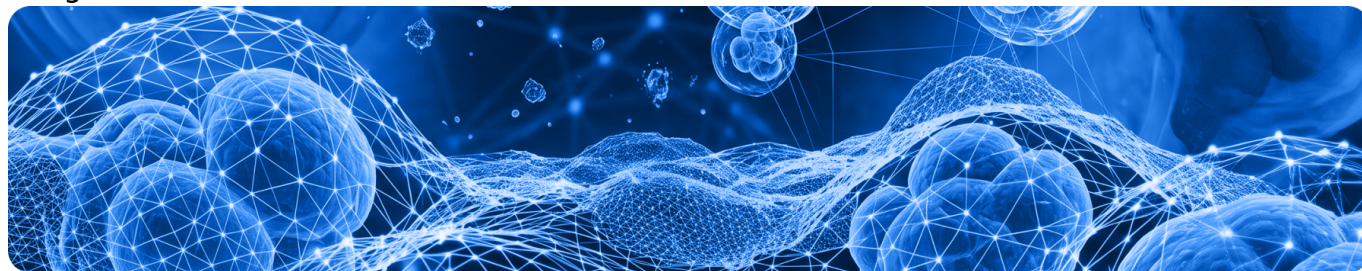


Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I

Image



Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I¹

Введение

Препаратами выбора в терапии хронического миелоидного лейкоза являются ингибиторы тирозинкиназы BCR::ABL1. Данные препараты обладают способностью таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR::ABL1-положительные опухолевые клетки и должны назначаться всем пациентам после подтверждения диагноза ХМЛ².

Однако, появление мутаций в киназном домене ABL1 может приводить к резистентности к ингибиторам тирозинкиназы BCR::ABL1, снижая их эффективность и способствуя прогрессированию заболевания. Мутация T315I — одна из наиболее распространенных мутаций у пациентов с ХМЛ, у которых наблюдалась резистентность к иматинибу³.

Появление данной мутации характеризуется как неблагоприятный прогностический фактор течения и развития заболевания³⁻⁷. У около 2–20% пациентов с ХМЛ в хронической фазе, получающих иматиниб в первой линии терапии, в итоге развивается мутация T315I^{3,8-9}. При длительном наблюдении примерно у 5% пациентов, получавших в первой линии нилотиниб, бозутиниб или дазатиниб, также выявляется мутация T315I¹⁰⁻¹¹.

Терапия пациентов с ХМЛ, у которых возникла мутация T315I, считалась трудной задачей в связи с тем, что ИТК первого и второго поколения не являются эффективной опцией лечения. В реальной клинической практике это означает необходимость поиска альтернативных стратегий, способных преодолеть резистентность.

Об исследовании¹

Данное исследование реальной клинической практики — неинтервенционное ретроспективное многоцентровое исследование, в которое были включены 88 взрослых пациентов с ХМЛ в хронической фазе и мутацией T315I, выявленной в период с января 2015 г. по ноябрь 2023 г., со сроком наблюдения ≥ 3 месяцев из 6 гематологических клиник России. Целью исследования являлось изучение клинических характеристик и подходов к терапии у пациентов с хронической фазой ХМЛ и мутацией T315I в клинической практике.

Image



Терапия до выявления мутации T315I¹

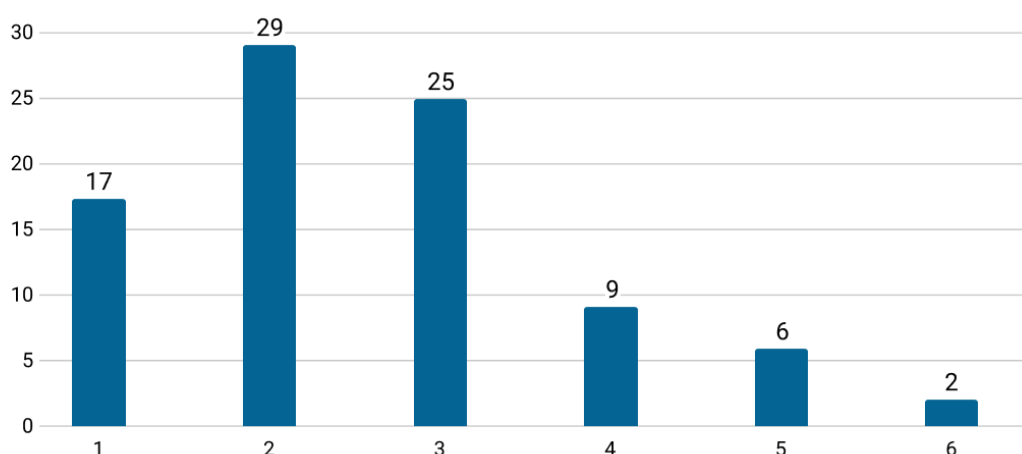
Image

Показатель	Значение
Мужчины/Женщины	56 (64)/ 32 (36)
Медиана возраста на момент установления диагноза (диапазон), лет	43,5 (18-71)
Число пациентов на момент установления диагноза, n (%)	
в возрасте 18-39 лет	34 (39)
в возрасте 40-59 лет	43 (49)
в возрасте ≥60 лет	11 (12)
Медиана возраста на момент выявления диагноза (диапазон), лет	48,5 (23-80)
Число пациентов на момент выявления мутации T315I, n (%)	
в возрасте 18-39 лет	23 (26)
в возрасте 40-59 лет	48 (55)
в возрасте ≥60 лет	17 (19)
Медиана числа линий ИТК за все время наблюдения (диапазон)	4 (1-6)
Статус пациента на момент последней оценки, n (%)	
жив	63 (72)
умер	25 (28)

Демографические и анамнестические характеристики пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза и мутацией T315I

До выявления мутации T315I пациенты получали 1–6 линий терапии ИТК. Чаще всего мутацию T315I выявляли во 2-й и 3-й линиях терапии: у 29 (33%) и 25 (29%) соответственно. Медиана времени от установления диагноза до выявления мутации T315I составила 47 (6–192) месяцев.

Image



Распределение пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза (n = 88) в зависимости от линии терапии, в которой выявлена мутация T315I

Image

Препарат	Линия терапии						
	I	II	III	IV	V	VI	I-VI
Иматиниб	15 (88)	2 (7)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (20)
Нилотиниб	1 (6)	15 (52)	1 (4)	2 (22)	1 (17)	0 (0)	20 (23)
Дазатиниб	0 (0)	9 (31)	16 (64)	2 (22)	2 (33)	2 (100)	31 (35)
Бозутиниб	1 (6)	2 (7)	5 (20)	2 (22)	1 (17)	0 (0)	11 (13)
Понатиниб*	0 (0)	0 (0)	1 (4)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Экспериментальная терапия	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	3 (3)
Гидроксимочевина	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Всего	17 (100)	29 (100)	25 (100)	9 (100)	6 (100)	2 (100)	88 (100)

Характеристика терапии на момент выявления мутации T315I у 88 больных с хронической фазой хронического миелолейкоза, n (%)

Преимущественно мутацию выявляли при терапии ИТК второго поколения — нилотинибом, дазатинибом или бозутинибом — суммарно у 62 (71%) больных. При терапии иматинибом мутация T315I выявлена у 18 (20%) больных. У 3 пациентов мутация впервые выявлена на фоне терапии понатинибом*, у 3 — экспериментальной терапии. Двое пациентов получали на момент выявления мутации гидроксимочевину.

Терапия после выявления мутации T315I¹

Медиана времени наблюдения за пациентами после обнаружения мутации T315I составила 41,6 мес. 20 (23%) из 88 больных никогда не получали терапию с клинически доказанной эффективностью по отношению к клонам с мутацией T315I. Из 68 пациентов, которые получали терапию с T315I-таргетным действием, у 40 (59%) в качестве 1-го терапевтического подхода назначен понатиниб*, у 19 (28%) — асциминиб, у 9 (13%) — алло-ТГСК.

Image

Показатель	Понатиниб*	Асциминиб	Алло-ТГСК	Другая терапия **	Все пациенты после выявления мутации Т315I
Число больных, n	40	19	9	20	88
Мужчины / женщины, n (%)	29 (72,5) / 11 (27,5)	8 (42) / 11 (58)	6 (67) / 3 (33)	13 (65) / 7 (35)	56 (64) / 32 (36)
Медиана возраста при выявлении мутации Т315I (диапазон), лет	49,5 (24-73)	47 (27-80)	39 (23-46)	54,5 (29-67)	48,5 (23-80)
Число линий терапии ИТК до выявления мутации Т315I, n (%)					
1-3	35 (87,5)	12 (63)	6 (67)	18 (90)	71 (81)
≥4	5 (12,5)	7 (37)	3 (33)	2 (10)	17 (19)
Число линий терапии ИТК после выявления мутации Т315I, n (%)					
1-3	25 (62)	17 (89)	8 (89)	19 (95)	69 (78)
≥4	15 (38)	2 (11)	1(11)	1(50)	19 (22)
Медиана времени от установления диагноза до назначения таргетной терапии (диапазон), мес	56 (9,5-192)	75 (8-192)	27 (7,8-106)	41(6-154)	51(6-192)
Медиана длительности таргетного лечения (диапазон), мес	19 (2,7-80)	23 (2,4-46)	Не применимо	Не применимо	-
Дополнительная информация о терапии	14 пациентам назначен асциминиб после понатиниба*. У 8 в последствии выполнена алло-ТГСК	1 пациенту назначен понатиниб* после асциминиба. У 5 впоследствии выполнена алло-ТГСК	1 пациенту назначен асциминиб после алло-ТГСК	-	-
Умерли, n (%)	13 (32,5)	0	3 (33)	9 (45)	25 (28)
3-летняя общая выживаемость	От начала приема понатиниба* – 76 % (95 % ДИ 64–91 %)	От начала приема асциминиба – 100 % (95 % ДИ 100 %)	От проведения алло-ТГСК – 73 % (95 % ДИ 47–100 %)	От момента обнаружения мутации – 50 % (95 % ДИ 29–88 %)	От момента обнаружения мутации – 79 % (95 % ДИ 71–89 %)

Характеристика терапии на момент выявления мутации Т315I у 88 больных с хронической фазой хронического миелолейкоза, n (%)

В среднем Т315I-таргетное лечение впервые назначали через 6 месяцев после обнаружения мутации Т315I. Время до применения 1-го Т315I-таргетного подхода существенно сокращалось в зависимости от года обнаружения мутации ($p = 0,0002$). Медиана времени до назначения 1-го Т315I-таргетного воздействия (понатиниб*, асциминиб или алло-ТГСК) в 2015–2017 гг. составила 17,8 (0,03–72,5) месяцев; в 2018–2019 гг. – 2 (0,23–36) месяца; в 2020–2023 гг. – 2 (0–23) мес.

У 22 (25%) из 88 больных выполнена алло-ТГСК, при этом у 9 (41%) – в качестве 1-го Т315I-направленного воздействия. Медиана времени от момента выявления мутации Т315 до выполнения алло-ТГСК у 22 больных составила 9 (0,22–66) месяцев. У 1 (4,5%) пациента проведена повторная алло-ТГСК в связи с не приживлением трансплантата и прогрессированием заболевания.

У части пациентов применялось несколько Т315I-таргетных подходов: 14 (35 %) из 40 больных, получавших понатиниб*, впоследствии назначен асциминиб; 1 (5 %) пациенту, получавшему асциминиб, впоследствии назначен понатиниб*. У 13

(59 %) из 22 пациентов, которым выполнена алло-ТГСК, до ее выполнения в качестве bridge-терапии применялся асциминиб*** или понатиниб*.

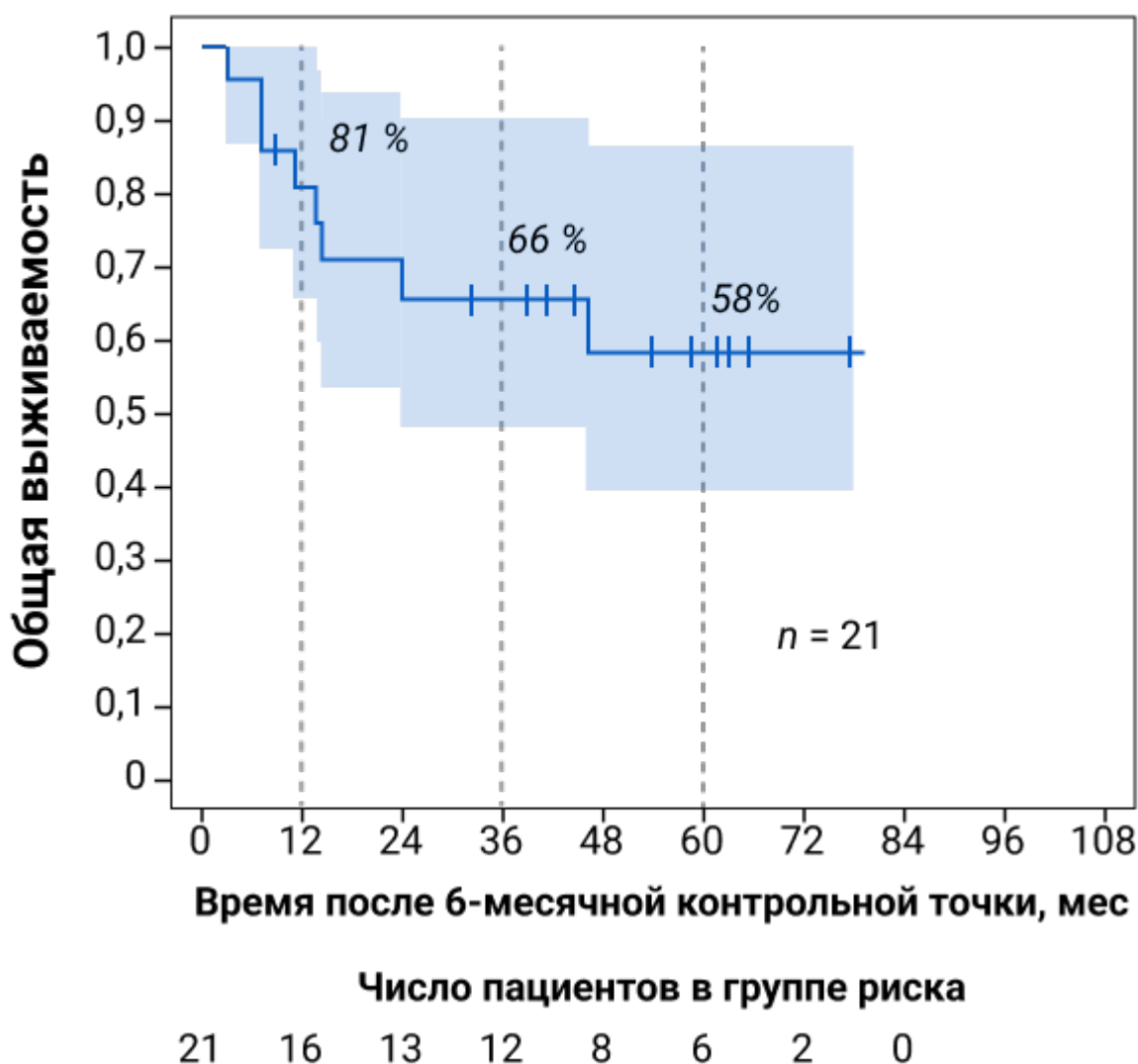
Общая выживаемость пациентов с мутацией T315I¹

При медиане времени наблюдения после обнаружения мутации T315I 41,6 месяцев умерли 25 (28%) пациентов. ОВ во всей группе (n = 88) составила 95, 79 и 68% на сроке 12, 36 и 60 месяцев соответственно.

Смена терапии от момента обнаружения мутации происходила в разное время. Медиана выполнения алло-ТГСК составила 6 месяцев. Чтобы оценки выживаемости при разных видах терапии были сопоставимы, оценка ОВ начиналась с 6-месячной контрольной точки (landmark-анализ) среди 82 пациентов со сроком наблюдения >6 месяцев после выявления мутации T315I. Из 6 пациентов, которые не вошли в этот анализ, 1 пациент умер менее чем через месяц после обнаружения мутации T315I; у 5 больных сроки наблюдения после выявления мутации были <6 месяцев.

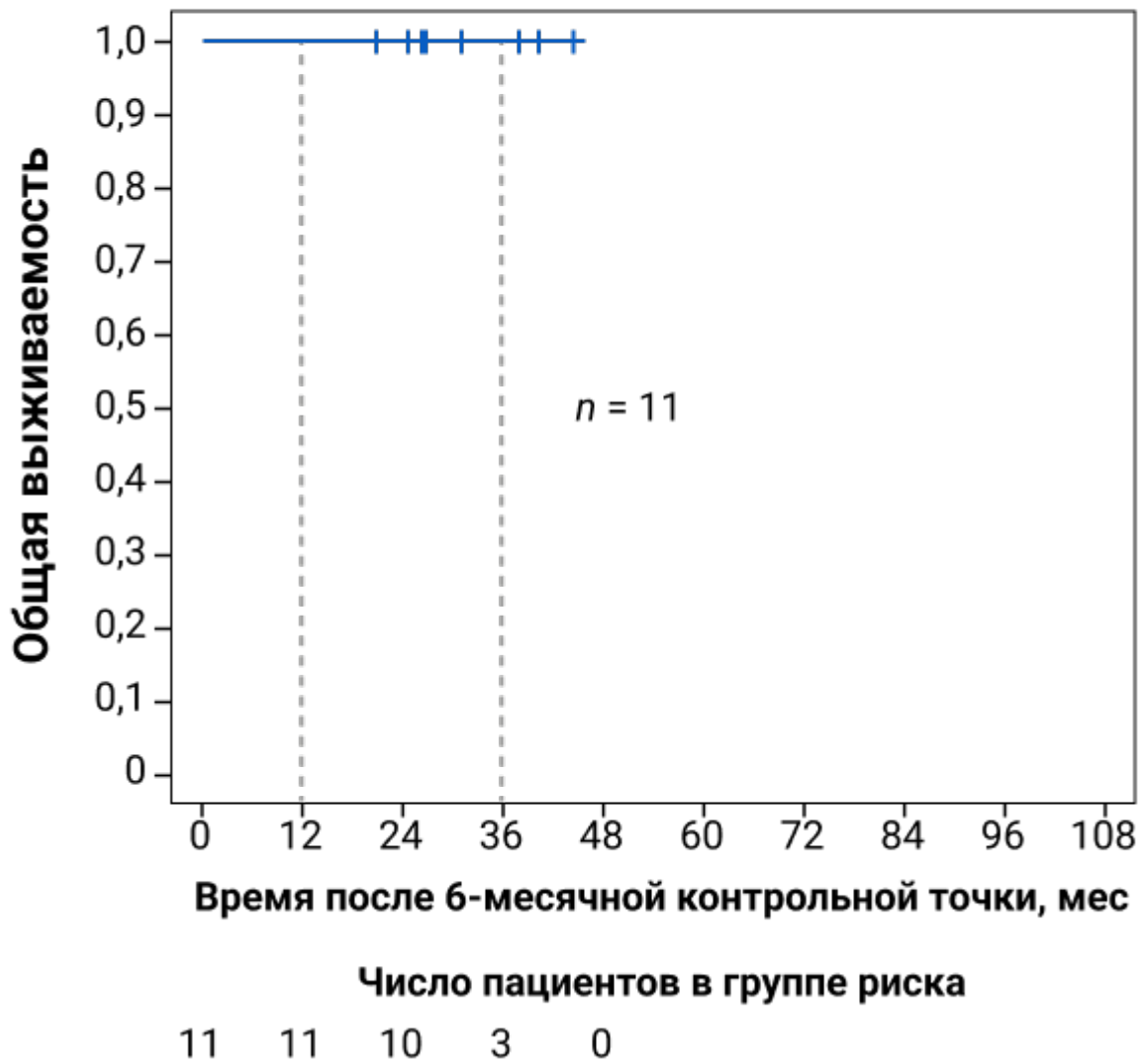
Image

ОВ — при терапии понатинибом*



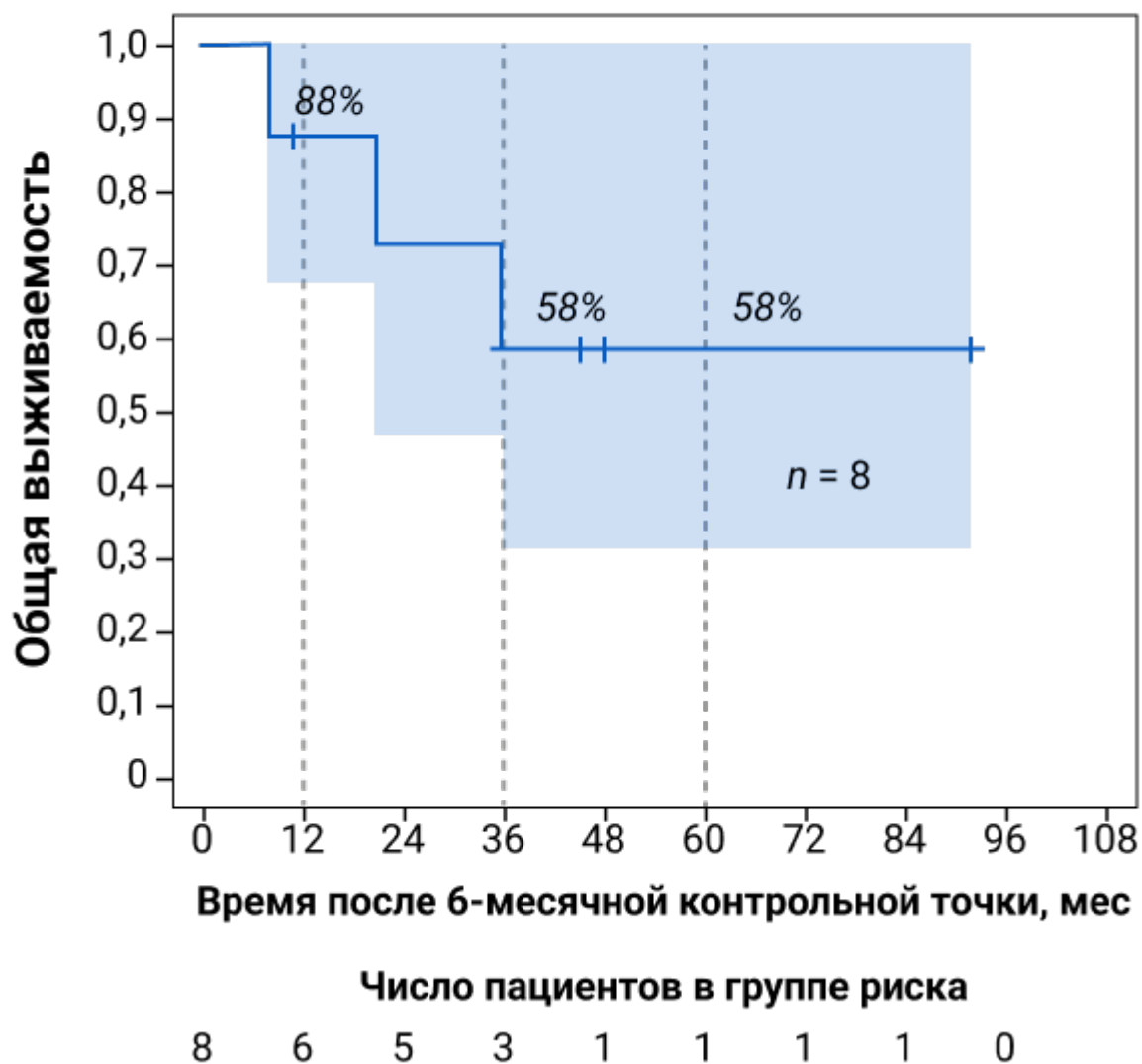
Image

ОВ — при терапии асциминибом



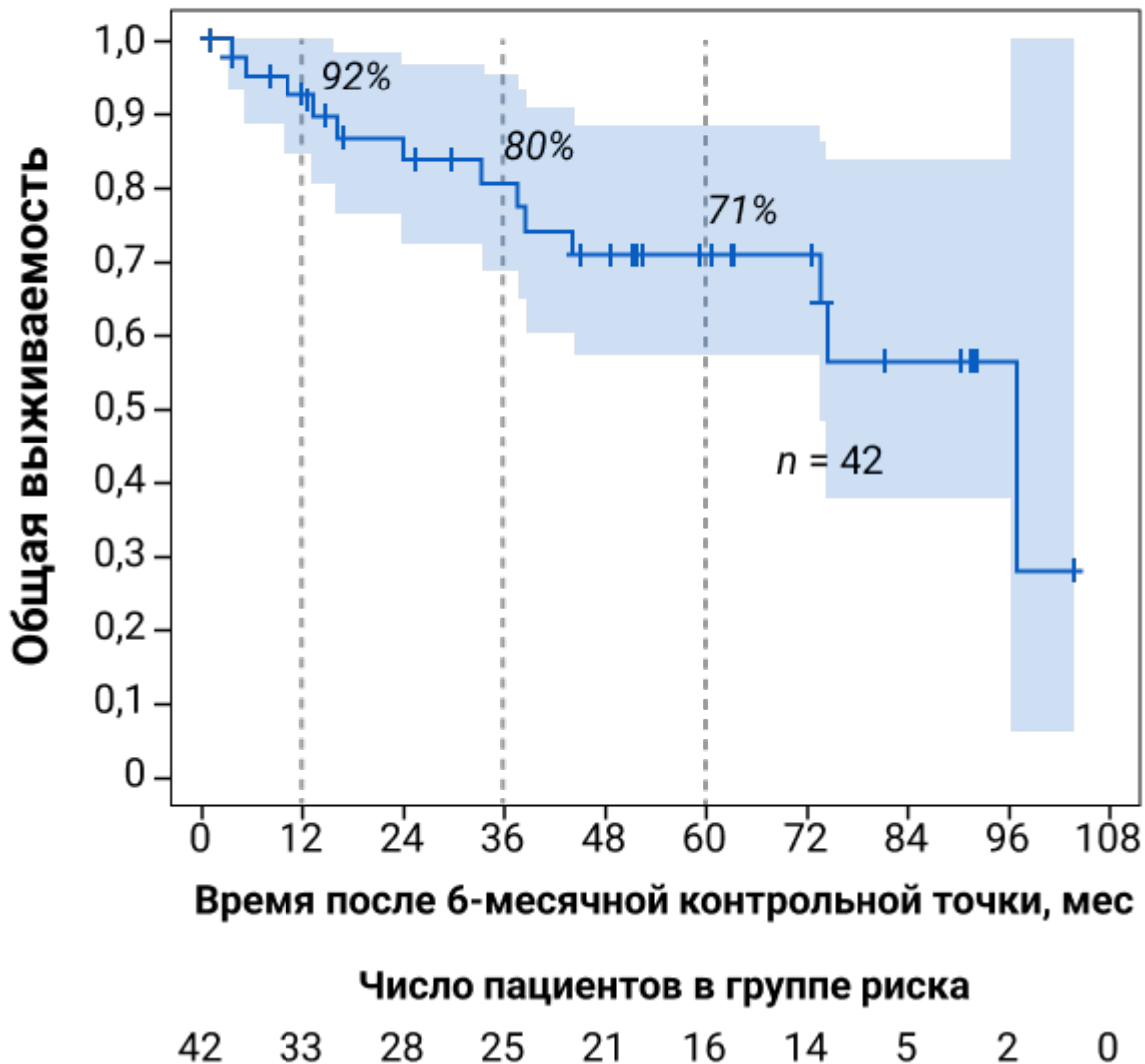
Image

**ОВ – с выполненной алло-ТГСК
в ранние сроки**



Image

ОВ – без таргетного воздействия за первые 6 месяцев после выявления мутации



Результаты 6-месячного landmark-анализа общей выживаемости пациентов с хроническим миелолейкозом после выявления мутации T315I

Заключение

Мутация T315I остаётся одной из ключевых причин резистентности при ХМЛ, и её появление возможно после любой линии терапии ИТК 1-2-го поколения. Проведённый анализ показал значительное улучшение доступности современных T315I-направленных подходов в России. Особенно важно, что сокращение времени от выявления мутации до начала таргетной терапии коррелирует с тенденцией к повышению общей выживаемости пациентов. Несмотря на положительные изменения, различия в показателях выживаемости могут быть обусловлены ретроспективным дизайном исследования и особенностями отбора пациентов. Эти данные подчёркивают необходимость дальнейших проспективных исследований для оценки эффективности различных стратегий лечения и оптимизации подходов к терапии пациентов с мутацией T315I.

Список сокращений

ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз;

ХФ — хроническая фаза;

ИТК — ингибиторы тирозинкиназы;

Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;

ОВ — общая выживаемость;

ДИ — доверительный интервал.

*Данный препарат (препарат по данному показанию) не зарегистрирован на территории РФ. Данная информация носит научный характер в целях обмена научной информацией и не является способом продвижения фармацевтического продукта. ООО «Новартис Фарма» не несет ответственность за применение лекарственного препарата, не зарегистрированного в РФ, и/или вне его зарегистрированных показаний.

** Другая терапия — иматиниб, ИТК 2-го поколения, экспериментальное лечение.

*** Препарат по данному показанию не зарегистрирован на территории РФ. Данная информация носит научный характер в целях обмена научной информацией и не является способом продвижения фармацевтического продукта. ООО «Новартис Фарма» не несет ответственность за применение лекарственного препарата, не зарегистрированного в РФ, и/или вне его зарегистрированных показаний.

Список литературы

1. Туркина А.Г., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В. и др. Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I. Онкогематология 2024;19(4):93-107. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107>
2. Клинические рекомендации “Хронический миелоидный лейкоз” 2024. Электронный ресурс. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (дата обращения: 8 мая 2026 года)
3. Haddad, Fadi G et al. “Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre — and post-ponatinib era”. American journal of hematology vol. 98,10 (2023): 1619-1626. DOI: [10.1002/ajh.27037](https://doi.org/10.1002/ajh.27037)
4. Nicolini, Franck E et al. “Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation”. Blood vol. 114,26 (2009): 5271-8. DOI: [10.1182/blood-2009-04-219410](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-219410)
5. Nicolini, F E et al. “Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the

French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP).” Leukemia vol. 20,6 (2006): 1061–6. DOI: [10.1038/sj.leu.2404236](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404236)

6. Nicolini, Franck E et al. “Clinical outcome of 27 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harboring a T315I BCR-ABL mutation”. Haematologica vol. 92,9 (2007): 1238–41. DOI: [10.3324/haematol.11369](https://doi.org/10.3324/haematol.11369)
7. Jabbour, Elias et al. “Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy”. Blood vol. 112,1 (2008): 53–5. DOI: [10.1182/blood-2007-11-123950](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123950)
8. Willis, Stephanie G et al. “High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy”. Blood vol. 106,6 (2005): 2128–37. DOI: [10.1182/blood-2005-03-1036](https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1036)
9. Jabbour, E et al. “Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate”. Leukemia vol. 20,10 (2006): 1767–73. DOI: [10.1038/sj.leu.2404318](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404318)
10. Hughes, T P et al. “BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase”. Leukemia vol. 29,9 (2015): 1832–8. DOI: [10.1038/leu.2015.168](https://doi.org/10.1038/leu.2015.168)
11. Hochhaus, A et al. “Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial”. Leukemia vol. 30,5 (2016): 1044–54. DOI: [10.1038/leu.2016.5](https://doi.org/10.1038/leu.2016.5)

11676102/ASC/DIG/05.26/0

Теги

- Гематология
-

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/hronicheskiy-mieloleykoz/evolyuciya-terapevticheskikh-podhodov-u-pacientov-s-hronicheskim-mieloleykozom-i-mutaciy-t315i>