

# Выбор оптимальной терапии ХМЛ - роль молекулярного мониторинга

д.б.н. Мисюрин Андрей Витальевич

Генеральный директор ООО «ГеноТехнология»



VII Всероссийская конференция

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»

13 марта 2020 г.



1960 год: Ph-хромосома

## A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia

P.C. Nowell, D.A. Hungerford

University of Pennsylvania,  
Philadelphia

## A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia

In seven cases thus far investigated (five males, two females), a minute chromosome has been observed replacing one of the four smallest autosomes in the chromosome complement of cells of chronic granulocytic leukemia cultured from peripheral blood. No abnormality was observed in the cells of four cases of acute granulocytic leukemia in adults or of six cases of acute leukemia in children. There have been several recent reports of chromosome abnormalities in a number of cases of human leukemia [including two of the seven cases reported here: Nowell and Hungerford, *J. Natl. Cancer Inst.* **25**, 85 (1960)], but no series has appeared in which there was a consistent change typical of a particular type of leukemia.

Cells of the five new cases were obtained from peripheral blood (and bone marrow in one instance), grown in culture for 24–72 hours, and processed for cytological examination by a recently developed air-drying technique (Moorhead, *et al.*, *Exptl. Cell Research*, in press). The patients varied from asymptomatic untreated cases to extensively treated

cases of several years duration in terminal myeloblastic crisis. All seven individuals showed a similar minute chromosome, and none showed any other frequent or regular chromosome change. In most of the cases, cells with normal chromosomes were also observed. Thus, the minute is not a part of the normal chromosome constitution of such individuals.

The findings suggest a causal relationship between the chromosome abnormality observed and chronic granulocytic leukemia.

PETER C. NOWELL

*School of Medicine,  
University of Pennsylvania*

DAVID A. HUNGERFORD

*Institute for Cancer Research*

Nowell & Hungerford, 1960 Science 132.1497

# 1973: translocation of chromosomal material

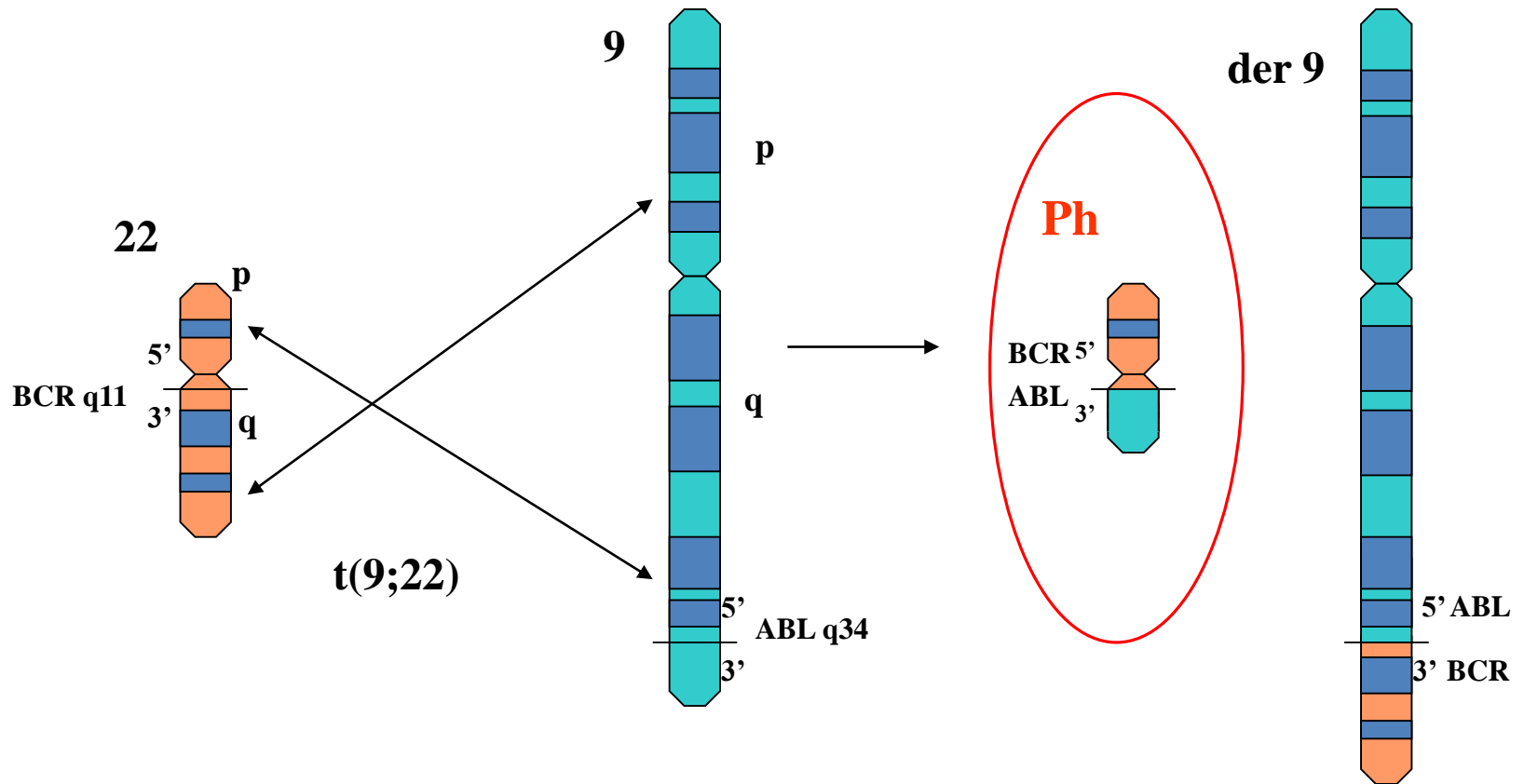


National Medal of Science

Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243, 290-293, 1973

...suggesting that there may be a hitherto undetected translocation between the long arm of **22** and the long arm of **9**, producing the 9q+ chromosome...

# Транслокация t(9;22)



# (Качество диагностики) U (Эффективность терапии)

1960 - открыли Филадельфийскую хромосому

(Nowell P., Hungerford D.)

1973 - Ph-хромосома - результат транслокации t(9;22)

(Rowley JD)

1983 - ген *abl* вовлечен в транслокацию t(9;22)

(Bartram CR, de Klein A)

1984 - изучена область BCR 22 хромосомы

(Groffen J, Stephenson J, Heisterkamp N)

1990 - *bcr-abl* - онкогенная тирозинкиназа

(Lugo TG, Pendergast AM)

1990 - индукция ХМЛ у мышей геном p210 *bcr-abl* из Ph

(Daley G, Van Etten R)

1995/7 - STI571 (иматиниб) ингибитор тирозинкиназы *bcr-abl*

(David Baltimore, Owen N. Witte, Alex Matter, Nicholas B. Lydon, Brian J. Druker)

2004 – резистенность к иматинибу преодолена при помощи дазатиниба

(Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL.)



# Успех лечения ХМЛ

Ожидаемая продолжительность жизни вновь диагностированных больных ХМЛ в хронической фазе и у здоровых людей практически сравнялась

(Thielen N. et al. 2016, Hehlmann R, et al. 2017)

Опыт многочисленных клинических исследований по лечению ХМЛ отражен в рекомендации по диагностике и лечению ХМЛ European LeukemiaNet (ELN)

(Baccarani M, et al. 2006, 2006, 2013, Hochhaus A. et al. 2020)

Критерии выбор препаратов ИТК для лечения ХМЛ: эффективность, переносимость, ранняя и отдаленная токсичность, стоимость

(Hochhaus A. et al. 2020)

Большое значение приобрело стремление к повышению качества жизни больных ХМЛ, разработка стратегии скорейшей отмены ИТК при достижении необходимых условий и перевод больных стадию «ремиссии без лечения» (TFR - treatment free remission)

(Hughes TP et al. 2016, Hochhaus A et al. 2017, Rea D et al. 2017)

# Рекомендации по лечению ХМЛ

## European LeukemiaNet 2020

Leukemia

<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>

### REVIEW ARTICLE

Chronic myelogenous leukemia



## European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia

A. Hochhaus<sup>1</sup> · M. Baccarani<sup>2</sup> · R. T. Silver<sup>3</sup> · C. Schiffer<sup>4</sup> · J. F. Apperley<sup>5</sup> · F. Cervantes<sup>6</sup> · R. E. Clark<sup>7</sup> · J. E. Cortes<sup>8</sup> · M. W. Deininger<sup>9</sup> · F. Guilhot<sup>10</sup> · H. Hjorth-Hansen<sup>11</sup> · T. P. Hughes<sup>12</sup> · J. J. W. M. Janssen<sup>13</sup> · H. M. Kantarjian<sup>14</sup> · D. W. Kim<sup>15</sup> · R. A. Larson<sup>16</sup> · J. H. Lipton<sup>17</sup> · F. X. Mahon<sup>18</sup> · J. Mayer<sup>19</sup> · F. Nicolini<sup>20</sup> · D. Niederwieser<sup>21</sup> · F. Pane<sup>22</sup> · J. P. Radich<sup>23</sup> · D. Rea<sup>24</sup> · J. Richter<sup>25</sup> · G. Rosti<sup>2</sup> · P. Rousset<sup>26</sup> · G. Saglio<sup>27</sup> · S. Saübele<sup>28</sup> · S. Soverini<sup>2</sup> · J. L. Steegmann<sup>29</sup> · A. Turkina<sup>30</sup> · A. Zaritsky<sup>31</sup> · R. Hehlmann<sup>28,32</sup>

Received: 10 February 2020 / Revised: 11 February 2020 / Accepted: 13 February 2020

© The Author(s) 2020. This article is published with open access

### Abstract

The therapeutic landscape of chronic myeloid leukemia (CML) has profoundly changed over the past 7 years. Most patients with chronic phase (CP) now have a normal life expectancy. Another goal is achieving a stable deep molecular response (DMR) and discontinuing medication for treatment-free remission (TFR). The European LeukemiaNet convened an expert panel to critically evaluate and update the evidence to achieve these goals since its previous recommendations. First-line treatment is a tyrosine kinase inhibitor (TKI; imatinib brand or generic, dasatinib, nilotinib, and bosutinib are available first-line). Generic imatinib is the cost-effective initial treatment in CP. Various contraindications and side-effects of all TKIs should be considered. Patient risk status at diagnosis should be assessed with the new EUTOS long-term survival (ELTS)-score. Monitoring of response should be done by quantitative polymerase chain reaction whenever possible. A change of treatment is recommended when intolerance cannot be ameliorated or when molecular milestones are not reached. Greater than 10% BCR-ABL1 at 3 months indicates treatment failure when confirmed. Allogeneic transplantation continues to be a therapeutic option particularly for advanced phase CML. TKI treatment should be withheld during pregnancy. Treatment discontinuation may be considered in patients with durable DMR with the goal of achieving TFR.

*Hochhaus A, Baccarani M et al.*

*European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.*

*Leukemia* <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>

# Исследования на момент установления диагноза ХМЛ

- Морфологическое исследование аспирата костного мозга: бласты и базофилы - определение фазы ХМЛ (ХФ, ФА, БК)
- Трепанобиопсия для определения степени фиброза
- Цитогенетическое исследование костного мозга (СЦИ по Гимзе)
- Качественная ОТ ПЦР - определение типа транскрипта
- Количественная ОТ ПЦР не обязательна
- При положительной качественной ОТ ПЦР/отрицательной СЦИ необходимо провести FISH
- Определение размера печени и селезенки, биохимический анализ, гепатит В, электрокардиограмма

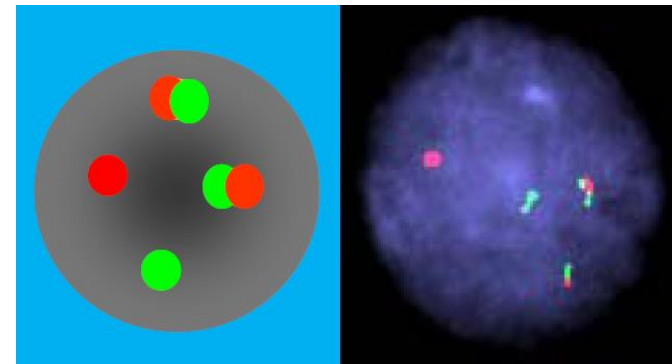


# Цитогенетический анализ при ХМЛ

Стандартный



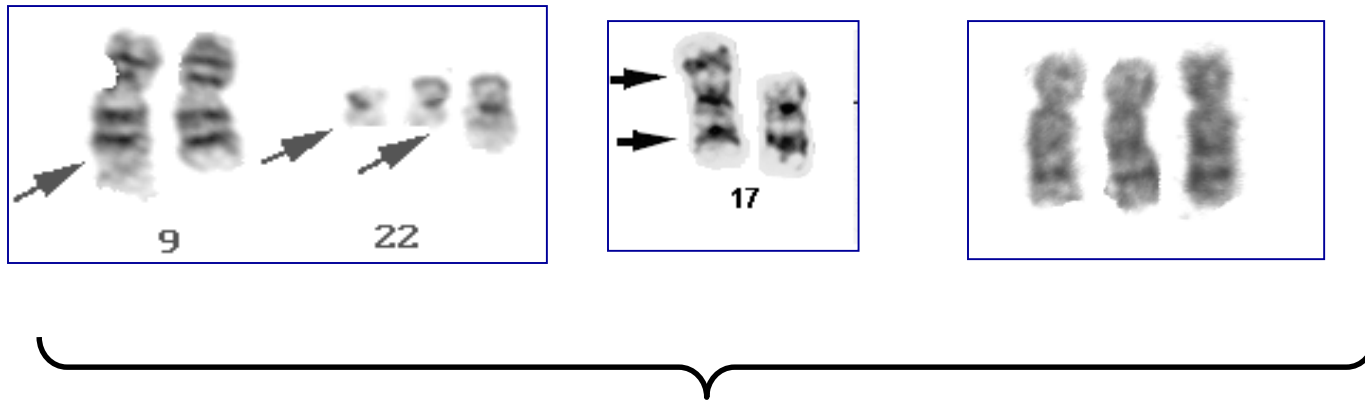
FISH



- Обязателен при первичной диагностике
- Низкая чувствительность (до 5%)
- Возможность обнаружить дополнительные хромосомные аномалии

- Высокая чувствительность

# Клональная эволюция



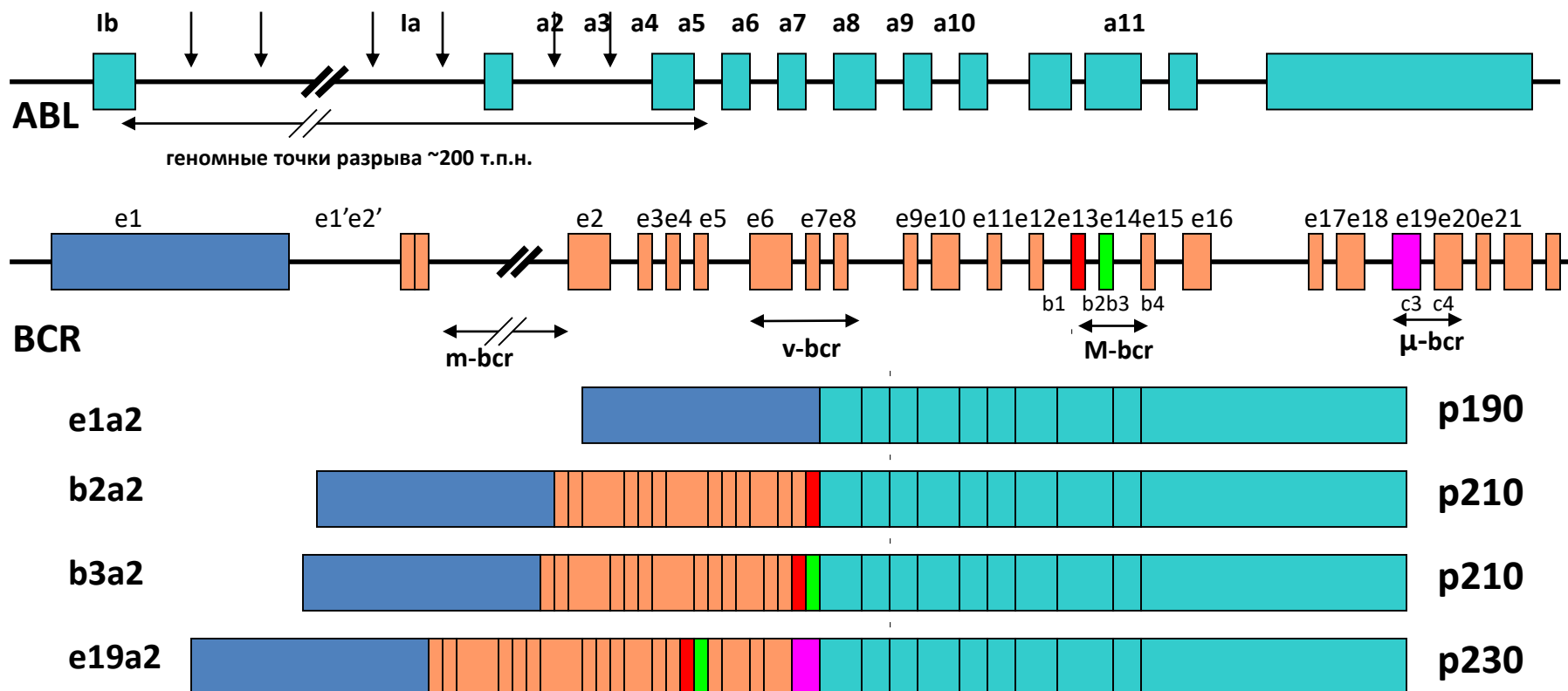
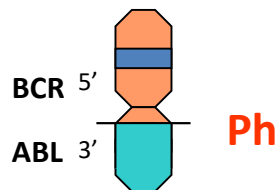
- 75% вторичных аномалий при ХМЛ
- Встречаются реже: **+19, +21, -7, +17**
- При бластом кризе – у 80% больных
- В фазе акселерации - у 10% больных

# Хромосомные и молекулярные аномалии при бластном кризе ХМЛ: миелоидный (М-ВС) и лимфоидный (L-BC)

Хромосомные аномалии	Мутации
Дополнительная Ph хромосома (30%)	p53 (30% при М-ВС)
Трисомия chr 8 (40%)	p16 <sup>INK4A</sup> , p19 <sup>ARF</sup> del (50% при L-BC)
Изохромосома i(17q) (20%)	Rb mut/del (18% при L-BC)
Транслокация t(3;21)	ASLX (32%)
Транслокация t(7;11)	RUNX1 (13%)
	R46 редко

**BCR-ABL мутации и амплификация**

# Варианты химерного онкогена BCR/ABL





УДК 577.215.037

## НОВЫЕ ТОЧКИ РАЗРЫВА ТРАНСЛОКАЦИИ t(9;22) ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

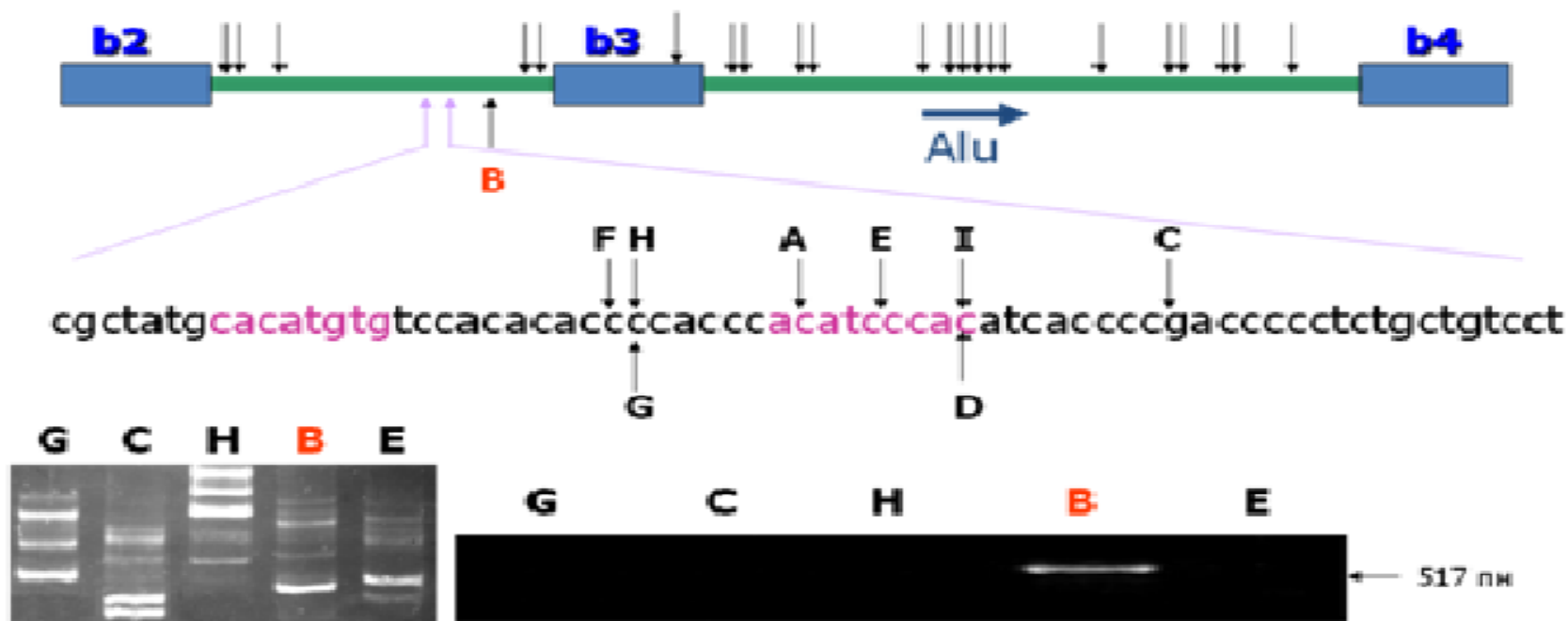
© 1999 г. А. В. Мисюрин<sup>#</sup>, В. Л. Сурин, А. Ф. Тагиев

Гематологический научный центр РАМН,  
125167, Москва, Новозыковский пр., 4а

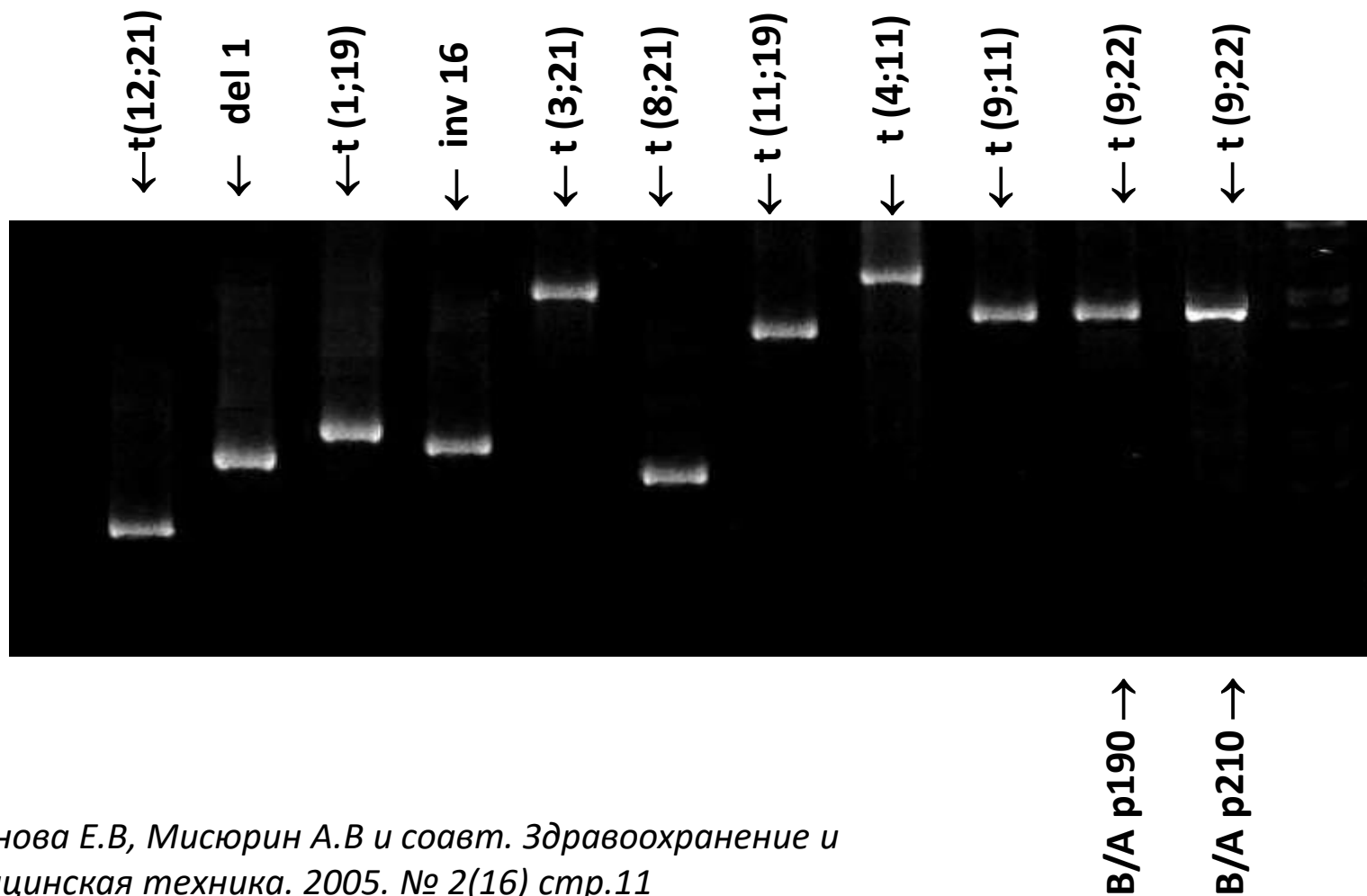
Поступило в редакцию 18.03.98 г. Принято к печати 05.10.98 г.

Изучено 9 новых точек разрыва (участков слияния) генов *BCR* и *ABL* в составе химерного онкогена *BCR/ABL* при транслокации t(9;22) у больных хроническим миелолейкозом. Впервые обнаружены совпадающие точки разрыва у разных больных в генах *BCR* и *ABL*. Фрагменты ДНК, содержащие точки разрыва *BCR/ABL*, были амплифицированы при помощи ПЦР-прогулки на основе модификации метода ПЦР со случайным отжигом праймеров, названной обратной праймерной прогулкой.

Ключевые слова: t(9;22); точки разрыва; хронический миелолейкоз; ПЦР-прогулка.



# Качественный анализ: ОТ ПЦР-диагностика химерных онкогенов



# Возможные варианты транскрипции химерного онкогена BCR/ABL

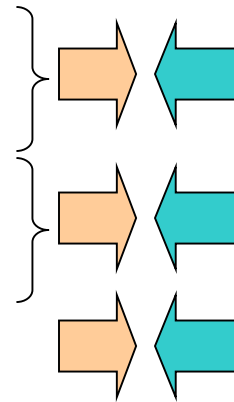
Могут слиться без нарушения рамки считывания

Экзоны BCR

e1, e6, e12(b1), e13(b2),  
e14(b3), e19(c3), e20(c4)

e2, e3, e5, e7, e8, e10, e11,  
e15, e16, e17, e22

e9, e21



Экзоны ABL

a2, a3, a7

a4, a8, a9, a10, a11

a5, a6

Встречаются в эксперименте

b2a2, b3a2

b2a3, b3a3

M-bcr

e1a2

e1a3

m-bcr

e19a2

μ-bcr

e6a2

# Редкие варианты транскриптов BCR-ABL

## e6a2 BCR-ABL

Опухоль  
57x26x50 мм  
в теле позвонка L1,  
множественные  
опухолевые очаги в  
поясничном отделе,  
резистентность к  
иматинибу

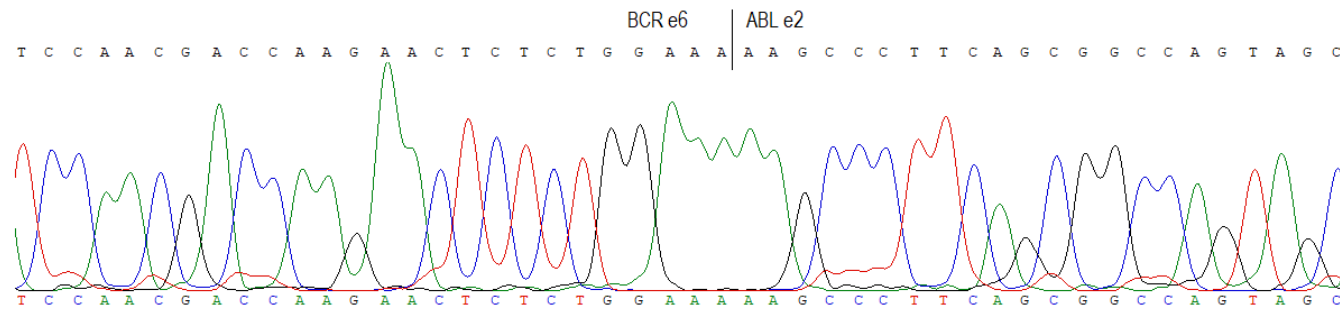


Fig.1

## b2-del/ins- a2 BCR-ABL

46,XX,t(2;3;10;7)(q13;  
q21;q22;p15),t(7;13)(  
q36;q13),t(9;22)(q34;  
q11) [20]

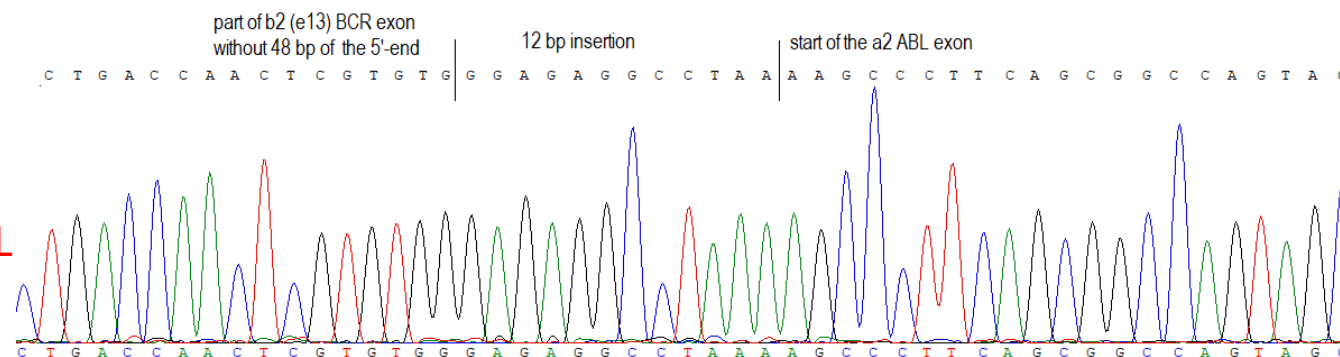
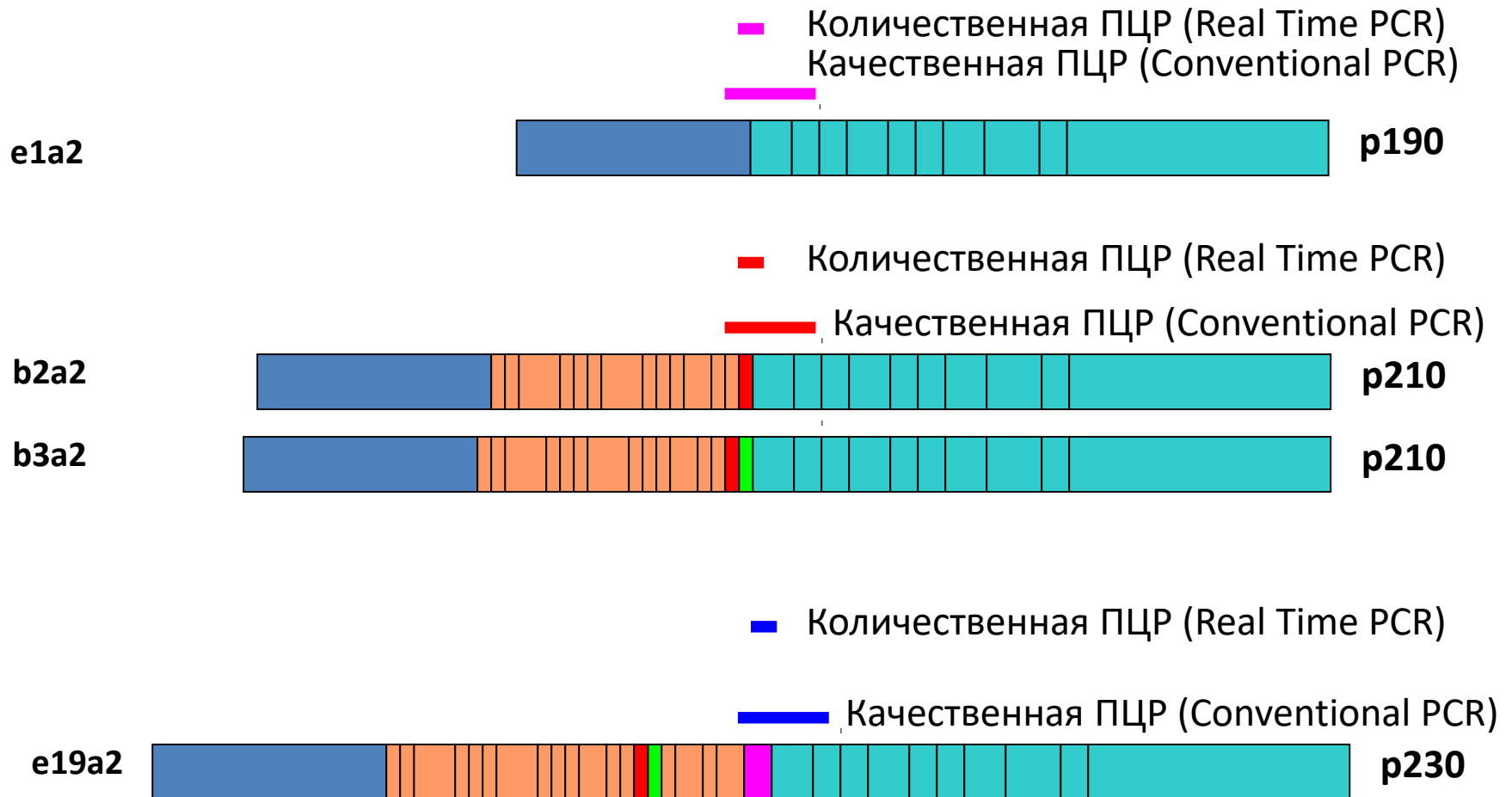


Fig.2



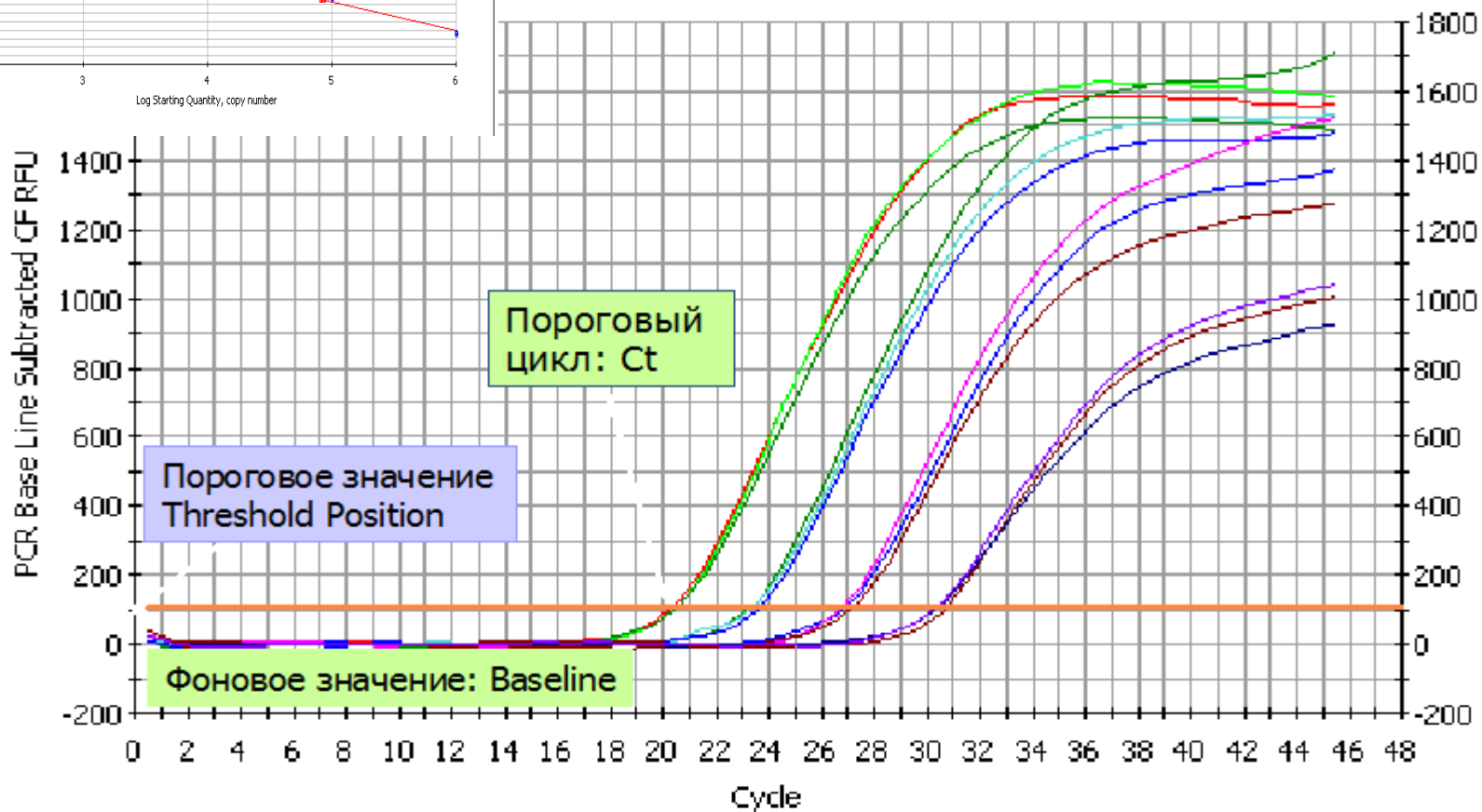
# Качественная и количественная ПЦР при анализе экспрессии гена BCR/ABL:

разница в длине фрагментов и охвате экзонов



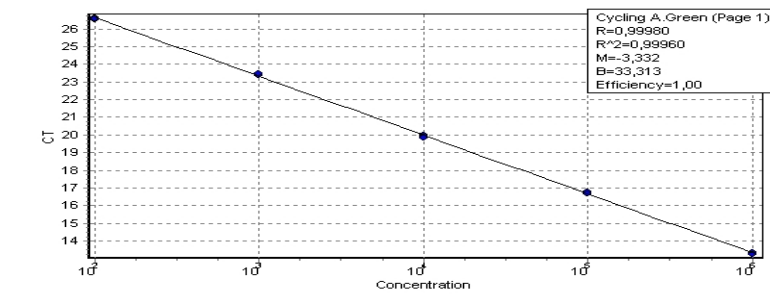
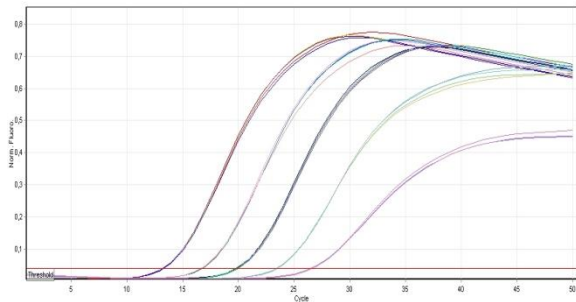
# Количественный анализ: ПЦР в реальном времени

Correlation Coefficient: 0.994 Slope: -3.360 Intercept: 39.132  $Y = -3.360 X + 39.132$   
PCR Efficiency: 90.4 %

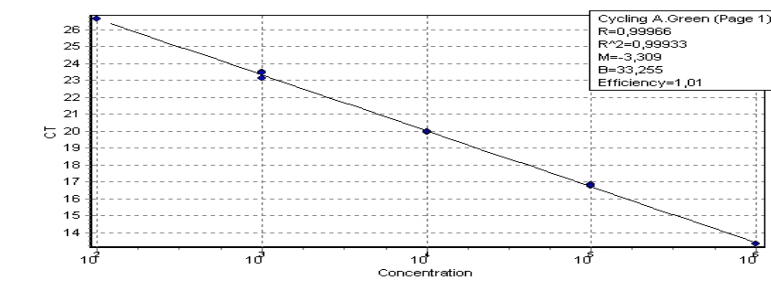
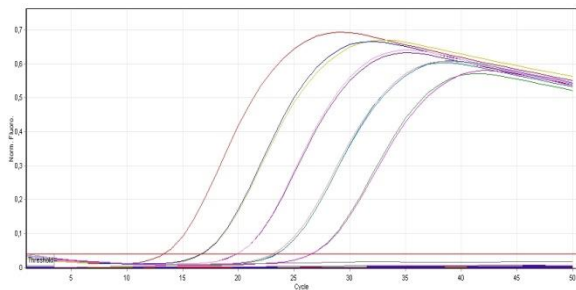


# Стабильность контрольных плазмид BCR/ABL+ABL (Онкоскрин™, ООО «ГеноТехнология» (Москва, Россия)

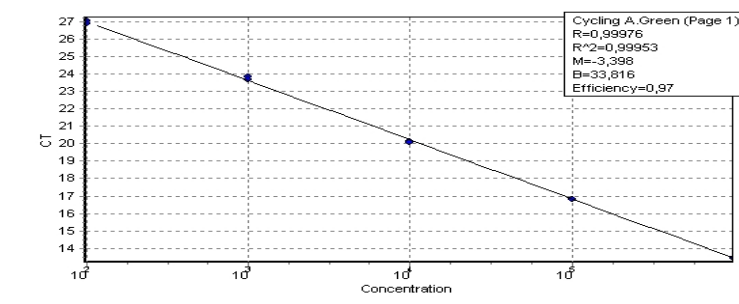
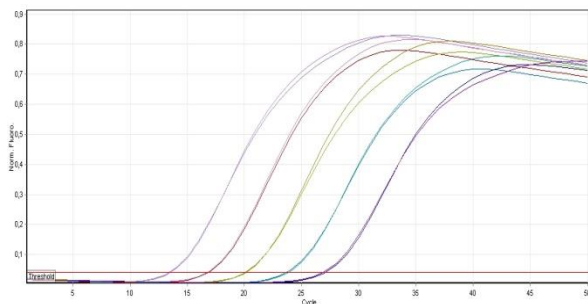
27.03.2008



18.09.2008

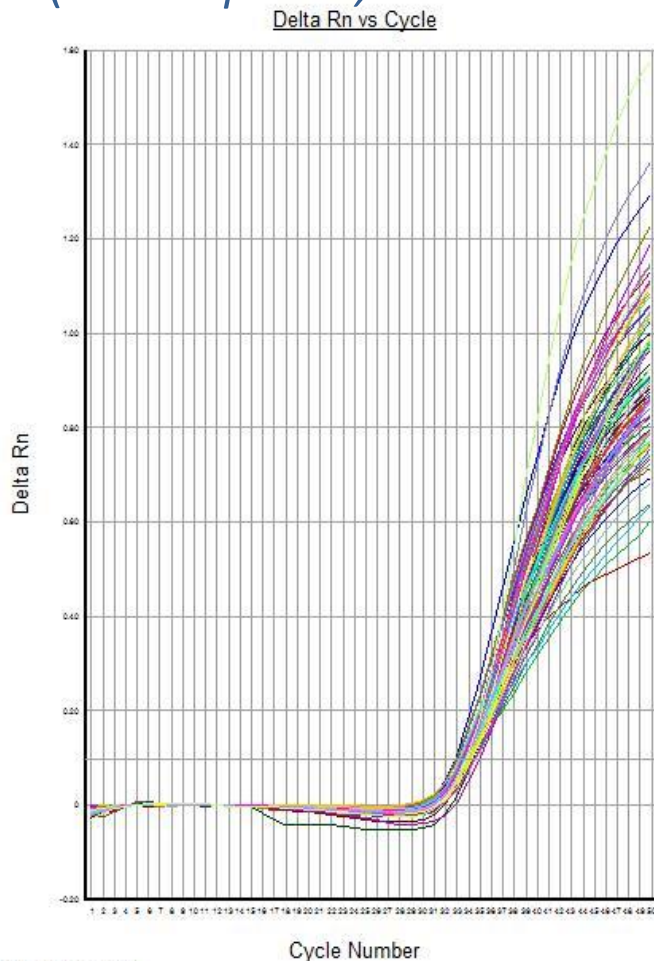


23.03.2009



# Воспроизводимая чувствительность тест-системы для количественного анализа экспрессии BCR/ABL

(Онкоскрин™, ООО «ГеноТехнология» (Москва, Россия)



Selected Detector: All  
Well(s): A1-H12  
Document: 30.03.10\_ba\_10\_cop\_mkl (Absolute Quantification)

Плазмида BCR/ABL+ABL 10  
копий/1  $\mu$ l

96 повторов

(прибор AB 7500)

Ст Mean = 33,95

Ст SD = 0,63

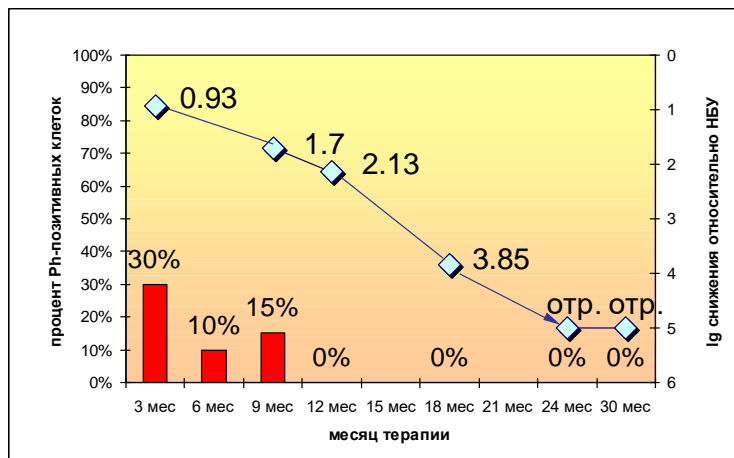
CV % = 1,86

(Рекомендации EAC:

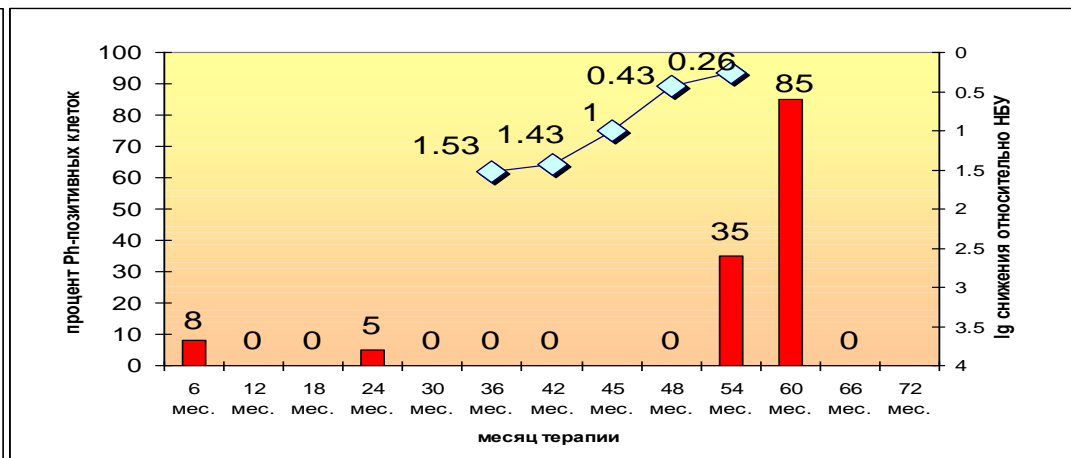
CV % < 5%)

**1,86 % < 5 %**

# Количественный анализ: молекулярный мониторинг ХМЛ

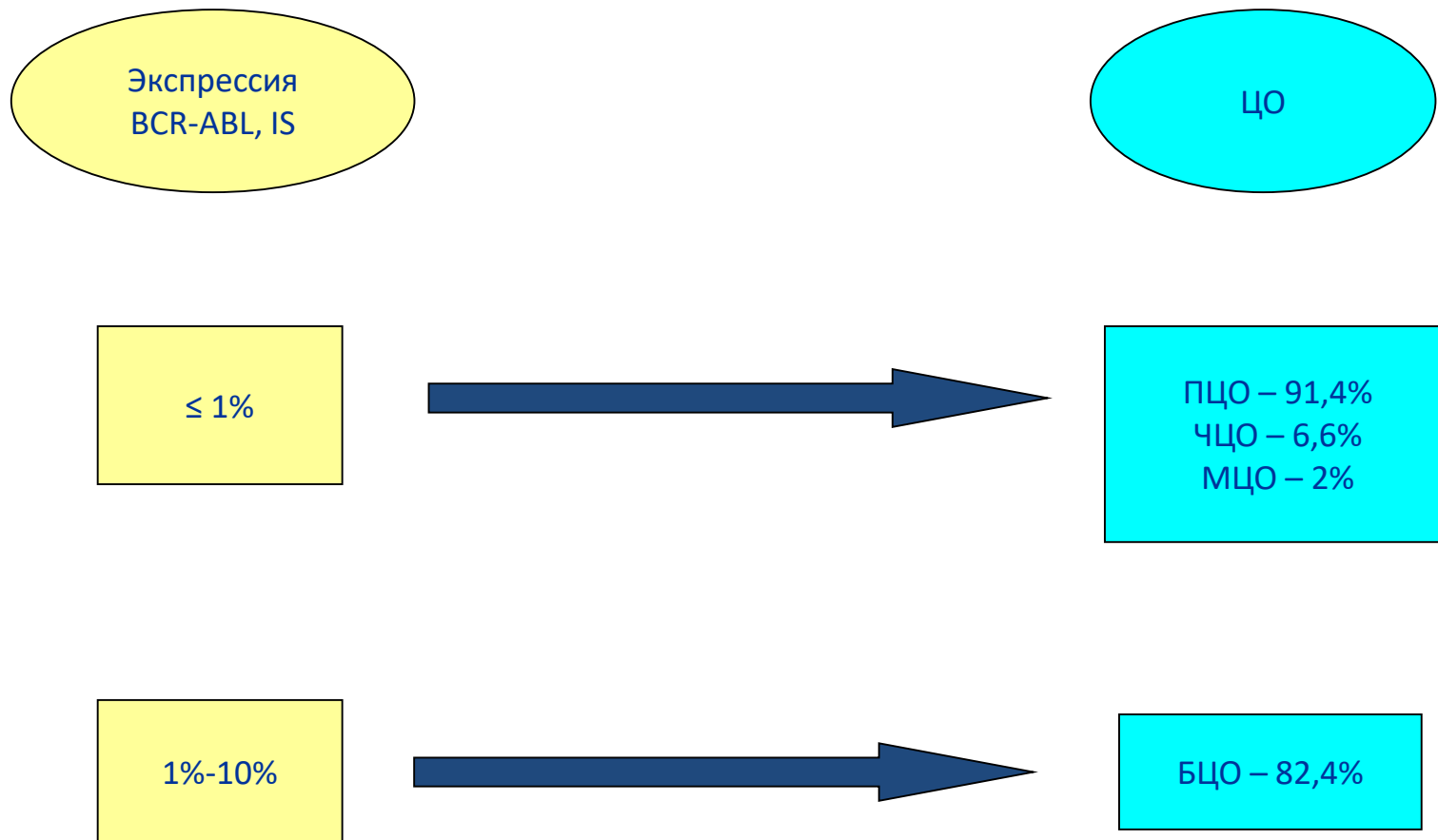


Успешное лечение

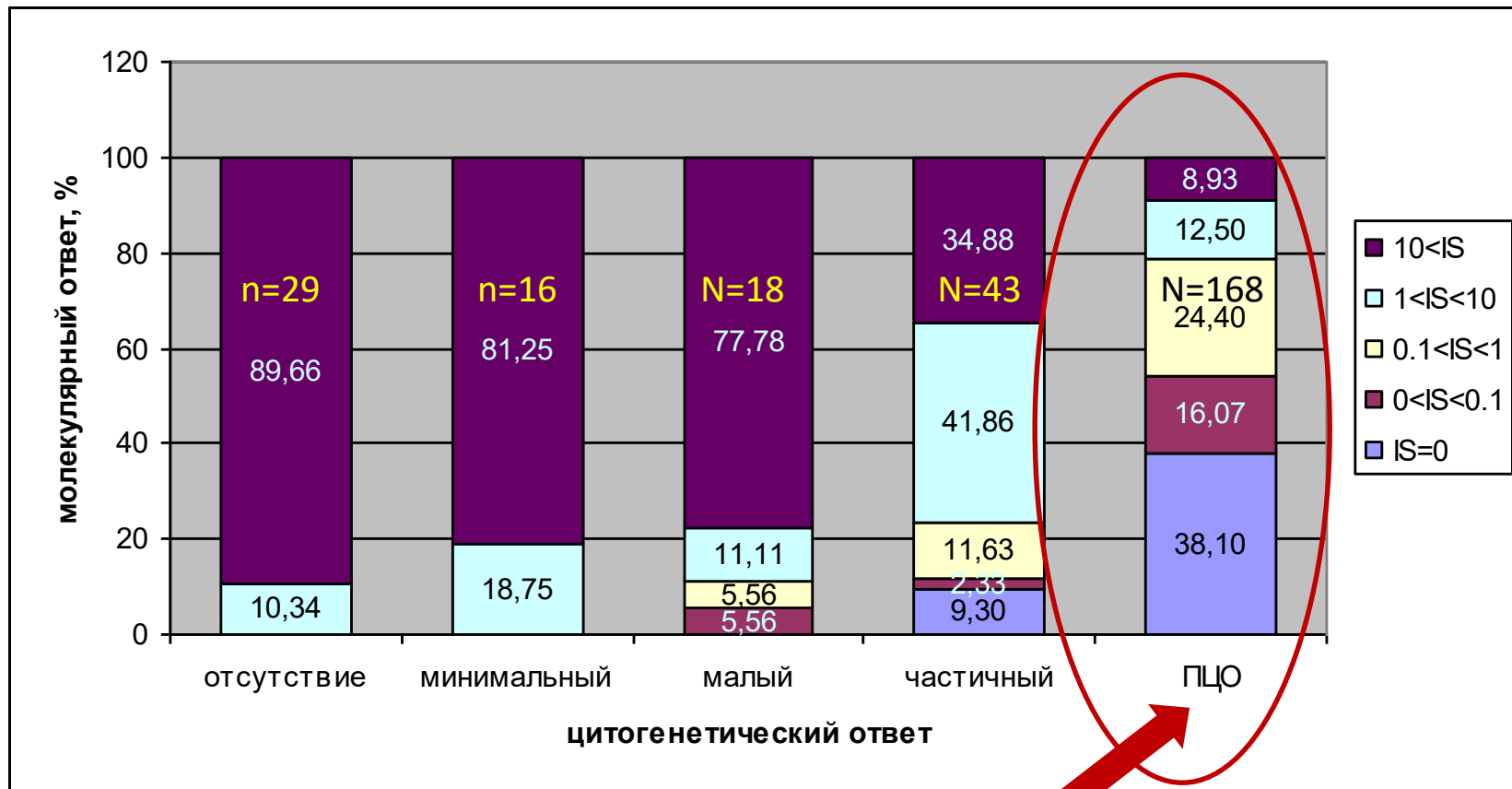


Рецидив

# Сопоставление экспрессии *BCR-ABL*, *IS* и цитогенетического ответа при ХМЛ

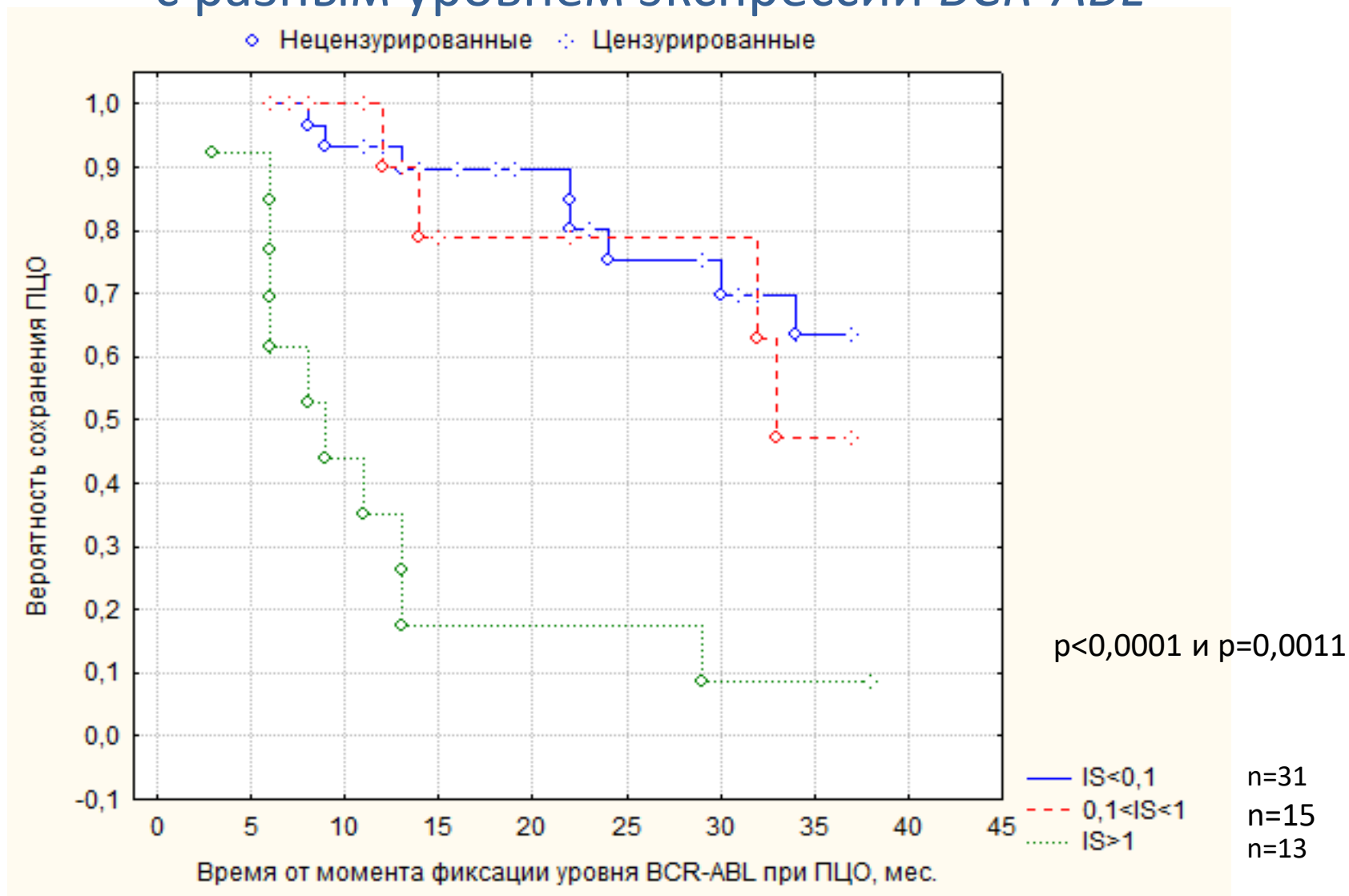


# Сопоставление цитогенетического (ЦО) и молекулярного ответов



**Группа пациентов с полным ЦО неоднородна по уровню экспрессии BCR-ABL**

# Вероятность сохранения ПЦО у больных ХФ ХМЛ с разным уровнем экспрессии *BCR-ABL*





# Международная Шкала (IS) BCR-ABL

## Локальные методы

*BCR-ABL/ABL*  
*BCR-ABL/BCR*  
*BCR-ABL/GUS*

(другие контрольные гены?)

Различные праймеры/пробы

TaqMan  
LightCycler  
Corbett  
Другие

Высокий уровень  
транскрипта BCR-ABL

Конверсионный фактор/  
Референс образцы

Нет транскрипта  
BCR-ABL

## Международная шкала

100% [IRIS базально]

10%

1%

0.1% [IRIS БМО; снижение на 3 log]

0.01%

0.001%

# Варианты больших молекулярных ответов согласно рекомендациям ELN 2020

	MMR	MR <sup>4</sup>	MR <sup>4.5</sup>	MR <sup>5</sup>
Minimum sum of reference gene transcripts	10,000 ABL1 <sup>a</sup> 24,000 GUSB <sup>a</sup>	10,000 ABL1 24,000 GUSB	32,000 ABL1 77,000 GUSB	100,000 ABL1 240,000 GUSB
BCR-ABL1 transcript level on the IS <sup>b</sup>	≤0.1%	≤0.01%	≤0.0032%	≤0.001%

<sup>a</sup>Minimal sensitivity for accurate quantification.

<sup>b</sup>International Scale, IS.

# Определение ответов на терапию ИТК в первой линии ХМЛ: Рекомендации ESMO 2012

	Оптимальный	Настороженность	Неудача
3 мес.	Ph+ $\leq$ 95% или BCR/ABL < 10%		Ph+ >95% или BCR/ABL >10%
6 мес.	Ph+ $\leq$ 35% или BCR/ABL <10%	Ph+ 35%-65%	Ph+ >65% или BCR/ABL >10%
12 мес.	Ph+ 0% или BCR/ABL $\leq$ 1%		Ph+ $\geq$ 1% или BCR/ABL >1%
В любое время		Потеря БМО	Потеря ПГО, Потеря ПЦО, мутации

## European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia (CML)

*Baccarani et al, Blood 2013;122:872-884*

Response definitions for any TKI **first line**, and 2nd line in case of intolerance, all patients (CP, AP, and BC)

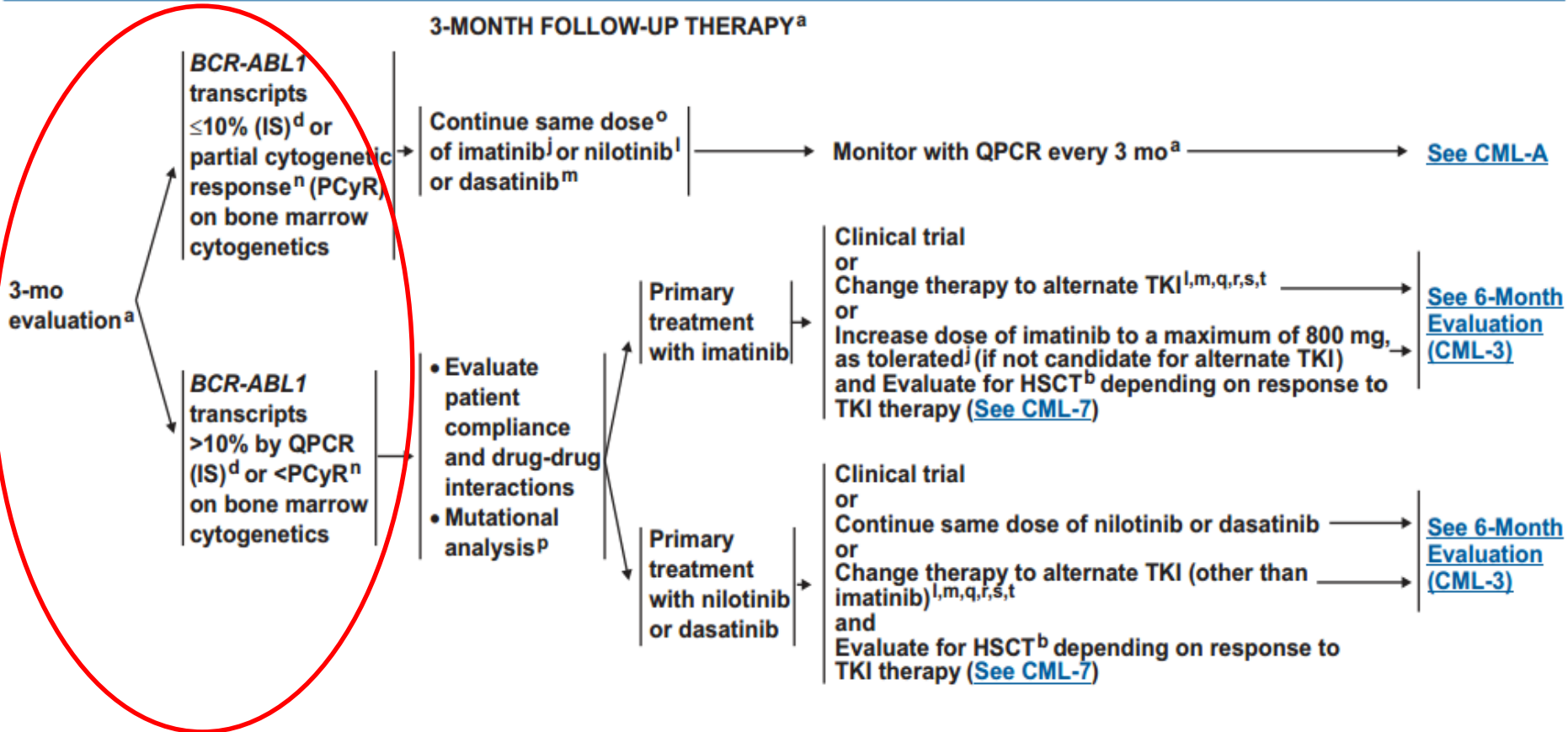
Time	Optimal response	Warning	Failure
Baseline		High risk Major route CCA/Ph+	
<b>3 mos.</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤10%* Ph+ ≤35% (PCyR)	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ 36-95%	No CHR* Ph+ >95%
<b>6 mos.</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> <1%* Ph+ 0% (CCyR)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ >35%
<b>12 mos.</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.1%* (MMR)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 0.1-1%*	BCR-ABL <sup>IS</sup> >1%* Ph+ >0%
<b>Then, and at any time</b>	MMR or better	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	Loss of CHR Loss of CCyR Loss of MMR, confirmed** Mutations CCA/Ph+

\*and/or \*\*in 2 consecutive tests, of which one ≥1%

IS: BCR-ABL on International Scale

# Рекомендации NCCN 2014

## 3-MONTH FOLLOW-UP THERAPY<sup>a</sup>



# Критерии оптимального ответа, настороженности и неудачи терапии согласно рекомендациям ELN 2020

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ if confirmed within 1–3 months
6 months	$\leq 1\%$	$> 1–10\%$	$> 10\%$
12 months	$\leq 0.1\%$	$> 0.1–1\%$	$> 1\%$
Any time	$\leq 0.1\%$	$> 0.1–1\%$ , loss of $\leq 0.1\%$ (MMR) <sup>a</sup>	$> 1\%$ , resistance mutations, high-risk ACA

For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1  $\leq 0.01\%$  (MR<sup>4</sup>).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph+ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

<sup>a</sup>Loss of MMR (BCR-ABL1  $> 0.1\%$ ) indicates failure after TFR

*Hochhaus A, Baccarani M et al. ELN 2020*

# Рекомендации NCCN 2020

Printed by Andrey Misyurin on 3/12/2020 9:12:38 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 3.2020 Chronic Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### EARLY TREATMENT RESPONSE MILESTONES<sup>d,g</sup>

<i>BCR-ABL1</i> (IS)	3 months	6 months	12 months <sup>h</sup>	≥15 months
>10% <sup>i</sup>	YELLOW	RED		
>1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
≤1%	GREEN			

COLOR	CONCERN	CLINICAL CONSIDERATIONS	SECOND-LINE TREATMENT
RED	TKI-resistant disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluate patient compliance and drug interactions</li> <li>Consider mutational analysis</li> </ul>	Switch to alternate TKI ( <a href="#">CML-5</a> ) and evaluate for allogeneic HCT
YELLOW	Possible TKI resistance	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluate patient compliance and drug interactions</li> <li>Consider mutational analysis</li> <li>Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess for MCyR at 3 mo or CCyR at 12 mo</li> </ul>	Switch to alternate TKI ( <a href="#">CML-5</a> ) or Continue same TKI (other than imatinib) ( <a href="#">CML-F</a> ) <sup>j</sup> or Increase imatinib dose to a max of 800 mg and Consider evaluation for allogeneic HCT
GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor response (<a href="#">CML-C</a>) and side effects</li> </ul>	Continue same TKI ( <a href="#">CML-F</a> ) <sup>k</sup>

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)

# Значение мутационного статуса BCR/ABL ХМЛ: рекомендации ESMO 2012

- Известно свыше 100 различных точечных мутаций в киназном домене BCR/ABL, связанных с развитием резистентности к иматинибу
- Мутации, нечувствительные к ИТК 2:
  - V299L, T315A и F317L/V/I/C резистентны к дазатинибу
  - Y253H, E255K/V и F359V/C/I резистентны к нилотинибу
  - T315I резистентна как к нилотинибу, так и к дазатинибу



# Выбор ИТК-2 в зависимости от вида мутаций BCR/ABL

- T315I (14%) – ИТК(1,2) неэффективны (аллоТГСК, ИТК-3)
- Y253H (8%) - резистентность к нилотинибу  
E255K/V (26%)  
F359I/V/C (11%)
- F317L/V/I/C (6%) - резистентность к дазатинибу  
T315A (1%)  
V299L (1%)

# Выбор терапии ИТК-2 при мутациях гена BCR/ABL

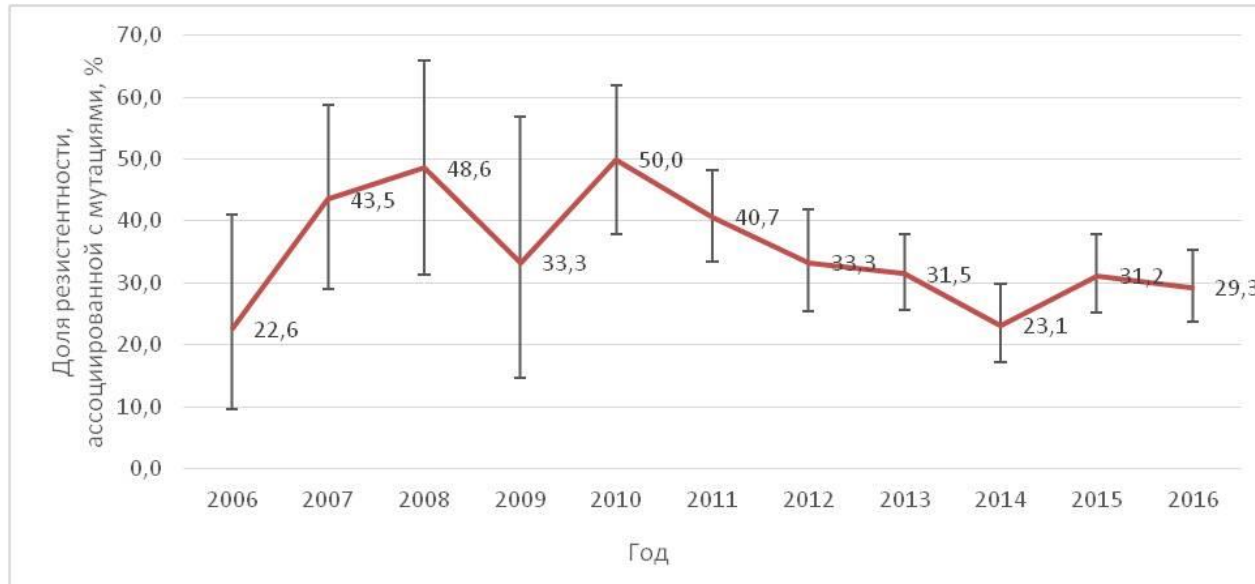
число больных n=262, мутаций выявлено 278

мутации	n=	%		Выбор терапии
<b>T315I</b>	<b>35</b>	<b>12,6</b>	<b>12,6%</b>	ИТК неэффективны (аллоТГСК, клинические исследования)
<b>E255K</b>	<b>16</b>	<b>5,7</b>	<b>25,1%</b>	Резистентны к Нилотинибу
<b>E255V</b>	<b>11</b>	<b>3,9</b>		
<b>F359V</b>	<b>18</b>	<b>6,5</b>		
<b>F359C</b>	<b>7</b>	<b>2,5</b>		
<b>Y253H</b>	<b>18</b>	<b>6,5</b>		
<b>F317L</b>	<b>22</b>	<b>7,9</b>	<b>8,9%</b>	Резистентны к Дазатинибу
<b>F317I</b>	<b>3</b>	<b>1,0</b>		

# Особенности профиля мутаций

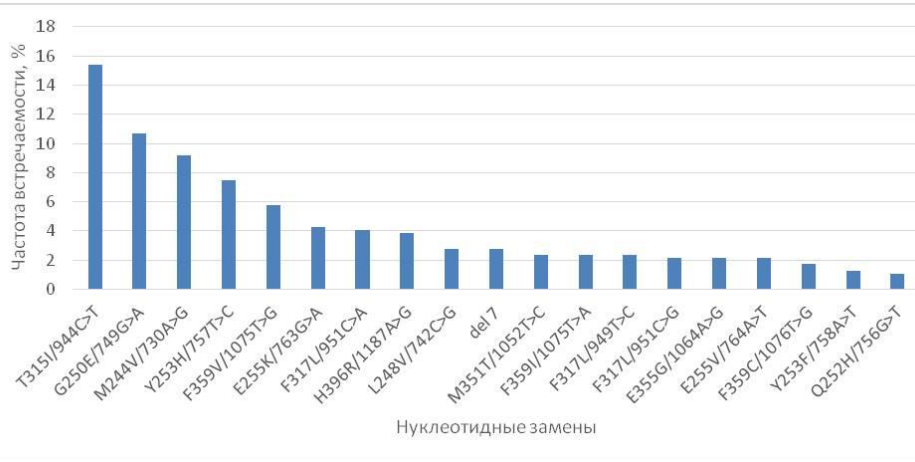
Рассмотрены результаты определения мутаций (**2074** анализ) у **1885** больных ХМЛ с признаками резистентности к терапии ИТК за период с **2006** по **2016** гг. в **113** клиниках из **81** городов России. У **1257** больных ХМЛ уровень экспрессии BCR-ABL больше 1%. Мутации киназного домена BCR-ABL обнаружены у **400** человек (30,8%), тогда как **857** пациента не имели мутации. Всего найдено **467** мутаций (**70** видов мутаций, включая делеции, в том числе делецию 7 экзона).

# Резистентность к терапии, ассоциированная с мутациями



Общее количество устойчивости к ИТК, ассоциированной с мутациями, варьировало от 50 до 22,58%, с течением времени можно отметить снижение доли мутационной устойчивости от 36,6% (среднее значение за период 2006-2008 гг) до 24,95% (среднее значение за период 2013-2016 гг), со значительным снижением до 23,12% в 2014 г. Среднее количество за весь период составило 31,8% (рис.1). Снижение частоты возникновения мутаций согласуется со все более частым использованием ИТК2 в терапии и тем, что лейкоэмический клон при применении ИТК2 исчезает быстрее, и в результате не успевает приобрести большое количество мутаций [13].

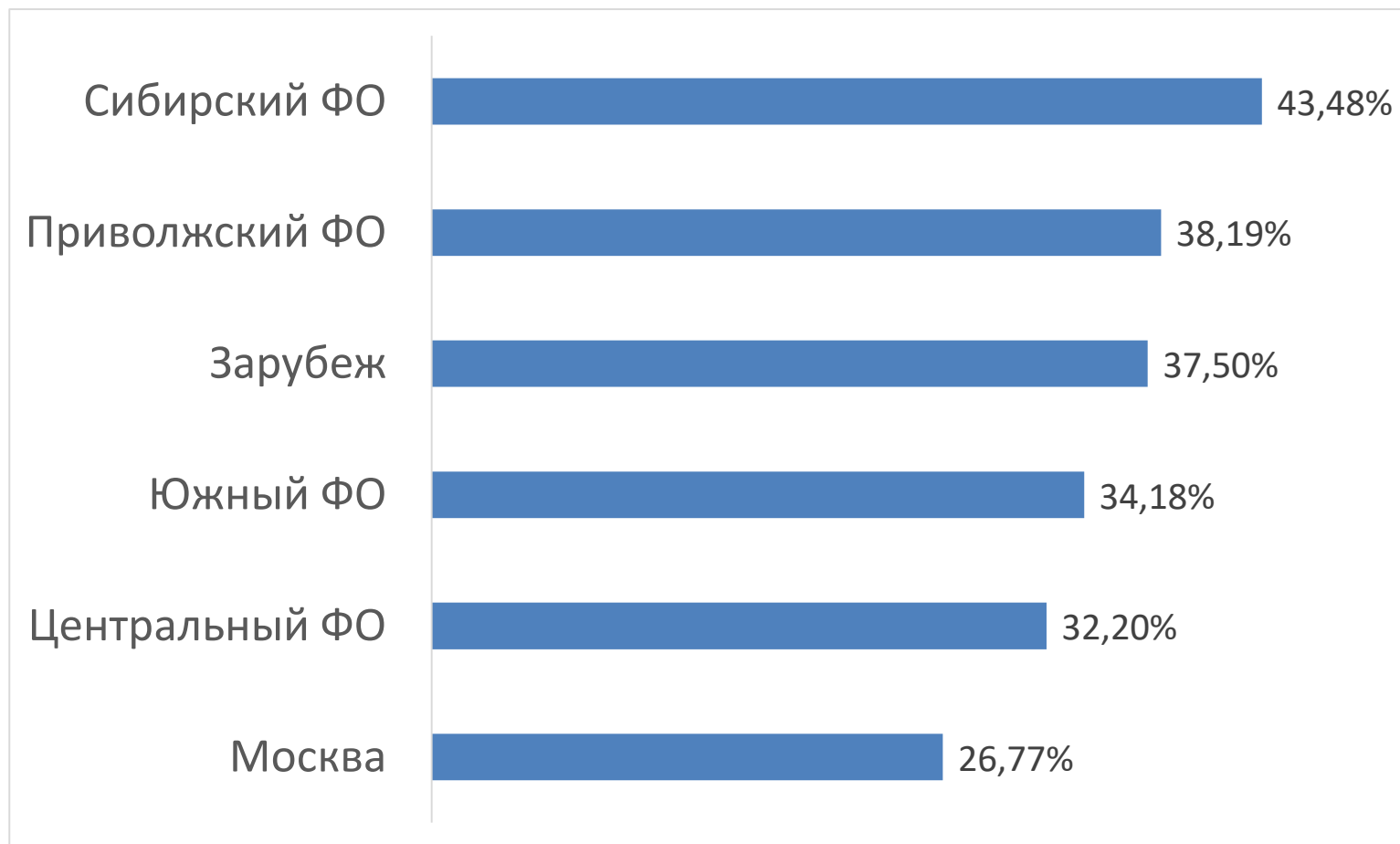
# Общая частота встречаемости мутаций



## Самые распространенные:

- G250E (13,4%), Y253H (6,9%) – мутации в Р-петле, переводят белок в активную конформацию
- H396R (6,9%) – мутация в А-петле, переводит белок в активную конформацию
- F359V (6,9%) – мутация каталитического домена, приводит к аномально высокой тирозинкиназной активности белка
- T315I (13,4%), F317L (12,6%) - мутации в точках непосредственного связывания с иматинибом

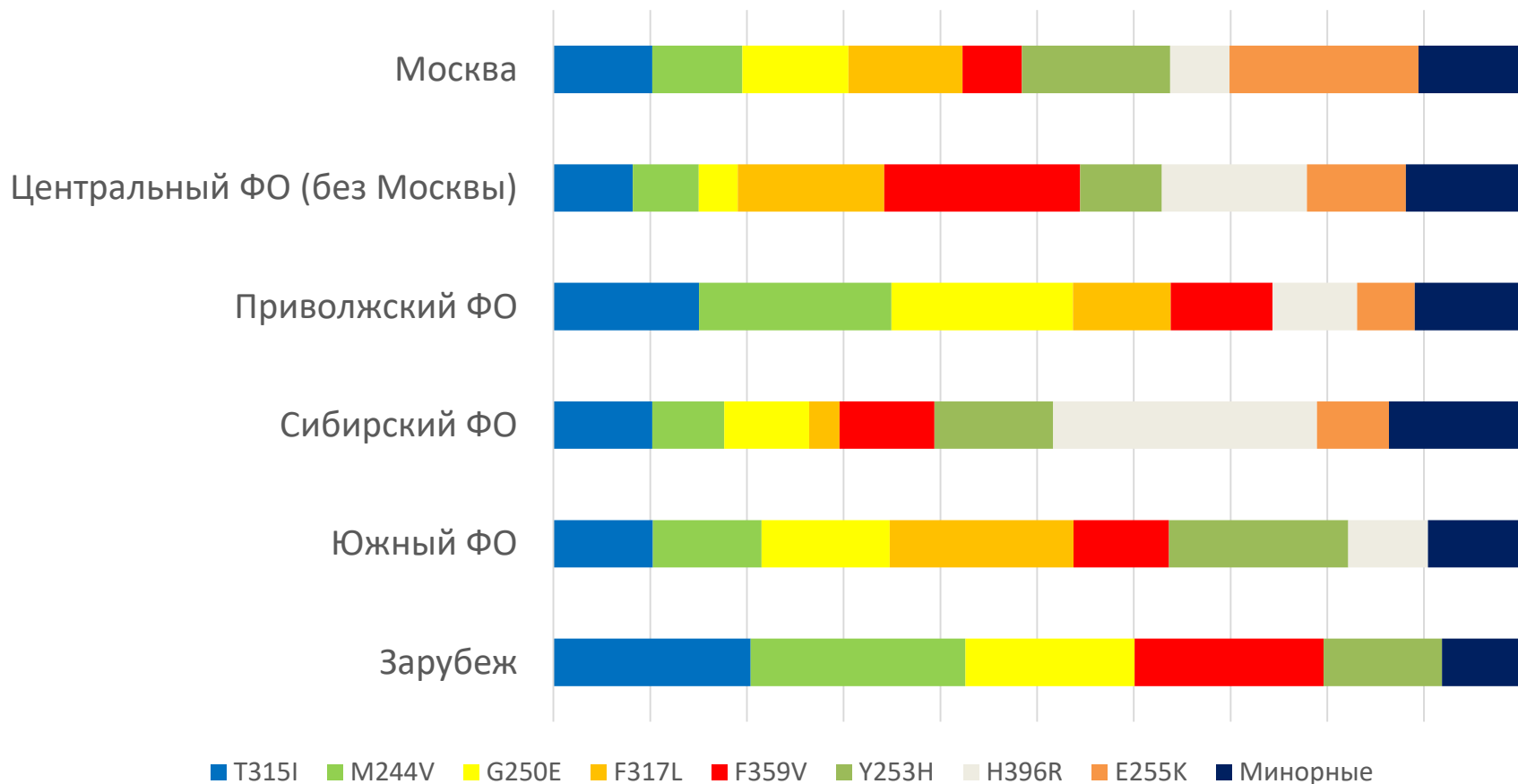
# Распределение мутаций по федеральным округам



# Распределение мутаций по федеральным округам

Частота встречаемости мутаций

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

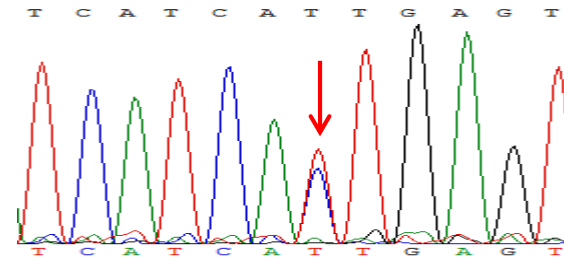
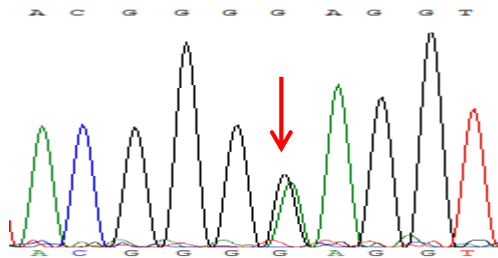


# Двойные мутации BCR-ABL

763G>A E255K 50%

944C>T T315I 50%)

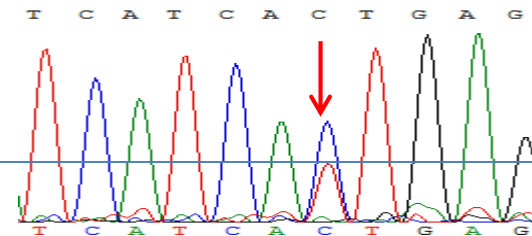
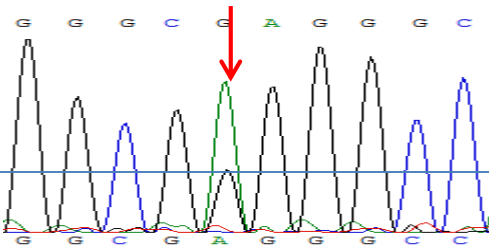
П-НТ №1



749G>A G250E 70%

944C>T T315I 30%

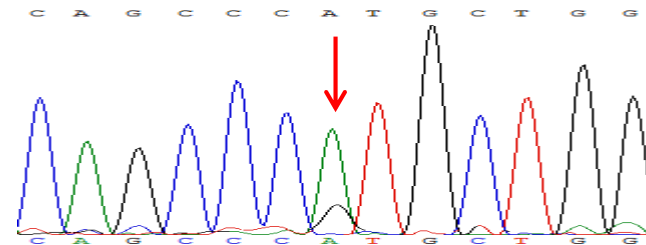
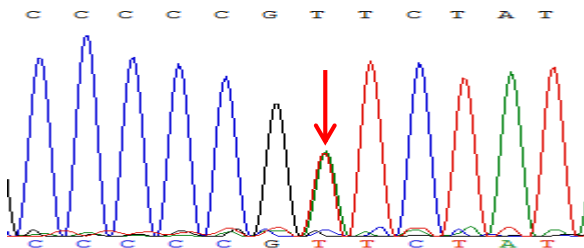
П-НТ №2



931T>A F311I 50%

1187A>G H396R 10%

П-НТ №3





# Критерии смены терапии ИТК согласно рекомендациям ELN 2020

T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib <sup>a</sup> , or ponatinib
V299L	Nilotinib or ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib <sup>a</sup> , or ponatinib

<sup>a</sup>There are limited data available regarding mutations associated with clinical resistance to bosutinib in vivo. Some in vitro data suggest that the E255K and, to a lesser extent, the E255V mutation, might be poorly sensitive to bosutinib.

# Три поколения технологии секвенирования ДНК



Вертикальный гель-электрофорез на стёклах.  
Радиоактивная метка.  
3 дня работы – 5-7 прочтений (100 – 400 п.н.)



Капиллярный электрофорез.  
Флуоресцентная метка.  
1 день работы – 5-96 прочтений (100 – 400 п.н.)



Секвенирование нового поколения (NGS).  
Метка не нужна или флуоресцентная.  
1 день работы – 80 000 000 прочтений (150 – 250 п.н.)

Согласно рекомендациям ELN 2020 NGS анализ мутаций рекомендован при недостаточном ответе на ИТК!

*Hochhaus A, Vaccarani M et al. ELN 2020*

## Регионы, где молекулярный мониторинг выполняется частично или полностью за счет средств ОМС или региональных.

- |                       |                        |                         |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| 1. Алтайский край     | 14. Мордовия           | 27. Северная Осетия     |
| 2. Архангельская обл. | 15. Ненецкий АО        | 28. Свердловская обл.   |
| 3. Брянская обл.      | 16. Нижегородская обл. | 29. Тамбовская обл.     |
| 4. Бурятия            | 17. Омская обл.        | 30. Татарстан           |
| 5. Дагестан           | 18. Оренбургская обл.  | 31. Томская обл.        |
| 6. Иркутская обл.     | 19. Орловская обл.     | 32. Тюменская обл.      |
| 7. Кабардино-Балкария | 20. Пензенская обл.    | 33. Ханты-Мансийский АО |
| 8. Карачаево-Черкесия | 21. Пермский край      | 34. Челябинская обл.    |
| 9. Республика Карелия | 22. Ростовская обл.    | 35. Чечня               |
| 10. Кемеровская обл.  | 23. Рязанская обл.     | 36. Чувашия             |
| 11. Краснодарский кр. | 24. Самарская обл.     |                         |
| 12. Красноярский кр.  | 25. Саратовская обл.   |                         |
| 13. Липецкая обл.     | 26. Республика Саха    |                         |

# www.oncohema.ru

[Главная](#)

[Регистрация](#)


## Программа молекулярно-генетической диагностики Хронического миелолейкоза и Миелофиброза

Запомнить пароль

[Забыли пароль?](#)

 8-800-707-24-99

звонок бесплатный для всех регионов РФ

 [oncohema@mdconnect.ru](mailto:oncohema@mdconnect.ru)

# Заключение (согласно CML ELN 2020)

1. Следование современным рекомендациям по лечению и диагностике ХМЛ позволяет приблизить показатели продолжительность жизни больных ХМЛ к показателям в соответствующих по возрасту и полу группам здорового населения
2. Важной и достижимой целью терапии ХМЛ при своевременном и адекватном мониторинге минимальной остаточной болезни МОБ является ремиссия без лечения (РБЛ)
3. Алло-ТКМ остается важной опцией лечения больных ХМЛ резистентных к 2 сменам ИТК или имеющих к ним непереносимость, а также при трансформации ХМЛ в бластный криз
4. Все ИТК тератогенны и противопоказаны при беременности
5. Ожидается активное использование для лечения ХМЛ пэгилированной формы интерферона альфа.

# Благодарю за внимание!

The screenshot shows the website for Genetech (ГеноТехнология). The header includes navigation links: О КОМПАНИИ, ВРАЧИ, АНАЛИЗЫ И ЦЕНЫ, ПОЛЕЗНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ТЕСТ-СИСТЕМЫ, ФОРУМ, КОНТАКТЫ. The main header features the logo, phone number +7(499) 530 01 95, and a search bar. Below this is a large image of a DNA double helix. A central banner highlights services for Patients (Пациентам), Specialists (Специалистам), and Laboratories (Лабораториям). The left sidebar contains sections for Navigation (НАВИГАЦИЯ) with links like 'Запись к врачу' and 'Как сдать анализ', and Vacancies (ВАКАНСИИ) with links like 'Курьер' and 'Лаборант'. The main content area is titled 'Гематология, онкология, молекулярная диагностика' and includes a 'Личный кабинет' (Personal Cabinet) with login fields for 'Имя пользователя' and 'Пароль', and buttons for 'Войти', 'Регистрация', and 'Забыли пароль?'. Below the login section is a 'Новости' (News) section with several articles dated from 2012, covering topics like lectures, molecular diagnostics, and laboratory services.

[www.genetechology.ru](http://www.genetechology.ru)

8(499) 530-01-95

8(499) 530-02-58

8(915)298-43-42

[info@genetechology.ru](mailto:info@genetechology.ru)

[and@genetechology.ru](mailto:and@genetechology.ru)