

Прогностическое значение комплексного кариотипа и динамики клона del17p/mutTP53 при таргетной терапии хронического лимфолейкоза

Актуальность исследования

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – наиболее распространенный вариант лейкоза взрослых. Появление новых таргетных ингибиторов существенно улучшило результаты лечения пациентов с неблагоприятными генетическими поломками и рецидивами заболевания. В то же время, имеется группа пациентов, у которых эти препараты недостаточно эффективны – примерно через 1,5-2 года от начала приема развивается резистентность. По мнению многих экспертов оптимальной тактикой является раннее выявление пациентов высокого риска и перенаправление их на альтернативные варианты терапии (аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток - алло-ТГСК). При таком подходе за счет оптимизации сроков алло-ТГСК достигается существенная экономия ресурсов здравоохранения, уменьшается токсичность, улучшаются результаты лечения. В качестве основных факторов неблагоприятного прогноза рассматриваются del17p13, точечные мутации гена TP53 и наличие комплексного кариотипа (≥ 3 хромосомных поломок по данным кариотипирования с адекватной митогенной стимуляцией). В дополнение к этому определенную роль может играть динамика мутантного клона del17p/mutTP53 на фоне терапии.

Научная платформа

Онкология

Планируемый (ые) научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

Руководитель исследования – директор Института гематологии д.м.н. проф. Зарицкий А.Ю.

Исполнители:

Институт гематологии ФГБУ "СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова" Минздрава России

Ключевые слова

Хронический лимфолейкоз, терапия, прогнозирование эффективности, аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Цель проекта

Создать алгоритм прогнозирования эффективности таргетных препаратов при ХЛЛ на основании выявления комплексного кариотипа, del17p13 и мутаций TP53, а также динамики мутантного клона на фоне терапии

Задачи проекта

1. Собрать клинико-лабораторные данные и получить биообразцы от примерно 100 больных ХЛЛ, у которых проводится или планируется проведение терапии таргетными ингибиторами Btk и Bcl2.
2. Выполнить исследования на del17p13 (FISH-анализ), мутации TP53 (стандартное секвенирование экзонов 5-8) и комплексный кариотип (кариотипирование с митогенной стимуляцией CpG-ODN+IL-2) у данных больных при начале терапии, а также в заданных временных точках во время терапии.
3. Изучить показатели бессобытийной выживаемости у исследованных больных, частоту возникновения резистентности, сроки начала терапии следующей линии. Провести корреляции с молекулярно-генетическими и клиническими факторами.

4. Сформулировать оптимальный алгоритм прогнозирования эффективности таргетных ингибиторов на основании молекулярно-генетических и клинических факторов, составить рекомендации по использованию данных препаратов у пациентов высокого риска.

Ожидаемые результаты проекта

В результате проведенной работы будет предложен алгоритм оптимального использования новых таргетных препаратов при хроническом лимфолейкозе. Планируются публикации в российских и международных научных журналах. Полученные данные будут включены в Российские рекомендации по терапии ХЛЛ. Ожидается увеличение выживаемости больных при планировании терапии на основании разработанных алгоритмов.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

Результаты будут включены в российские клинические рекомендации по терапии хронического лимфолейкоза и будут использованы в клинической практике при лечении больных хроническим лимфолейкозом с целью увеличения их длительности жизни

Описание предлагаемого научного исследования

Исследование направлено на решение проблемы определения контингента больных ХЛЛ, которым в современных условиях показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Имеющиеся российские и международные клинические рекомендации нечетко формулируют показания для алло-ТГСК в эпоху таргетных препаратов. В результате части пациентов, у которых в силу молекулярно-биологических особенностей опухоли можно ожидать возникновение резистентности к таргетным препаратам, необоснованно долго проводится данная дорогостоящая терапия, упускается момент наилучшего ответа, оптимальный для иммунотерапевтической интервенции (алло-ТГСК). Дальнейшее лечение таких больных затрудняется отсутствием эффективных вариантов salvage-терапии. Выявление предикторов закономерной утраты ответа на таргетные ингибиторы и анализ клинических данных позволят нам сформулировать показания и оптимальные сроки для выполнения алло-ТГСК. Накопленный мировой опыт указывает на то, что такими предикторами могут быть наличие del17p13, мутаций гена TP53 и/или комплексного кариотипа. В то же время, эти данные получены на небольшом количестве больных в клинических исследованиях. В нашей работе будет проведен анализ результатов лечения крупной выборки пациентов, наблюдающихся в реальной российской клинической практике. В дополнение к имеющимся данным мы планируем изучить прогностическое значение динамики мутантного клона del17p/mutTP53 на фоне терапии, поскольку именно в нем возникают мутации, определяющие резистентность к ингибиторам. Предполагается, что нарастание доли клональных клеток будет коррелировать с последующей утратой ответа на таргетные ингибиторы.

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

Сбор клиничко-биологических данных и создание базы данных пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих лечение новыми таргетными препаратами. Сепарация лимфоцитарных популяций методом проточной цитометрии (при оценке клональной эволюции). Молекулярно-генетические исследования (FISH-анализ, выделение ДНК/РНК и секвенирование по Sanger, стандартное кариотипирование с использованием CpG-ODN и IL-2). Статистический анализ полученных данных, построение кривых выживаемости. Формулировка алгоритма, обсуждение его с экспертным сообществом, включение в Российские рекомендации по терапии хронического лимфолейкоза.

