

## **Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or –intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis**

*Cortes J., Rousselot P., Dong-Wook K. et al., Blood 109, 2007; 3207 – 3213.*

**Úvod:** Prognóza pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) ve fázi blastického zvratu zůstává stále neuspokojivá. Ačkoliv část těchto pacientů reaguje na léčbu imatinibem, vyvíjí se rezistence na tuto látku velmi rychle. Dasatinib je nový perorální multikinázový inhibitor bcr/abl a SRC kináz. Po slibných výsledcích studií 1. fáze, uvádí autoři v tomto článku výsledky klinických studií 2. fáze s dasatinibem u pacientů s blastickým zvratem CML rezistentních na imatinib nebo netolerujících léčbu imatinibem.

**Charakteristika studie:** Do studií byli zařazeni pacienti starší 18 let s CML ve fázi blastického zvratu, myeloidního (studie START-B) nebo lymfoidního (studie START-L) typu, rezistentní na léčbu (cca 90%) nebo netolerující léčbu (10%) imatinibem, s dlouhou historií CML (medián 28-49měsíců). Všichni pacienti byli výrazně předlčení. Celkově bylo zařazeno 74 pacientů s blastickým zvratem myeloidního (MBC-CML) typu a 42 pacientů s blastickým zvratem lymfoidního (LBC-CML) typu.

Jednalo se o otevřené, jednoramenné, multicentrické klinické studie 2. fáze. Jejich **primárním** cílem bylo stanovit počet velkých hematologických odpovědí MaHR (t.j. kompletní hematologická odpověď - CHR nebo žádné známky leukémie - NEL) a celkových hematologických odpovědí (CHR, NEL, malá hematologická odpověď). **Sekundárním** cílem bylo posouzení cytogenetických odpovědí, trvání hematologických odpovědí, frekvence a typ bcr/abl mutací a bezpečnost léčby.

Dasatinib byl podáván v počáteční dávce 70mg 2x denně, další úprava dávkování ve smyslu redukce i eskalace dávky byla umožněna po 4 týdnech léčby v závislosti na odpovědi onemocnění a toleranci léčby.

**Definice: Rezistence na imatinib:** progresse z chronické fáze do blastického zvratu na dávce imatinibu 400mg/den a vyšší, z akcelerované fáze do blastického zvratu na dávce 600mg/den a vyšší (nebo na dávce mezi 400-600mg/den při intoleranci imatinibu); rezistence pro pacienty diagnostikované ve fázi blastického zvratu = splňují kritéria blastického zvratu po 4 a více týdnech (po 2 týdnech u rychle progredujícího onemocnění) na dávce 600mg/den a vyšší (400 - 600mg/den při intoleranci)

**Intolerance imatinibu:** přerušení léčby z důvodu toxicity, která může být způsobena dávkou imatinibu 400mg/den a méně nebo intolerance dávek vyšších než 400mg/den

**CHR:** leukocyty do horního limitu normy, neutrofilů  $\geq 1 \times 10^9/l$ , trombocyty  $\geq 100 \times 10^9/l$ , blasty v kostní dřeni (KD)  $\leq 5\%$ , žádné blasty a promyelocyty v periferní krvi (PK), myelocyty a metamyelocyty v PK  $\leq 5\%$ , basofily v PK  $\leq 2\%$ , žádné extramedulární postižení

**NEL** (no evidence of leukemia): CHR bez úplné restituce trombocytů a neutrofilů (trombocyty  $20-100 \times 10^9/l$ , neutrofilů  $0,5-1 \times 10^9/l$ )

**Minor hematologic response** (malá hematologická odpověď): v KD blasty  $< 15\%$ , blasty + promyelocyty  $< 30\%$ , v PK Basofily  $< 20\%$ , blasty  $< 15\%$ , blasty + promyelocyty  $< 30\%$ , mimo slezinu a játra žádné extramedulární postižení

**CCyR** (kompletní cytogenetická odpověď) 0% Ph + bb v KD, **PCyR** (parciální cytogenetická odpověď) 1-35% Ph+bb v KD, **MCyR** (velká cytogenetická odpověď) CCyR nebo PCyR

Výsledky: Po 8 měsíčním sledování dosáhlo 34% pacientů s MBC, resp. 31% pacientů s LBC-CML velké hematologické odpovědi (MaHR) a 31% pacientů s MBC resp. 50% pacientů s LBC-CML dosáhlo velké cytogenetické odpovědi (MCyR). Většina (86%) MCyR bylo kompletních cytogenetických odpovědí (CCyR). Pacienti (88% s MBC, resp. 46% s LBC-CML), kteří dosáhli MaHR, nezaznamenali během 8 měsíců sledování progresi onemocnění. Medián PFS (progression free survival) byl u pacientů s MBC-CML 5 měsíců, kdežto u pacientů s LBC-CML 2,8 měsíce. Počet odpovědí byl podobný u pacientů s a bez mutace bcr/abl způsobující rezistenci na imatinib.

Dasatinib byl dobře tolerován, bez významného rozdílu mezi skupinou imatinib rezistentních a imatinib netolerujících pacientů. Lze tedy usuzovat, že zkřížená intolerance mezi imatinibem a dasatinibem je minimální. Nehematologická toxicita byla jen mírná, nejčastěji se jednalo o gastrointestinální příznaky (průjem, nevolnost, zvracení) a retenci tekutin (otoky, pleurální výpotky). Cytopenie byly běžné ale zvládnutelné modifikací dávky.

Závěr: Výsledky těchto studií ukazují, že dasatinib je schopen navodit hematologické i cytogenetické odpovědi u velkého počtu pacientů s CML blastickým zvratem rezistentních nebo netolerujících imatinib. Odpovědi byly o něco častější u pacientů s LBC-CML, ale u pacientů s MBC-CML trvaly déle. Vzhledem k celkově špatné prognóze pacientů s blastickým zvratem je PFS dosažený dasatinibem klinicky relevantní. Odpovědi dosažené léčbou dasatinibem mohou otevřít mnoha pacientům možnost alogenní transplantace kmenových buněk.

Zpracovala: MUDr. Markéta Vyskočilová, Interní hematoonkologická klinika FN Brno