

Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of phase 2 study

Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. et al., Blood 110, 2007; 2309 – 2315.

Úvod: Pacienti s Philadelfský chromozom-pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (Ph+ ALL) mají rychlý průběh onemocnění se špatnou prognózou. Dasatinib, nový, perorální, multikinázový inhibitor bcr/abl a SRC kináz již ukázal účinnost ve studiích 1.fáze u pacientů s Ph+ ALL imatinib rezistentních nebo netolerujících léčbu imatinibem.

Charakteristiky studie: Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let s Ph+ (nebo bcr/abl pozitivní) ALL rezistentní (34 pacientů, 94%) nebo netolerující léčbu imatinibem (2 pacienti, 6%). Vzhledem k malému množství imatinib intolerantních pacientů jsou všichni pacienti zahrnuti do jedné skupiny. Všechny 36 pacientů bylo výrazně předléčeno s mediánem trvání nemoci 20 měsíců před zahájením dasatinibu. 15 pacientů (42%) se podrobilo transplantaci kmenových buněk (SCT), 32 pacientů (89%) dostávalo chemoterapii a 3 pacienti (8%) dostávali interferon- α . Všichni dostávali imatinib v dávce vyšší než 400mg/den, 17 (47%) z nich dostávalo dávku vyšší než 600mg/den. 25 pacientů (78%) mělo vstupně prokázanou mutaci kinázové domény. Asi třetina pacientů měla vstupně extramedulární postižení, nejčastěji CNS-5 pacientů (14%).

Jednalo se o otevřenou, jednoramennou, multicentrickou klinickou studii 2. fáze posuzující účinnost a bezpečnost tohoto preparátu. Jejím **primárním** cílem bylo stanovit počet velkých hematologických odpovědí MaHR (t.j. kompletní hematologická odpověď - CHR nebo žádné známky leukémie - NEL) a celkových hematologických odpovědí (OHR=CHR, NEL, malá hematologická odpověď) u pacientů rezistentních na imatinib. **Sekundárním** cílem bylo posouzení trvání hematologických odpovědí, dále počet cytogenetických odpovědí a počet hematologických odpovědí u pacientů netolerujících léčbu imatinibem.

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. Další terapie Ph+ ALL ve studii mimo hydroxyurey (max. 2 týdny) a anagrelidu nebyla povolena. Ve 3 případech s prokázaným postižením CNS byla povolena intratekální chemoterapie (ARA-C, methotrexat nebo dexametazon).

Definice:

Progrese onem. při léčbě dasatinibem: u pacientů, kteří dosáhli MaHR nebo MiHR na dasatinibu; nesplnění kritérií MaHR nebo MiHR ve všech odběrech po dobu 2 týdnů na dasatinibu; pacienti, u nichž nedošlo ke snížení počtu blastů v periferní krvi (PK) nebo kostní dřeni (KD) ve všech odběrech po dobu min. 4 týdnů od zahájení léčby dasatinibem.

Rezistence na imatinib: progrese onem. (relaps blastů) nebo bez odpovědi na léčbu imatinibem po minimálně 4 týdnech léčby dávkou 600mg/den nebo více (nebo 400-600mg/den u pacientů netolerujících dávku vyšší)

Intolerance imatinibu: pacienti tolerující dávku jen méně než 400mg/den nebo mající toxicitu na dávce 400mg/den a méně, která vedla k přerušení terapie.

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 $\leq 20\%$, 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: Nejlepší hematologické odpovědi trvající minimálně 4 týdny, resp. cytogenetické odpovědi:

	6-měsíci	8-měsíci
OHR	17 (47%)	18 (50%)
MaHR	15 (42%)	15 (42%)
CCyR	21 (58%)	21 (58%)
Nehodnocení cytog.*	14 (39%)	14 (39%)

*-ukončení léčby před prvním cytogen. hodnocením

Při 8 měsíčním follow-up zůstalo ve studii 9 pacientů (25%). Důvody pro přerušení byly progrese onem (17 pacientů, 47%) a úmrtí (4 pacienti, 11%). Dva ze čtyř pacientů, kteří zemřeli ve studii, prokázali progresi onem. Příčiny úmrtí těchto čtyř pacientů zahrnovaly celkové zhoršení stavu, susp. progresi v CNS, susp. plicní aspergilózu a pneumonii/pleurální výpotek, všechny považovány za nesouvisející se studiovou medikací. Dva pacienti přerušili léčbu kvůli toxicitě-vyrážka, GIT obtíže. Ze zbývajících 4 pacientů, 3 (8%) podstoupili SCT a čtvrtý zhoršení celkového stavu bez progrese onem. Medián trvání léčby byl 3,2 měsíce pro celou populaci pacientů, 8,3 měsíců pro pacienty zůstávající ve studii.

Dasatinib rychle navodil hematologické odpovědi, medián času k navození MaHR byl 1,8 měsíců. 10 z 15 pacientů, kteří dosáhli MaHR, nezaznamenalo progresi onem. po 8 měsících léčby. Medián trvání progression-free survival (PFS) byl 3,3 měsíce.

Vstupně se 32 (89%) pacientů podrobilo mutační analýze (31 imatinib rezistentních a 1 netolerující léčbu imatinibem). 18 typů mutací se prokázalo u 25 těchto pacientů (24 imatinib rezistentních, 1 imatinib intolerantních). Nejčastější mutací nalezenou u 6 pacientů byla T315I. 11 (34%) pacientů mělo mutaci v P loop, 3 (9%) pacienti v A loop. Výsledky pacientů s mutacemi byly obdobné celkové populaci pacientů.

Dasatinib byl dobře tolerován. Nehematologická toxicita byla většinou jen mírná, nejčastěji se jednalo o gastrointestinální příznaky (průjem, nevolnost, zvracení) a horečku. Závažná febrilní neutropenie se vyskytla u 4 pacientů (11%), byla zvládnuta přerušením dasatinibu a adekvátní medicínskou péčí. Cytopenie byly běžné ale zvládnutelné modifikací dávky a adekvátním léčebným zásahem. Pouze 2 (6%) pacienti museli vystoupit ze studie z důvodu lékové toxicity.

Závěr: Výsledky této studie ukazují, že dasatinib je díky multikinázové inhibici schopen rychle navodit hematologické i cytogenetické odpovědi u relabujících pacientů s Ph⁺ ALL rezistentních nebo netolerujících imatinib. SCT však zůstává jedinou potenciálně kurativní možností u těchto pacientů, i když procento úspěšnosti je malé. Dlouhodobé přežití po SCT je vyšší u pacientů v kompletní remisi onem., k jejímuž navození může přispět i dasatinib. Proto by mělo být zvažováno přidání dasatinibu k indukčním a konsolidačním režimům.

Je zajímavé, že procento dosažení cytogenetických odpovědí bylo vyšší než odpovědi hematologických. Jedná se o případy, kdy je dosaženo cytogenetické odpovědi, ale ještě přetrvává cytopenie, která brání zařazení pacienta pod MaHR. V těchto případech je dosažení cytogenetické odpovědi důležitějším mezníkem, dle mínění autorů.

Dalším přínosem této studie je fakt, že výsledky pacientů s mutací v P-loop a mimo ni byly velice podobné. Žádní pacienti s mutacemi T315I a E355G nedosáhli MaHR ani MCyR na léčbě dasatinibem.

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