

Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy

Hochhaus A., Kantarjian H. M., Baccarani M. et al., Blood 109, 2007; 2303 – 2309.

Úvod: Imatinib je schopen navodit významné odpovědi u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML). I přes tyto úspěchy je rezistence na tento preparát stále větším problémem a léčebné možnosti u pacientů rezistentních nebo netolerujících imatinib jsou omezené. Dasatinib je novým, vysoce účinným, perorálním, multikinázovým inhibitorem BCR/ABL a SCR kináz, který navodil cytogenetické odpovědi ve studii fáze I u pacientů rezistentních nebo netolerujících imatinib, a byl dobře snášen. V tomto článku jsou prezentovány první výsledky studie II. fáze s tímto preparátem u 186 pacientů.

Charakteristiky studie: Do studie byly zařazeni pacienti starší 18 let s CML v chronické fázi (CP) rezistentní nebo netolerující léčbu imatinibem. Vyloučeni byli pacienti s předcházející akcelerovanou fází nebo blastickým zvratem. Do skupiny rezistentních pacientů byly zařazeni ti, kteří zaznamenali progresi CML-CP na léčbě imatinibem v dávce vyšší než 600mg/den (70%) nebo dávce do 600mg/den se záchytem mutace BCR/ABL spojené s vysokou rezistencí na imatinib (buněčné $IC_{50} \geq 1325 \text{ nmol/l}$; M244V, G250E, Q252H, Y253H, E255K/V, T315I, F359V, H396R). V tomto článku jsou shrnuty dosavadní výsledky sledování prvních 186 pacientů, z celkových 387 pacientů celkově zařazených do studie, v časovém úseku 8 měsíců. Z těchto 186 pacientů bylo 127 imatinib rezistentních a 59 netolerujících léčbu imatinibem. Medián trvání CML-CP u těchto pacientů byl 64 měsíců, významně delší u pacientů imatinib rezistentních. Všichni byli bohatě předléčeni. Nejčastějším důvodem intolerance imatinibu byla grade 3-4 vyrážka, hepatotoxicita, artralgie, GIT obtíže a edémy.

Jednalo se o otevřenou, jednoramenou, multicentrickou klinickou studii 2. fáze. Jejím **primárním** cílem bylo stanovit počet velkých cytogenetických odpovědí MCyR u pacientů rezistentních na léčbu imatinibem.

Dasatinib byl podáván v dávce 70mg 2x denně. Přerušeni nebo redukce dávky na 50mg dvakrát denně ev. 40mg dvakrát denně bylo umožněno při hematologické toxicitě min. grade 3 nebo nehematologické toxicitě min. grade 2. Zvýšení dávky na 90mg dvakrát denně bylo umožněno u pacientů s progresí choroby po počáteční odpovědi, kteří nedosáhli CHR po 8 týdnech léčby nebo MCyR po 12 týdnech léčby. Jiná léčba CML než hydroxyurea and anagrelid nebyla ve studii povolena.

Hematologické a cytogenetické odpovědi byly hodnocené v intervalu 12 týdnů.

Definice:

Chronická fáze CML: méně než 15% blastů v periferní krvi (PK) nebo kostní dřeni (KD), méně než 20% basofilů v PK, méně než 30% blastů a promyelocytů v PK a KD, trombocyty $100 \times 10^9/L$ a více, pokud není trombocytopenie navozena recentní terapií, vyloučeno extramedulární postižení mimo jater a sleziny.

Rezistence na imatinib: nedosažení kompletní hematologické remise (CHR) po 3 měsících léčby imatinibem, nedosažení cytogenetické odpovědi po 6 měsících, nedosažení velké cytogenetické odpovědi (MCyR) po 12 měsících léčby, rostoucí počet leukocytů ve dvou po sobě následujících odběrech (se zvýšením z normy na více než $20 \times 10^9/L$ nebo absolutní zvýšení o více než $50 \times 10^9/L$), nebo relaps po dosažení CHR nebo MCyR.

Intolerance imatinibu: minimálně grade 3 nehematologická toxicita nebo grade 4 hematologická toxicita trvající déle než 7 dní způsobená imatinibem v jakékoli dávce.

Výsledky: Po 8 měsících setrvalo ve studii 143 pacientů z prvně zařazených 186. Medián dávky dasatinibu byl 101mg/den. Ze 43 pacientů, kteří přerušili léčbu, jich 16 (9%) přerušilo z důvodu lékové toxicity, 12 (6%) z důvodu progresivního onemocnění, 6 (3%) z důvodu komplikací nevztahujících se k léčbě dasatinibem, 4 (2%) na vlastní žádost, 3 z jiného důvodu a 2 pacienti v tomto období zemřeli. Následující tabulka ukazuje výsledky 8-měsíčního follow-up.

	Celk. počet pac.	Imatinib rezistentních	Imatinib intolerantních
n	186	127	59
CHR	168 (90%)	11 (87%)	57 (97%)
CyR:			
- MCyR	97 (52%)	50 (39%)	47 (80%)
- -CCyR	73 (39%)	35 (28%)	38 (64%)
- -PCyR	24 (13%)	15 (12%)	9 (15%)
- MiCyR	7 (4%)	6 (5%)	1 (2%)
- MinCyR	16 (9%)	15 (12%)	1 (2%)

MCyR-velká cytogenetická odpověď, CCyR-kompletní cytogen. odpověď-0% Ph+ bb, PCyR-parciální cytogen. odpověď-1-35% Ph+ bb, MiCyR-malá cytogen. odpověď-36-65% Ph+ bb, MinCyR-minimální cytogen. odpověď-66-95% Ph+ bb

CHR byly trvalé, jen 7 (6%) pacientů ze 111 imatinib rezistentních a 1 (2%) z 59 intolerantních k imatinibu, kteří dosáhli CHR na dasatinibu opět progredovali. Další analýza odhalila, že 38% pacientů bez předchozí CyR na imatinibu a 44% pacientů, kteří dostávali dávky imatinibu vyšší než 600mg/den, dosáhli MCyR na dasatinibu. MCyR byly také trvalé, odpovědi drželo 96% imatinib-rezistentních a 100% imatinib-intolerantních pacientů. Významné byly i molekulární odpovědi s mediánem hodnoty BCR-ABL/ABL snížené ze vstupních 66% na 2,6% po 9 měsících léčby.

Dasatinib byl dobře tolerován, bez významného rozdílu mezi skupinou imatinib rezistentních a imatinib netolerujících pacientů. Nehematologická toxicita byla jen mírná, grade 1-2, nejčastěji se jednalo o bolesti hlavy, gastrointestinální příznaky (průjem, nevolnost, zvracení), únavu a dušnost. Cytopenie byly běžné, ale zvládnutelné modifikací dávky a substitucí.

Závěr: Vzhledem k charakteristikám sledovaných pacientů, kteří byli reprezentativním vzorkem pacientů s CML-CP rezistentních nebo netolerujících léčbu imatinibem, lze výsledky účinnosti a bezpečnosti této studie aplikovat na širší populaci pacientů. Dobrou zprávou jsou vysoká procenta dosažení a trvání MCyR, což je pozitivní prediktivní faktor vývoje onemocnění, jak bylo prokázáno ve studiích s jinými preparáty. Za zmínku stojí, že odpovědi na dasatinib byly u pacientů se všemi výše zmíněnými mutacemi mimo T315I podobné jako v celé skupině pacientů. Dasatinib nebyl účinný u všech 3 pacientů s mutací T315I.

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