

## Dasatinib treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations

Muller MC, Cortes JE, Kim DW et al., *Blood* 2009, 114, 4944-4953

### Úvod:

Dasatinib je inhibitor BCR-ABL, který je 325x účinnější než imatinib proti nemutované formě BCR-ABL in vitro. Selhání imatinibu je často způsobeno právě mutací BCR-ABL. V této studii byli analyzováni pacienti s chronickou fází CML (CP-CML), kteří se účastnili studií fáze II/III a porovnávala se účinnost dasatinibu u pacientů s a bez mutací v BCR-ABL.

### Pacienti a metodika:

Celkem bylo analyzováno 1158 pacientů s CP-CML (studie 013, 017 a 034). 1043 pacientů mělo provedenou mutační analýzu BCR-ABL při vstupu do studie (805 pacientů s rezistencí k imatinibu a 238 pacientů s intolerancí imatinibu). Ve všech 3 studiích byla minimální doba sledování 24 měsíců.

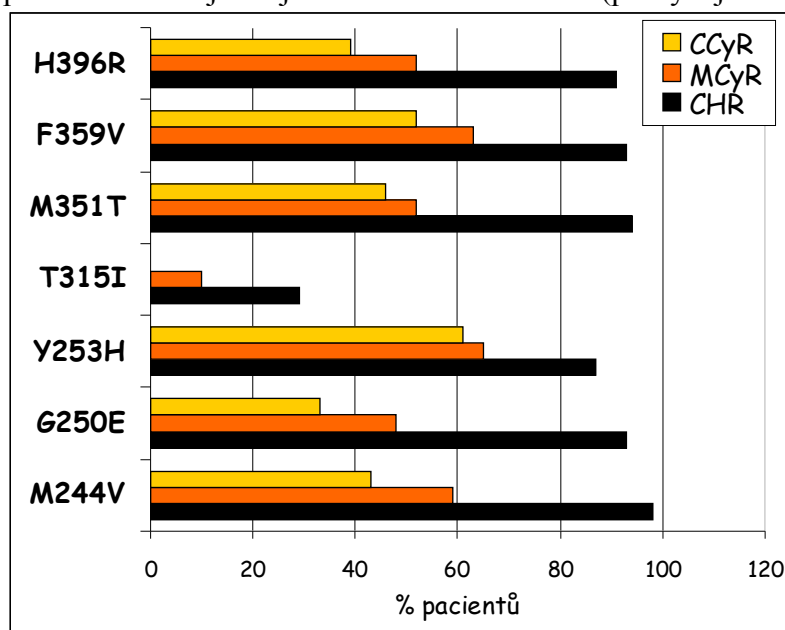
### Výsledky:

Mezi 1043 pacienty s mutační analýzou byla mutace BCR-ABL zjištěna u 39% pacientů před nasazením dasatinibu (u 48% pacientů s rezistencí či suboptimální odpovědí na imatinib). Při vstupu do studie bylo zjištěno 63 různých mutací BCR-ABL ve 49 aminokyselinách. Nejčastěji detekované byly mutace v pozicích G250, M351, M244 a F359. Po 2 letech sledování byla odpověď na dasatinib u pacientů s rezistencí k imatinibu následující: kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) 43% u pacientů s Bcr-Abl mutací vs. 47% u pacientů bez mutace. Míra PFS byla 70% u pacientů s mutací vs. 80% u pacientů bez mutace. S výjimkou mutace T315I byla dosažena vysoká míra odpovědi u většiny mutací, včetně mutací v oblasti P-smyčky, které jsou silně rezistentní k imatinibu. CCyR odpověď u pacientů s mutacemi s nižší nebo neznámou hodnotou  $IC_{50}$  (53% a 51%, resp.) byla porovnatelná s pacienty bez mutací (56%). Snížená míra CCyR byla zaregistrována u některých mutací s  $IC_{50}$  vyšší než 3 nM (32%) a u pacientů s 3 mutacemi BCR-ABL najednou – 14% (tabulka 1). Hematologická a cytogenetická odpověď pacientů s jednotlivými mutacemi BCR-ABL je uvedena na obrázku 1. Tabulka 2 uvádí hodnoty přežití bez progresu choroby (PFS), přežití bez transformace choroby (TFS) a celkové přežití pacientů (OS).

**Tabulka 1: Míra odpovědi na dasatinib po 2 letech léčby (pacienti s CP-CML)**

	N	% odpovědi		
		CHR	MCyR	CCyR
<b>Všichni pacienti</b>	1043	92	61	51
Jakákoliv Bcr-Abl mutace	402	90	56	44
Pacienti bez Bcr-Abl mutace	641	93	65	56
<b>Pacienti s rezistencí/suboptimál.odpovědí</b>	805	91	56	45
Jakákoliv Bcr-Abl mutace	384	90	55	43
Pacienti bez Bcr-Abl mutace	421	93	58	47
Mutace s $IC_{50} > 3$ nM	121	91	46	32
Mutace s $IC_{50} \leq 3$ nM	176	95	61	53
Mutace s neznámou hodnotou $IC_{50}$	84	94	71	51

**Obrázek 1:** Nejlepší hematologická a cytogenetická odpověď na dasatinib u CP-CML pacientů se 7 nejčastějšími mutacemi Bcr-Abl (pokrývají 55-60% všech mutací v Bcr-Abl).



**Tabulka 2:** Hodnoty PFS, TFS<sup>#</sup> a celkového přežívání (OS) po 2 letech léčby dasatinibem

	PFS	TFS	OS
Jakákoliv mutace	70	86	88
Bez mutace Bcr-Abl	80	90	92
Mutace s $IC_{50} > 3$ nM	67	85	89-91
Mutace s $IC_{50} \leq 3$ nM	75	87	
Mutace s neznámou $IC_{50}$	80	90	

# TFS = přežívání bez transformace (transformace = potvrzená AP nebo BP či úmrtí z jakékoliv příčiny)

\* bez mutace T315I

#### Závěr:

Tato publikace hodnotí více než 1.000 pacientů a do této doby se jedná o největší analýzu pacientů s BCR-ABL mutacemi. Po léčbě dasatinibem byla zaznamenána signifikantní hematologická, cytogenetická a molekulární odpověď u téměř u všech typů mutací kromě mutace T315I. Za zmínku stojí především vysoká míra CCyR po dasatinibu u mutací v P-oblasti BCR-ABL a u mutace F359 (61% pro Y253H, 38%/36% pro E255K/V a 60%/52% pro F359C/V). Recentní analýza těchto mutací po 12 měsících léčby nilotinibem ukázala, že míra CCyR byla 0%. Na druhou stranu dasatinib byl méně účinný u mutace F317L, která se zdá být citlivá na nilotinib. Závěrem lze říci, že tato analýza ukazuje dasatinib jako účinnou terapii pro většinu pacientů v CP-CML s imatinib-rezistentními mutacemi a tato odpověď je dlouhodobá. Pacienti, kteří selžou na imatinibu, by měli podstoupit mutační analýzu, aby se usnadnilo racionální rozhodování při výběru terapie ve 2. linii léčby CP-CML.

Zpracovali: MUDr. Daniela Žáčková, Interní hematologická klinika FN Brno a dr. Marek Šťastný, PhD., Bristol-Myers Squibb s.r.o.