

Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia

Quintás-Cardama A, Cortes JE, O'Brien S et al., *Cancer* 2009, 115, 2912-2921.

Úvod:

Ačkoliv většina pacientů s CML odpovídá dobře na imatinib, signifikantní část pacientů iniciální odpověď ztrácí. Dasatinib je 325x silnější inhibitor BCR-ABL než imatinib in vitro a jeho použití po selhání imatinibu prokazuje vysokou míru dlouhotrvajících odpovědí u pacientů s chronickou fází CML (CP-CML).

Pacienti a metodika:

Aby se zjistil optimální čas pro začátek léčby dasatinibem po ztrátě odpovědi na imatinib, proběhla analýza dat ze studií dasatinibu u CP-CML pacientů. Pacienti byli rozděleni do skupin podle toho, jestli byl dasatinib nasazen časně (tzn. po cytogenetickém selhání imatinibu) nebo později (po cytogenetickém i hematologickém selhání imatinibu). Hlavním cílem této analýzy bylo zjistit, jestli je léčba dasatinibem po selhání imatinibu spojena s lepšími výsledky při podání po ztrátě velké cytogenetické odpovědi (MCyR) (časnější intervence) nebo po ztrátě MCyR i kompletní hematologické odpovědi (CHR) (pozdní intervence). Pro tuto analýzu byli z dasatinibových studií vybráni CP-CML pacienti se získanou rezistencí k imatinibu (pacienti s intolerancí imatinibu nebyli do studie zahrnuti). Vhodní pacienti byli rozděleni do 3 skupin podle typu ztráty odpovědi během léčby imatinibem a před začátkem léčby dasatinibem:

Skupina 1 (ztráta MCyR): pacienti, kteří na imatinibu dosáhli MCyR a následně ji ztratili.

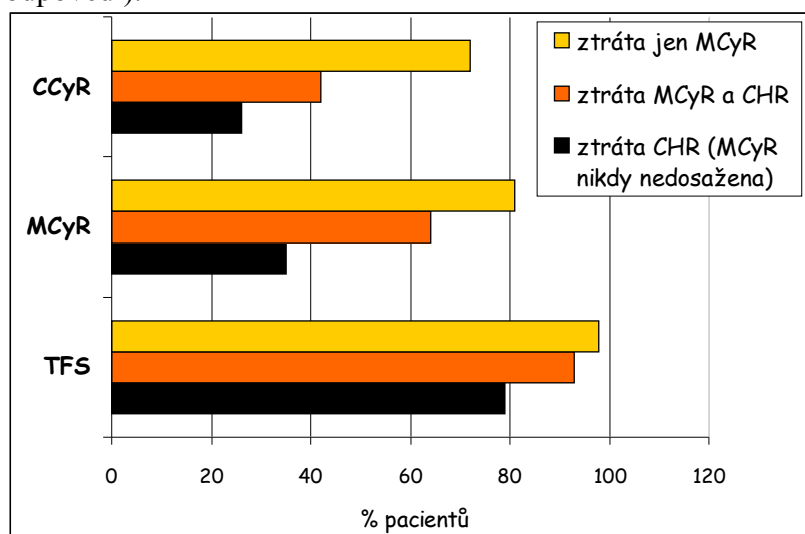
Skupina 2 (ztráta MCyR a CHR): pacienti, kteří na imatinibu dosáhli jak MCyR, tak CHR, ale následně oba typy odpovědi ztratili.

Skupina 3 (ztráta CHR): pacienti, kteří dosáhli CHR a následně ji ztratili, ale nikdy nedosáhli MCyR.

Výsledky:

Pacienti se ztrátou MCyR na imatinibu (skupina 1, časná intervence) dosáhli CCyR na dasatinibu v 72% v porovnání s pouze 42% pacientů, kteří byli léčeni po ztrátě MCyR a CHR (skupina 2, pozdní intervence). Ještě hůře odpovídali pacienti, kteří ztratili CHR bez předchozího dosažení MCyR – jejich míra CCyR po dasatinibu byla jen 26% (obrázek 1).

Obrázek 1: Míra CCyR, MCyR a TFS (přežití bez transformace choroby do pokročilého stadia) a pacientů, kteří dostali dasatinib po ztrátě odpovědi na imatinib (3 skupiny podle typu ztráty odpovědi).



Přežití bez události (EFS), přežití bez transformace (TFS) a celkové přežití (OS)

Léčba dasatinibem po ztrátě MCyR (skupina 1) měla po 2 letech nižší míru událostí* a lepší EFS (89%) než pacienti se ztrátou MCyR a CHR ve skupině 2 (29%) i než pacienti léčení po ztrátě CHR bez předchozí MCyR na imatinibu (skupina 3) – EFS 64%. Pacienti ve skupině 3 však měli nižší míru TFS (79%) a OS (86%) než pacienti ze skupiny 1 (TFS 98%, OS 98% resp.) a ze skupiny 2 (TFS 93%, OS 93%). U všech 3 skupin se zdá, že odpověď na dasatinib nebyla ovlivněna přítomností pre-existující mutace BCR-ABL, avšak počty pacientů v některých skupinách byly relativně malé (tabulka 1).

Tabulka 1: Míra odpovědi po 2 letech léčby, % TFS* a OS u pacientů, kteří dostali dasatinib po ztrátě odpovědi na imatinib (3 skupiny pacientů podle typu ztráty odpovědi na imatinib)

	CHR	MCyR	CCyR	CCyR u pac. bez mutace	CCyR u pac. s mutací	TFS*	OS
Ztráta MCyR	92	81	72	68	77	98	98
Ztráta MCyR a CHR	85	64	42	50	45	93	93
Ztráta CHR (bez předchozí MCyR)	90	35	26	31	35	79	86

*TFS = přežití bez transformace choroby (transformace – přechod choroby do akcelerované nebo blastické fáze nebo úmrtí).

Závěr:

Data z této analýzy ukazují, že míra odpovědi a hodnoty EFS, TFS a OS jsou příznivější, pokud je dasatinib podán časně po selhání imatinibu, tedy při ztrátě MCyR než později (až po ztrátě MCyR i CHR). Zdá se, že lepší výsledek není dán rychlejší odpovědí při časném podání (medián času do dosažení odpovědi se výrazněji neliší). Zdá se, že odpověď na dasatinib se nelišila u pacientů s mutacemi či bez mutací BCR-ABL. Pacienti, kteří mají detekovatelnou mutaci během léčby imatinibem a mají jakýkoliv náznak ztráty odpovědi nebo dokonce jejich choroba progreduje, by měli dostat druhou linii léčby co nejdříve. Ačkoliv existuje mnoho dalších mechanismů rezistence, lze očekávat, že dasatinib bude schopen překonat (díky větší účinnosti a nezávislosti na transportérech) většinu typů rezistence k imatinibu. Ztráta MCyR při léčbě imatinibem ukazuje, že imatinib už dále není schopen efektivně inhibovat BCR-ABL a pokračování s léčbou až do ztráty CHR umožňuje leukemickým kmenovým buňkám akumulovat další genetické změny, což vede k větší pravděpodobnosti vzniku rezistence na všechny inhibitory BCR-ABL.

Závěrem této analýzy je fakt, že pravděpodobnost odpovědi pacientů, kteří ztratili odpověď na imatinib, je tím vyšší, čím dříve po ztrátě odpovědi je nasazen dasatinib a tito pacienti (ztráta MCyR na imatinibu) mají též vyšší pravděpodobnost přežívání bez progresu choroby a celkového přežívání. Pravidelný monitoring během léčby imatinibem je tudíž nezbytný pro zjištění okamžiku, kdy dojde k rozvoji rezistence, takže pacienti mohou mít maximální prospěch z alternativní terapie.

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