

Randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia

Blood, November 8, 2012, vol. 120, no. 19, 3898-3905

Jerald P. Radich, Kenneth J. Kopecky, Frederick R. Appelbaum et al.

Úvod:

Imatinib (IM) jako první linie léčby v chronické fázi chronické myeloidní leukemie (CML-CP) není univerzálně účinný, protože přibližně jedna třetina pacientů musí přerušit a změnit terapii především pro nedostatečnou účinnost nebo toxicitu. Bylo zjištěno, že multikinázový inhibitor dasatinib (DAS) je účinný při léčbě pacientů s rezistencí nebo intolerancí IM a dosahuje kompletní cytogenetické remise (CCyR) asi u 40% pacientů rezistentních na IM. Tato studie srovnává efektivitu IM a DAS v první linii terapie u nově diagnostikovaných pacientů s CML-CP.

Pacienti a metodika:

Do studie bylo zařazeno 246 pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP bez předchozí terapie kromě hydroxyurey a anagrelidu. Pacienti byli randomizováni 1:1 do dvou ramen - IM 400mg nebo DAS 100mg jednou denně, léčba pokračovala do její selhání nebo neakceptovatelné toxicity, terapie mohla být redukována a přechodně přerušena.

Výsledky:

Kompletní hematologická odpověď (CHR) byla 92% u IM a 87% u DAS. Pouze 13 pacientů mělo stabilní onemocnění (IM 6%, DAS 5%) a 13 pacientů mělo inkompletní nebo žádnou klinickou odpověď (IM 2%, DAS 8%). Ze 131 pacientů (IM 61, DAS 70), kterých cytogenetické odpovědi mohly být zhodnoceny, byl podíl dosažení CCyR vyšší u pacientů léčených DAS (84%) ve srovnání s IM (69%, $P = 0,04$). Molekulární odpověď byla výraznější u DAS, v prvním roce 59% pacientů s DAS ve srovnání s 44% s IM dosáhlo 1000 násobný pokles BCR-ABL ($P 0,059$), míra velké molekulární odpovědi (MMR) byla ve skupině s IM 33% ve srovnání s 47% u DAS. V průběhu studie nebyl zaznamenán žádný případ fatální toxicity. Z pacientů léčených DAS mělo grade 4 toxicitu 15% ve srovnání jen s 2% u IM. Spolu 58% pacientů s DAS a 35% IM mělo toxicitu grade 3 nebo 4., nejčastěji hematologickou včetně trombocytopenie. V rámci nonhematologické toxicity se ve skupině s IM vyskytlo víc pacientů s edémem, nevolností a bolestmi svalů, naopak u pacientů DAS dominovalo víc pleurálních výpotků. Z 21 případů pleurálního výpotku u DAS (v porovnání s 2 u IM) bylo 3 hodnoceno jako grade 3 nebo 4. Celkově se vyskytlo jen velmi málo úmrtí, recidiv nebo progresí a celkové přežití (OS), přežití bez progresí (PFS) a bez relapsu (RFS) jsou podobné u obou skupin. OS v 3 letech bylo 97% u DAS i IM. Patnáct pacientů (6 DAS, 9 IM) zrelabovalo z CHR (5 DAS, 7 IM), progredovalo do akcelerované fáze (1 IM) nebo blastické krize (1 DAS, 1 IM), 7 dalších (5 DAS, 2 IM) zemřelo bez známek recidivy nebo progresí. PFS po 3 letech byla 93% u DAS a 90% u IM. RFS po 3 letech po dosažení CHR byla 91% a 88% u DAS a IM resp.

Závěr:

Touto randomizovanou studií bylo prokázáno, že (1) léčba DAS byla spojena s lepší krátkodobou odpovědí, což se projevilo lepší cytogenetickou a molekulární odpovědí, jako i menším počtem recidiv a progresí ve srovnání s IM. (2) léčba DAS byla ale také spojena s vyšší toxicitou ve srovnání s IM, zejména hematologickou. Celkové 3 leté přežití bylo stejně vynikající u obou skupin. Celkový podíl pacientů, u kterých se nepodařilo dosáhnout CHR, s relapsem nebo s progresí v této studii bylo 6% u IM a 3% u DAS. Obecně i

na základě dalších studií tyrosin kinázové inhibitory (TKI) druhé generace ukazují lepší krátkodobé odpovědi a menší počet progresí ve srovnání s IM. Nicméně neexistuje žádný statisticky významný rozdíl v přežití u terapie DAS/nilotinibem (NIL) oproti IM. Jestli se jedná o artefakt nedostatečné doby sledování, počtu pacientů nebo skutečný přirozený průběh CP CML léčených s těmito TKI je ještě potřeba určit. Při volbě vhodného TKI se nyní lékař řídí aktuálními doporučeními. Volba léku může být ovlivněna individuálně s ohledem na další faktory jako riziko progresu, kde by pacienti s vyšším Sokal/Hasford skóre mohli profitovat z TKI 2. generace, dále zohlednění již existujících komorbidit, i když neexistují žádné závazné údaje, je lepší nepodávat DAS při významných plicních onemocněních a podobně.

Zpracoval MUDr. Vladimír Zmoraj, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno