

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

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

Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; Southwestern Oncology Group Statistical Center, Seattle, WA; Princess Margaret Hospital, Toronto, ON; et al.

Blood 8 November 2012, Vol. 120, No. 19, pp. 3898-3905

Léčba chronické myeloidní leukemie v chronické fázi (CML-CP) přinesla významné zlepšení celkových výsledků po zavedení inhibitoru tyrozinkinázy první generace imatinibu (IM). Dávka 400 mg/den je v současné době doporučována jako léčba první linie v některých národních a evropských směrnicích (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; European LeukemiaNet, ELN). IM však není univerzálně účinnou látkou. Do klinických studií přišly inhibitory tyrozinkinázy druhé generace, kam patří **multikinázový inhibitor dasatinib (DAS)**, nilotinib a další generace tyrozinkinázových inhibitorů. Zkušenosti randomizovaných studií s DAS ukázaly vyšší cytogenetickou a molekulárně genetickou účinnost ve srovnání s IM v dávce 400 mg/den. V roce 2005 zahájily 4 kooperativní severoamerické skupiny (tři v USA a jedna v Kanadě) klinickou studii S0325 s IM v dávce 400 mg/den vs. 800 mg/den u nově diagnostikované CML-CP. Ve druhé fázi této studie byli pacienti zařazeni do léčby s DAS 100 mg/den vs. IM ve standardní dávce.

V tomto sdělení se autoři zaměřují na výsledky uvedené druhé fáze klinické studie, tj. na srovnání DAS 100 mg denně versus IM se standardní dávkou 400 mg denně u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou fází chronické myeloidní leukemie s pozitivním filadelfským chromozomem.

Soubor, metody a výsledky. Jde o randomizovanou studii celkového souboru 253 pacientů stratifikovaných do dvou podskupin podle druhu a dávky inhibitoru tyrozinkinázy. Pacienti byli zařazeni do studie od listopadu 2006 do února 2009. Po vyřazení 7 pacientů pro nesplnění všech podmínek byly vyhodnoceny výsledky léčby celkem u 246 pacientů, z toho 123 na léčbě imatinibem 400 mg/den (medián věku 50 roků, rozmezí 19–89) a 123 pacientů na léčbě dasatinibem 100 mg/den (medián věku 47 roků, rozmezí 18–90). Přehlednou tabulkou je vyjádřena kompletní hematologická odpověď, rezistentní choroba, kompletní cytogenetická odpověď a **molekulární odpověď v 1 roce**.

Použité metody: cytogenetika, FISH (fluorescenční in situ hybridizace), kvantitativní polymerázová řetězová reakce v reálném čase RT-PCR (QPCR) z periferní krve ve 3, 6, 9 a 12 měsících, stupeň molekulární odpovědi podle proporce dosažené redukce v hladinách **BCR-ABL transkriptu** (> 3-log, > 4-log, > 4,5-log).

Výsledky. Podíl pacientů s dosaženou cytogenetickou odpovědí byl vyšší při léčbě pomocí DAS proti léčbě pomocí IM (84 % vs. 69 %). Molekulární odpověď ve 12 měsících léčby při hodnocení podle proporce dosažené redukce v hladinách BCR-ABL transkriptu byla vyšší ve větvi s DAS. Ve studii byl velmi nízký výskyt úmrtí, relapsů a progresí. V důsledku toho byla celková doba přežití OS, přežití bez progresí PFS a přežití bez relapsu RFS podobné. Mezi pacienty, kteří dosáhli kompletní hematologické remise, bylo tříleté přežití bez relapsu 91 % s DAS a 88 % s IM 400 mg/den. Toxicita stupně 3 a 4 byla nejčastěji hematologické povahy (včetně trombocytopenie, 18 % u DAS a 8 % u IM). Méně časté byly nehematologické povahy. Vybrané nehematologické projevy toxicity jsou podrobně vyčísleny v tabulce odděleně podle léčených podskupin.

Závěr. Tato randomizovaná studie srovnala klinickou, hematologickou a molekulárně genetickou odpověď na léčbu inhibitorem tyrozinkinázy první generace imatinibem v dávce 400 g/den proti léčbě inhibitorem druhé generace dasatinibem v dávce 100 mg/den. U dospělých pacientů s chronickou fází chronické myeloidní leukemie: (1) dasatinib indukoval kompletní cytogenetickou odpověď u více pacientů a měl hlubší molekulární odpověď po 12 měsících léčby ve srovnání s imatinibem; (2) dasatinib byl však také spojen s větší toxicitou ve srovnání s imatinibem, zvláště toxicitou hematologické povahy. V diskusi jsou výsledky srovnávány s dalšími studiemi včetně zkušeností s toxicitou dasatinibu.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.