



Aktuality

Dasatinib

Doc. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.; MUDr. Daniela Žáčková; prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Interní hematologická klinika LF MU a FN, Brno

Souhrn

Doubek M, Žáčková D, Mayer J. **Dasatinib**. *Remedia* 2007; 17: 201–206.

Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) se za posledních 10 let významně změnila. Velký zlom v terapii CML představoval objev imatinibu, inhibitoru BCR-ABL tyrozinkinázy. Nicméně i přes účinnost imatinibu stále zůstává skupina pacientů s CML, kteří jsou vůči léčbě imatinibem rezistentní nebo tuto léčbu netolerují. Právě u těchto nemocných může být indikována léčba dasatinibem (dříve BMS-354825), inhibitoru BCR-ABL, Src a dalších kináz, který byl nově uveden na trh. Dasatinib dokáže navodit u pacientů v chronické fázi CML, kteří jsou rezistentní vůči imatinibu, 87 % kompletních hematologických remisí a 28 % kompletních cytogenetických remisí. U nemocných v chronické fázi CML, kteří netolerují imatinib, navodí dokonce 97 % kompletních hematologických a 64 % kompletních cytogenetických remisí. Dasatinib je účinný i v léčbě nemocných s akcelerovanou CML, s CML v blastické fázi a u pacientů s Ph pozitivní akutní lymfoblastickou leukemií.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie – dasatinib – imatinib – rezistence.

Summary

Doubek M, Žáčková D, Mayer J. **Dasatinib**. *Remedia* 2007; 17: 201–206.

The therapy of chronic myeloid leukemia (CML) has changed significantly over the last decade. A great breakthrough in CML therapy was the discovery of imatinib, a BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor. Despite the efficacy of imatinib some CML patients are either resistant or intolerant to treatment with this agent. Dasatinib (formerly BMS-354825), a newly marketed BCR-ABL, Src and other kinase inhibitor, can be prescribed mainly to these patients. Dasatinib is able to induce 87 % of complete hematological remissions and 28 % of complete cytogenetic remissions in imatinib resistant chronic CML patients and even 97 % and 64 % of remissions, respectively, in imatinib intolerant chronic CML patients. Dasatinib is also effective in the treatment of patients with accelerated CML, blastic CML and Ph-positive acute lymphoblastic leukemia.

Key words: chronic myeloid leukemia – dasatinib – imatinib – resistance.

Úvod

Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) se od počátku 21. století dramaticky proměnila. Do široké klinické praxe se dostal tyrozinkinázový inhibitor imatinib (dříve ST1571), léčivo, které blokuje funkci proteinu, jenž je produktem fúzního genu BCR-ABL. Tento gen je podstatou CML a vzniká reciproční translokací t(9;22) [1]. Léčba imatinibem významně snížila počet nemocných s CML, u nichž je indikována alogenní transplantace krve tvorby. Podle studie IRIS (International Randomized Study of Interferon and ST1571), provedené u 1106 nemocných s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi a srovnávající imatinib s interferonem α a cytarabinem v nízkých dávkách, dokáže imatinib v monoterapii u pacientů s CML navodit kompletní cytogenetickou remisi (úplné vymizení fúzního genu BCR-ABL při cytogenetickém vyšetření kostní dřeně) u 76,2 % nemocných po 18 měsících léčby. Podle této studie dále během 18 měsíců užívání imatinibu nedo-

jde k progresi onemocnění u 96,7 % pacientů [2]. Jak dokazují poslední analýzy studie IRIS, zásadní význam má dosažení co nejlepší léčebné odpovědi [3–5]. Ve studii IRIS byl chimérický gen BCR-ABL kvantifikován jako poměr BCR-ABL/BCR. Hodnotil se pokles této hodnoty, přičemž pokles na desetinu byl hodnocen jako snížení o jeden log. Při kompletní cytogenetické odpovědi bylo dosaženo redukce BCR-ABL/BCR nejméně o 3 log u 57 % nemocných léčených imatinibem, ale jen u 24 % nemocných léčených kombinovanou terapií interferonem a cytarabinem. Vzhledem k tomu, že při kombinované terapii se kompletní cytogenetické odpovědi dosahovalo u pacientů méně často, byly výsledky této redukce BCR-ABL/BCR pro všechny nemocné daleko rozdílnější: 39 % pro imatinib a 2 % pro kombinovanou terapii. U nemocných, kteří dosáhli po 18 měsících terapie kompletní cytogenetické odpovědi a redukce BCR-ABL/BCR alespoň o 3 log, byla pravděpodobnost pře-

žití bez progresu po 60 měsících 100 %. Nemocní, kteří sice dosáhli kompletní cytogenetické remise, ale ne tak hluboké redukce BCR-ABL/BCR, měli pravděpodobnost přežití bez progresu 98 % a pacienti bez kompletní cytogenetické remise jen 87 %.

O účinnosti imatinibu v léčbě CML bylo několikrát referováno i v české odborné literatuře [6–8]. I přes vysokou účinnost imatinibu u CML existuje skupina nemocných, kteří jsou vůči imatinibu rezistentní nebo jej netolerují a u nichž je léčba neúčinná. Jde často o nemocné v pokročilých stadiích nemoci. Právě tyto pacienti by mohli mít prospěch z léčby novými inhibitory BCR-ABL a dalších kináz, k nimž patří dasatinib [9–11].

BCR-ABL a rezistence k léčbě imatinibem

V roce 1960 objevili Nowell a Hungerford u pacientů s CML chromozomální změnu, kterou označili 22q- a nazvali drob-

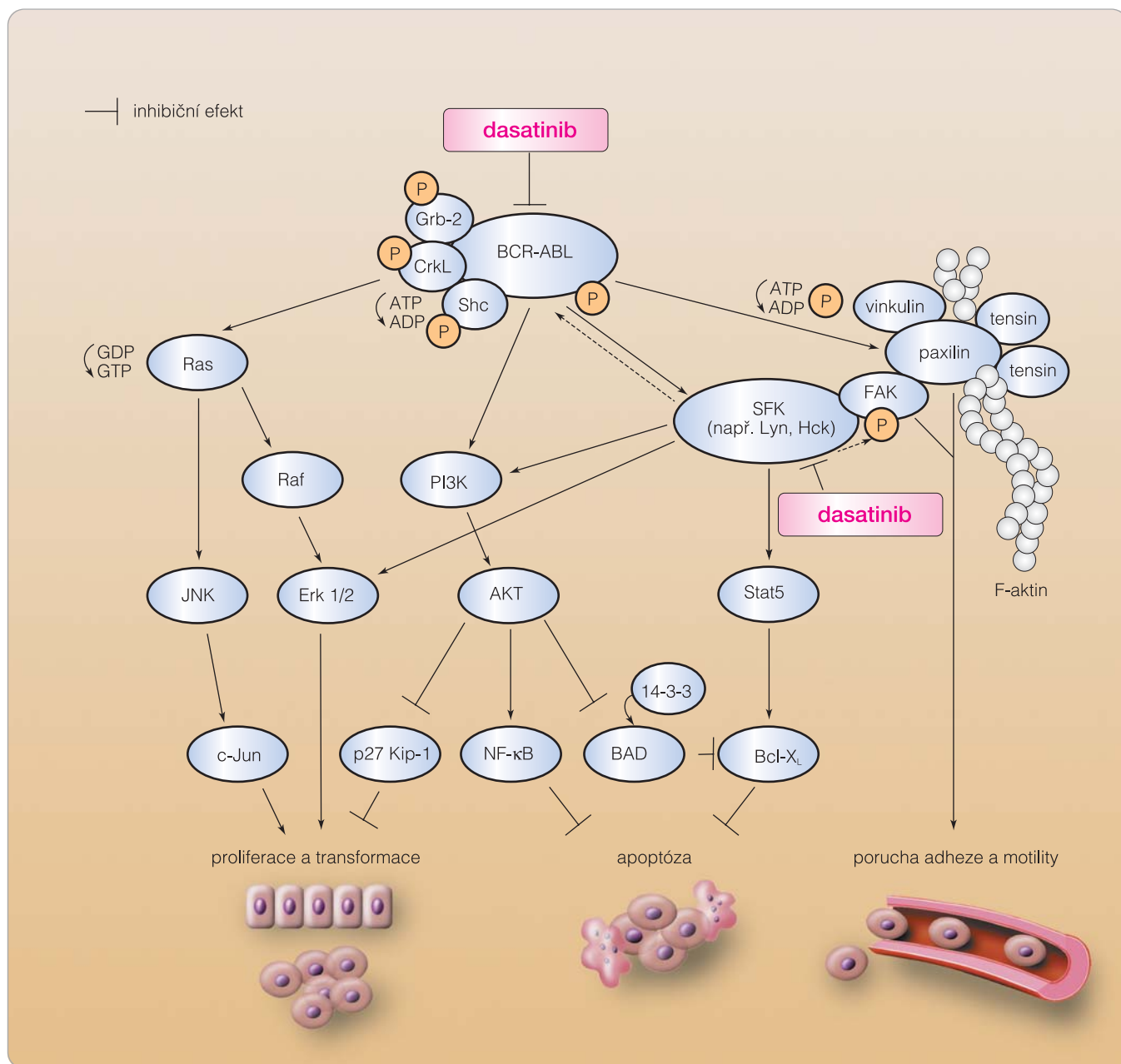
ným chromozomem 22 (dnes označovanou podle místa objevu jako Filadelfský chromozom, Ph) [12]. Podstatou vzniku Filadelfského chromozomu je translokace 9;22 popsaná roku 1973 [13]. V 80. letech 20. století bylo zjištěno, že t(9;22) vede ke vzniku fúzního genu BCR-ABL [14]. Tento gen představuje podstatu vzniku CML. Signál z BCR-ABL proteinu, který je produktem fúzního genu BCR-ABL a vede k rozvoji CML, se dostává do buněčného jádra několika cestami, které zjednodušeně ukazuje **obr. 1**.

Imatinib funguje jako kompetitivní inhibitor vazby ATP na ABL kinázu BCR-ABL proteinu. Imatinib je ve velmi těsném vzta-

hu právě s kinázovou doménou, kontakt je s více než 21 aminokyselinovými zbytky. Z těchto podrobných poznatků molekulární úrovně [15, 16] vyplývají některé zásadní informace, které mají vztah k vysvětlení rezistence k imatinibu. P smyčka BCR-ABL (ATP vázací smyčka) je velmi flexibilní a normálně objímá fosfát ATP. Po vazbě imatinibu na BCR-ABL se její struktura změní a je upevněna vodíkovými můstky na tyrozin (Y) 253 a asparagin (N) 322. Pro správnou vazbu imatinibu je klíčový threonin (T) 315. Imatinib se váže na BCR-ABL kinázu v její neaktivní konformaci, při níž A smyčka (activation loop), regulatorní element, není fosforylována

a uzavírá katalytické centrum kinázy. V otevřené aktivní podobě se imatinib vázat nemůže. To je také zásadní pro velmi specifickou a selektivní vazbu imatinibu na ABL kinázu. V otevřené podobě mají totiž různé tyrozinkinázy podobnou strukturu. Pro stabilizaci BCR/ABL v autoinhibované pozici, v níž se imatinib může navázat, je klíčová pozice methioninu 351.

Rezistence vůči imatinibu je komplexní fenomén. Existuje primární rezistence neboli refrakterita a sekundární rezistence (relaps), která se vyvine po předchozí léčebné odpovědi. Rezistence může být dále rozdělena na hematologickou, cytogenetickou a molekulární [17].



Obr. 1 Schematické zobrazení procesů odehrávajících se v nádorové buňce chronické myeloidní leukemie. Onkogenní signály vysílá BCR-ABL a rodina Src kináz; volně podle [18] – Kantarjian, et al., 2006.

FAK – focal adhesion kinase; Grb-2 – growth factor receptor-bound protein 2; Hck – hematopoietic cell kinase; JNK – Jun N-terminal kinase; PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase (fosfatidylinositol-3-kináza); SFK – Src family kinases (rodina Src kináz); Stat5 – signal transducer and activator of transcription 5; P – fosfát; ATP – adenzinotrifosfát; ADP – adenzindifosfát; GTP – guanozinotrifosfát; GDP – guanozindifosfát

U různých linií rezistentních buněk nebo na zvířecích modelech byly popsány různé mechanismy jejího vzniku:

- mutace v kinázové doměně BCR-ABL;
- větší exprese BCR-ABL proteinu po amplifikaci BCR-ABL genu;
- zvýšená exprese MDR1 (multidrug resistance gene, gen mnohočetné rezistence k lékům) a zvýšený export imatinibu z buněk;
- zvýšené koncentrace AAG v plazmě (α_1 -kyselý glykoprotein, bílkovina, která může vázat imatinib);
- vyšší exprese proteinů tepelného šoku stabilizujících BCR-ABL;
- aktivace BCR-ABL nezávislých signálních drah, např. příslušníky rodiny Src kináz [15, 18].

Pravděpodobně nejvýznamnějším mechanismem vzniku rezistence je mutace v kinázové doměně BCR-ABL (mutace v P smyčce, mutace T315, mutace M351, mutace v A smyčce a další). Hochhaus a kol. [19] našli u 7 z 55 rezistentních pacientů nárůst exprese BCR-ABL pomocí PCR (polymerázové řetězové reakce), u 2 ze 32 pacientů genomickou amplifikaci BCR-ABL pomocí FISH (fluorescenční in situ hybridizace), další přidavné chromozomální abnormality u 19 ze 36 pacientů a mutace u 23 ze 66 pacientů. Možnosti vyšetřování rezistence k imatinibu u nás shrnula nedávno Naušová a kol. [20]. V poslední době se ale hodně hovoří i o aktivaci signálních drah nezávislých na BCR-ABL, např. o rodině Src kináz. Tyto kinázy mají asi rozhodující vliv v pozdějších stadiích choroby, fungují „nad“ a „pod“ drahami BCR-ABL a jsou na BCR-ABL nezávislé (viz **obr. 1**).

Dasatinib

Dasatinib (BMS-354825) je látka jiné struktury než imatinib. Jde o derivát aminopyrimidinu, chemicky N-(2-chlor-6-methyl-fenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazol-5-karboxamid (C₂₂H₂₆N₇ClO₂S). Má molekulovou hmotnost 488,01 [21]. Také o této látce už padla zmínka v české lékařské literatuře [22].

Dasatinib inhibuje především Src kinázy, o jejichž roli v progresi CML jsme se již zmínili. Vzhledem ke strukturální podobě Src kináz a ABL kináz se dasatinib také váže na BCR-ABL. Patří tedy mezi duální Src/ABL kinázové inhibitory. Kromě těchto dvou kináz ještě ovlivňuje c-kit, Ephrin receptor kinázu a PDGF- β (platelet derived growth factor- β , růstový faktor z destiček- β). Dasatinib inhibuje BCR-ABL *in vitro* 325krát silněji než imatinib a 16krát silněji než nilotinib, další z tyrozinkinázových inhibitorů [23]. Dasatinib se také podstatně odlišuje od imatinibu tím, že se může vázat na BCR-ABL i v aktivní konformaci [24].

Jiná vazba dasatinibu na BCR-ABL, než je u imatinibu, také umožňuje deaktivovat i mnohé mutanční formy BCR-ABL, na něž imatinib nepůsobí. Dasatinib navíc není ovlivněn činností MDR1. Dnes jsou již k dispozici přesné údaje ukazující na molekulární úrovni vazbu dasatinibu na BCR-ABL a rozdíly v této vazbě oproti imatinibu, které vysvětlují, proč dasatinib dokáže inhibovat i většinu mutantů [25]. Hlavní přínos dasatinibu oproti imatinibu by tedy měl spočívat právě v možnosti ovlivnit mutanční formy BCR-ABL a v blokování Src kináz. Z testů *in vitro* vyplynulo, že jedinou mutací, která je rezistentní k účinkům dasatinibu, je T315I [23]. Z klinické praxe ale začíná vyplývat, že existuje více mutací, které způsobují rezistenci vůči dasatinibu (další mutace na pozici 315 a 317, mutace E255K, F486S) [26, 27]. Dasatinib se po perorálním požití váže z 96 % na plazmatické proteiny. Je významně distribuován do extravaskulárního prostoru, metabolizuje se v játrech cestou enzymu CYP3A4 a z 85 % se vylučuje žlučí a ze 4 % ledvinami. Jeho poločas v plazmě kolísá od 1,3 do 5 hodin.

Historie dasatinibu

Studium nejruznějších tyrozinkinázových inhibitorů začalo v 90. letech 20. století [28, 29]. Imatinib, derivát fenyloaminopyrimidinu, tak nebyl ani zdaleka první poznatý inhibitor. Dasatinib, původně označovaný BMS-354825, dostal svůj generický název po pracovníkovi laboratoří společnosti Bristol-Myers-Squibb, který se podílel na jeho objevu a jehož jméno je Jagabandhu Das [30]. Toto léčivo zaznamenalo raketový vzestup. Od podání preparátu prvnímu pacientovi k jeho registraci ve Spojených státech a v Evropě uplynuly pouhé 3 roky. Prvnímu pacientovi byl dasatinib podán v roce 2003. O rok později už byly na sjezdu Americké hematologické společnosti zveřejněny výsledky studie fáze I, za další rok studie fáze II. Registrační řízení proběhlo ve Spojených státech a v Evropě koncem roku 2006 a v současné době už

lze dasatinib podávat mimo klinické studie i nemocným v České republice [30].

Dávkování, nežádoucí účinky a kontraindikace

Optimální dávkování dasatinibu se ještě hledá, i když už nabývá jasnějších obrysů. U pacientů v pokročilejších stadiích CML, tedy v akceleraci onemocnění nebo v blastickém zvratu, a u pacientů s Ph pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (Ph+ ALL) by měla být terapie dasatinibem zahájena v dávce 140 mg 1krát denně. Ukazuje se, že toto dávkování s sebou přináší méně nežádoucích účinků než dávkování 70 mg 2krát denně. Zůstává otázkou, zda u pacientů v chronické fázi by nestačilo zahájení léčby dávkou 100 mg denně [31]. V případě, že léčba dasatinibem nepřináší navození remise onemocnění a nemocní nemají po jeho podání závažné nežádoucí účinky, je možné denní dávku zvýšit až na 200 mg. Dasatinib by měl být podáván dlouhodobě, pokud jej nemocný toleruje a nedochází k progresi onemocnění.

Dosud poznané nežádoucí účinky léčby dasatinibem se částečně podobají nežádoucím účinkům, které provázejí léčbu imatinibem, nicméně některé jsou výraznější. Z nežádoucích účinků si zaslouží největší pozornost tři: myelosuprese, retence tekutin s pohrudničními výpotky a kardiotoxicita.

Myelosuprese je při léčbě dasatinibem velmi častá, zejména u nemocných s pokročilým onemocněním (**tab. 1**). V případě, že při léčbě dasatinibem dojde u pacientů v chronické fázi CML k poklesu absolutního počtu neutrofilních granulocytů v periferní krvi pod hranici 0,5 x 10⁹/l a/nebo trombocytů pod hranici 50 x 10⁹/l, mělo by být jeho podávání přerušeno do vzestupu těchto hodnot nad 1 x 10⁹/l v případě neutrofilů a nad 50 x 10⁹/l v případě trombocytů. Při každém dalším poklesu by měla být dávka léčiva redukována zhruba o 20 %. U pacientů v akceleraci CML nebo v blastické fázi nemoci platí to samé, jen počet trombocytů, při němž se léčba dasatinibem přerušuje, je pod hranicí 10 x 10⁹/l

Tab. 1 VÝSKYT HEMATOLOGICKÉ TOXICITY STUPNĚ 3 A 4 U PACIENTŮ LÉČENÝCH DASATINIBEM (N = 911) PODLE ANALÝZY KLINICKÝCH STUDIÍ START

	počet pacientů s nežádoucím účinkem (%)			
	chronická fáze CML	akcelerace CML	myeloblastický zvrát CML	lymfoblastický zvrát CML a Ph+ ALL
trombocytopenie	48	83	82	83
neutropenie	49	74	83	81
anémie	18	70	70	51

Ph+ ALL – Ph pozitivní akutní lymfoblastická leukémie; CML – chronická myeloidní leukémie podle [26, 33, 34] – Cortes, et al., 2006, Bacarani, et al., 2006, Guilhot, et al., 2006

a počet trombocytů, při němž se podávání dasatinibu opět zahajuje, je vyšší než 20 x 10⁹/l.

Pleurální výpotky jsou překvapivě poměrně častým nežádoucím účinkem terapie dasatinibem. Podle posledních zpráv se vyskytují u 7–30 % nemocných léčených tímto preparátem. Pleurální výpotky stupně 3 a 4 postihují 4 % nemocných. Fluidothorax při léčbě dasatinibem je pravděpodobně způsoben tím, že některé z kináz, jež dasatinib blokuje, se nacházejí ve vyšší míře v pohrudnici. Léčba pleurálních výpotků způsobených dasatinibem spočívá v přerušení jeho podávání a v aplikaci diuretik a steroidů [32].

Dasatinib může u některých nemocných prodloužit QT interval na EKG. Léčba dasatinibem by neměla být zahajována u nemocných, kteří mají hodnotu QTc přesahující 450 ms. Během léčby dasatinibem by měly být důsledně kontrolovány plazmatické hladiny iontů.

Obecně platí, že podávání dasatinibu by mělo být přerušeno vždy při toxicitě stupně 3 a 4. Jedinými absolutními kontraindikacemi podávání dasatinibu jsou hypersenzitivita na tuto látku a těhotenství. Větší pozornost by měla být věnována i nemocným s poruchami funkce jater, u nichž hodnoty ALT (alaninaminotransferáza) a AST (aspartátaminotransferáza) přesahují dvojnásobek normy. Dasatinib by také neměl být podáván pacientům, kteří užívají léčiva inhibující enzym CYP3A4, k nimž patří ketonazol, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, astemizol, terfenadin nebo cisaprid. Některá léčiva, jako například dexmethason nebo karbamazepin, naopak odbourávání dasatinibu urychlují. Omeprazol, blokátory histaminových receptorů H₂ a antacida snižují jeho absorpci [26, 33–35].

Dosavadní klinické zkušenosti

Základní indikací dasatinibu v současné době je CML a Ph+ ALL rezistentní k předchozí terapii nebo je indikován u nemocných, kteří léčbu první volby netolerují. Dasatinib byl již testován v řadě studií fáze I a II. Výsledky některých z nich byly publikovány *in extenso*, jiné zatím jen ve formě abstrakt [18]. Základním cílem těchto studií bylo hodnocení účinnosti a tolerance léčby dasatinibem u pokročilých fází CML a hledání jeho optimálního dávkování (viz výše).

Dasatinib v léčbě CML

U pacientů v chronické fázi CML bylo s dasatinibem provedeno už několik studií. Výsledky první z nich (fáze I) publikoval Talpaz a kol. [35]. Podle této studie navodil dasatinib kompletní hematologickou remisi u 37 ze 40 nemocných v chronické fázi CML, kteří netolerovali léčbu imatinibem nebo byli rezistentní k imatinibu. Vel-

Tab. 2 ÚČINNOST LÉČBY DASATINIBEM V JEDNOTLIVÝCH FÁZÍCH CML U PACIENTŮ NETOLERUJÍCÍCH IMATINIB NEBO REZISTENTNÍCH K IMATINIBU

	chronická fáze CML		akcelerovaná fáze CML*	myeloblastický zvrát CML*	lymfoblastický zvrát CML*
	intolerantní k imatinibu	rezistentní k imatinibu			
počet pacientů	186		107	74	42
kompletní hematologická odpověď (% pacientů)	97	87	39	26	26
velká cytogenetická odpověď (% pacientů)	80	39	31	31	50
kompletní cytogenetická odpověď (% pacientů)	64	28	22	27	43

* – minimální doba sledování 8 měsíců; CML – chronická myeloidní leukemie podle [26, 33, 34] – Cortes, et al., 2006, Baccarani, et al., 2006, Guilhot, et al., 2006

ké cytogenetické remise dosáhlo 18 ze 40 nemocných a 14 ze 40 nemocných dosáhlo kompletní cytogenetické remise.

U 186 pacientů v chronické fázi CML předléčených imatinibem, kteří byli rezistentní k léčbě imatinibem nebo tuto léčbu netolerovali, byla provedena otevřená jednoramenná multicentrická studie START-C s dasatinibem podávaným v dávce 70 mg 2krát denně. Střední doba podávání dasatinibu byla 8,3 měsíců. Za tuto dobu dosáhlo hematologické remise 97 % pacientů netolerujících imatinib a 87 % pacientů rezistentních k léčbě imatinibem. Kompletní cytogenetické remise dosáhlo 64 % pacientů netolerujících imatinib a 28 % pacientů rezistentních k léčbě imatinibem [33]. Viz **tab. 2**.

Další studie fáze II s dasatinibem, která stále probíhá, je studie CA180–034 [31]. Tato studie porovnávala podávání dasatinibu u pacientů s CML, kteří netolerovali imatinib nebo byli rezistentní k léčbě imatinibem. Dasatinib byl pacientům podán v jedné nebo dvou denních dávkách, celková denní dávka léčiva byla 100 mg nebo 140 mg. Do studie bylo randomizováno 670 nemocných. Po 3 měsících terapie byl počet kompletních hematologických odpovědí 80 % a velkých cytogenetických remisí 37 %. Tato studie naznačuje, že dasatinib je lépe tolerován při podání 1krát denně.

Otevřená randomizovaná nekomparativní multicentrická studie CA180–017 START-R, do níž byli zařazeni pacienti s CML v chronické fázi onemocnění rezistentní k léčbě standardními dávkami imatinibu, srovnávala u těchto nemocných účinnost léčby dasatinibem s léčbou imatinibem podávanou ve vyšších dávkách. První výsledky studie u souboru 150 randomizovaných pacientů ukazují lepší hematologickou odpověď (92 % vs. 82 %) i lepší velkou cytogenetickou odpověď (48 % vs. 33 %) po léčbě dasatinibem [36].

U pacientů s CML se dasatinib ukázal účinný dokonce i po selhání léčby imatinibem i nilotinibem [35].

V případě akcelerované fáze CML u pacientů rezistentních k léčbě imatinibem nebo netolerujících tuto léčbu je účinnost dasatinibu následující: léčivo podle Guilhota a kol. [34] může navodit 39 % kompletních hematologických remisí, 31 % velkých cytogenetických remisí a 22 % kompletních cytogenetických remisí. Studie neprokázala účinnost dasatinibu v léčbě pacientů s mutací BCR-ABL T315I. Základní výsledky analýzy Guilhota a kol. představuje **tab. 2**. Podle výsledků studie fáze II studie START-A, které byly předneseny v roce 2006 na sjezdu Americké hematologické společnosti, navozuje dasatinib u pacientů v akcelerované fázi CML 45 % kompletních hematologických remisí, 39 % velkých cytogenetických remisí a 32 % kompletních cytogenetických remisí [37].

Koncem roku 2006 byly zveřejněny detailní výsledky studie týkající se léčby dasatinibem u pacientů s CML v blastické krizi [26]. Tato studie uskutečněná se 116 nemocnými s lymfoblastickým nebo myeloblastickým zvrátem CML (rezistentními k imatinibu nebo netolerujícími tuto léčbu) ukázala, že dasatinib v monoterapii je schopen navodit kompletní hematologickou remisi u 26 % nemocných jak s lymfoblastickým, tak s myeloblastickým zvrátem CML. U pacientů s lymfoblastickým zvrátem CML bylo dosaženo více kompletních cytogenetických remisí než u pacientů se zvrátem myeloblastickým (43 % vs. 27 %), nicméně doba přežití nemocných bez progresu byla významně delší u pacientů se zvrátem myeloblastickým. Tato studie také ukázala, že dasatinib nebyl účinný u pacientů s mutacemi BCR-ABL T315I, E255K a F486S. Výsledky studie jsou uvedeny v **tab. 2**.

Studie fáze II START-B, týkající se pacientů v blastické krizi CML, která byla uveřejněna na sjezdu Americké hematologické společnosti v roce 2006, ukázala, že léčba dasatinibem může navodit 34 % velkých hematologických remisí, 38 % velkých

cytogenetických remisí a 31 % kompletních cytogenetických remisí [38].

Podáváním dasatinibu pacientům v pokročilých stádiích CML (akcelerace a blastické zvraty) se zabývala i studie CA180-035, jejíž dosavadní výsledky ukazují, že lék u těchto nemocných může navodit 35 % velkých hematologických remisí, 33 % velkých cytogenetických remisí a 23 % kompletních cytogenetických remisí [39].

Účinnost dasatinibu v léčbě pacientů v jednotlivých fázích CML shrnuje **tab. 2**.

Dasatinib v léčbě Ph+ ALL

Výsledky terapie dasatinibem v mono-terapii u pacientů s Ph+ ALL korespondují s výsledky terapie pacientů v lymfoblastickém zvratu CML. Lze počítat s navozením až 70 % hematologických remisí a 30 % kompletních cytogenetických remisí. Medián trvání těchto remisí je ale krátký [35].

Dasatinib je již také testován i v dalších indikacích, nejen u CML a Ph+ ALL, viz např. [40].

Závěr

Dasatinib je účinný v terapii pacientů s CML, u nichž selhala léčba imatinibem. V současnosti je podávání dasatinibu indikováno právě u nemocných rezistentních k léčbě imatinibem nebo netolerujících tuto léčbu.

Literatura

- [1] Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349: 1451–1464.
- [2] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
- [3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417.
- [4] Guilhot F, Roy L, Guilhot J, et al. Retrospective comparison of imatinib versus interferon plus cytarabine for chronic myelogenous leukemia patients in chronic phase. *Blood* 2005; 106: Abstract 165.
- [5] Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular response to imatinib of interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1423–1432.
- [6] Faber E. Imatinib. *Farmakoterapie* 2005; 1: 233–238.
- [7] Faber E. Imatinib (Glivec®) v léčbě nemocných s akcelerovanou fází chronické myeloidní leukemie – první zkušenosti. *Trendy v medicíně* 2002; 4: 3–7.
- [8] Mayer J. Chronická myeloidní leukemie jako model moderní ne cytostatické léčby maligních chorob. Od Virchowa po STI571. *Vnitř Lék* 2002; 48: 45–49.
- [9] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
- [10] Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038–1042.
- [11] Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate (STI 571) therapy for Philadelphia chromosome – positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002; 99: 3547–3553.
- [12] Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
- [13] Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290–293.
- [14] Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaan E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 1985; 315: 550–554.
- [15] Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005; 105: 2640–2653.
- [16] Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938–1942.
- [17] Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* 2004; 18: 1313–1321.
- [18] Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F, et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006; 145: 913–923.
- [19] Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI 571) therapy. *Leukemia* 2002; 16: 2190–2196.
- [20] Naušová J, Priwitzerová M, Jarošová M, et al. Chronická myeloidní leukemie – rezistence na imatinib mesylát (Glivec) – přehled literatury a vlastní zkušenosti. *Čas Lék Čes* 2006; 145: 377–382.
- [21] Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem* 2004; 47: 6658–6661.
- [22] Faber E. Dasatinib. *Farmakoterapie* 2006; 2: 135–137.
- [23] O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500–4505.
- [24] Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.
- [25] Tokarski JS, Newitt JA, Chang CYJ, et al. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res* 2006; 66: 5790–5797.
- [26] Cortes J, Rousselot P, Dong-Wook K, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2006; *Blood First Edition Paper*, pre-published online, DOI 10.1182/blood-2006-09-046888.
- [27] Soverini S, Martinelli G, Colarossi S, et al. Mutations at residues 315 and 317 in the ABL kinase domain are the main cause of resistance to dasatinib in Ph+ leukemia patients. *Blood* 2006; 108: Abstract 836.
- [28] Levitzki A, Gazit A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science* 1995; 267: 1782–1788.
- [29] Traxler P, Bold G, Buchdunger E, et al. Tyrosine kinase inhibitors: from rational design to clinical trials. *Med Res Rev* 2001; 105: 3–7.
- [30] Das J, Chen P, Norris D, et al. 2-aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[6-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinylamino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor. *J Med Chem* 2006; 49: 6819–6832.
- [31] Hochhaus A, Kim DW, Rousselot P, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) 50 mg or 70 mg BID versus 100 mg or 140 mg QD in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Resistant or Intolerant to Imatinib: Results of the CA180-034 Study. *Blood* 2006; 108: Abstract 166.
- [32] Quintas-Cardema A, Kantarjian HM, Munden R, et al. Pleural Effusion in Patients (pts) with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Treated with Dasatinib after Imatinib Failure. *Blood* 2006; 108: Abstract 2164.
- [33] Baccarani M, Kantarjian H, Apperley J, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) induces durable cytogenetic responses in patients with CP-CML with resistance or intolerance to imatinib: updated results of the CA180-013 START-C phase II study. *Blood* 2006; 108: Abstract 164.
- [34] Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2006; *Blood First Edition Paper*, pre-published online, DOI 10.1182/blood-2006-09-046839.
- [35] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531–2541.
- [36] Shah N, Pasquini R, Rousselot P, et al. Dasatinib (Sprycel) vs. escalated dose of imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib: results of the CA180-017 START-R randomized study. *Blood* 2006; 108: Abstract 167.
- [37] Cortes J, Kim D-W, Guilhot F, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Accelerated Phase that is Imatinib-resistant or -intolerant: Updated Results of the CA180-005 'START-A' Phase II Study. *Blood* 2006; 108: Abstract 2160.
- [38] Martinelli G, Hochhaus A, Coutre S, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) Efficacy and Safety in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia in Lymphoid or Myeloid Blast Phase with Imatinib Resistance or Intolerance. *Blood* 2006; 108: Abstract 745.
- [39] Kantarjian H, Ottmann O, Pasquini R, et al. Dasatinib (SPRYCEL®) 140 mg QD vs 70 mg BID in Advanced Phase CML (ABP-CML) or Ph(+) ALL Resistant or Intolerant to Imatinib – Results of the CA180-035 Study. *Blood* 2006; 108: Abstract 746.
- [40] ClinicalTrials.gov: www.clinicaltrials.gov.