

Dasatinib – cílená léčba chronické myeloidní leukemie

MUDr. Hana Klamová, CSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Chronická myeloidní leukemie (CML) je maligní onemocnění hematopoetických buněk charakterizované zvýšeným množstvím myeloidních elementů a destiček v periferní krvi se současnou myeloidní hyperplazií kostní dřeně. Představuje 15% všech případů leukemie.

Léčba chronické myeloidní leukemie se od počátku 21. století výrazně změnila, když do klinické praxe vstoupil tyrosinkinázový inhibitor první generace imatinib. Tato látka blokuje funkci proteinu Bcr-Abl, jenž je produktem fúzního genu BCR-ABL, a tedy i podstatou CML.¹ Tento tyrosinkinázový inhibitor výrazně zvýšil pravděpodobnost dlouhodobějšího přežívání nemocných, zlepšil i kvalitu jejich života. Nicméně i přes jeho vysokou účinnost ve všech stadiích nemoci, zvláště pak v první linii, je skupina nemocných, kteří jsou vůči němu rezistentní nebo jej nesnášejí, a tato léčba je proto u nich neúčinná. Mezi velmi časté příčiny rezistence na IM patří mutace v kinázové doméně BCR-ABL, a také aktivace signálních drah na BCR-ABL nezávislých například příslušníky rodiny Src kináz.

Intenzivní výzkum v této oblasti proto velmi brzy představil další inhibitor tyrosinových kináz **dasatinib**. Tato látka, původně označovaná BMS-354825, je poněkud jiné struktury než imatinib a svůj generický název dostala po významném pracovníkovi podílejícím se na jejím objevu Jagabandhu Dasovi. Dasatinib je selektivním kompetitivním duálním (Src a Abl) inhibitorem tyrosinových kináz Abl, Bcr/Abl, c-Kit, EPHA2 (ephrin receptor kináza), PDGFR-beta (platelet-derived growth factor-beta) a současně inhibitorem kináz rodiny Src (SFK), k nimž patří také kinázy Lck, Fyn, Hck, Lyn, Yes a Src.²

Od imatinibu se dasatinib odlišuje také schopností vázat se na BCR-ABL jak v inaktivní, tak také v aktivní konformaci (**obrázek**), a zejména výraznou schopností inaktivovat i mnohé mutantní formy BCR-ABL, na něž IM nepůsobí a které jsou nejčastější příčinou rezistence na IM. Je tedy účinný také u většiny mutací BCR-ABL, které jsou nejčastější příčinou rezistence na IM, s výjimkou mutace T315I.

In vitro jde zatím o neúčinnější blokátor tyrosinové kinázy Bcr-Abl, 325krát účinnější než imatinib a 16krát účinnější než nilotinib, další tyrosinkinázový inhibitor druhé generace.

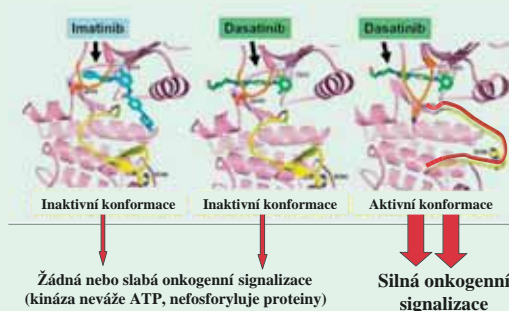
Prvnímu pacientovi byl dasatinib podán v roce 2003, první výsledky klinických studií I. a II. fáze byly zveřejněny v roce 2004 na sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH). Registrační řízení proběhlo v USA a v Evropě koncem roku 2006.

Zcela zásadními byly výsledky pěti studií nazvaných START (Src/ABL Tyroxine kinase inhibitor Aktivita: Research Trials of dasatinib), které se věnovaly nemocným s akcelerovanou chorobou (START-A), blastickou fází (START-B), Ph+ akutní lymfoblastickou leukemií (START-L), chronickou fází (START-C) a rezistentní chorobou (START-R), v nichž byl srovnáván účinek léčby dasatinibem s podáváním imatinibu ve vysoké dávce 800 mg denně. Studie velmi podrobně hodnotily účinnost léčby ve všech stadiích CML a také Ph+ ALL.

V ČR byly zkušenosti s léčbou dasatinibem získávány od prosince 2005, v souvislosti s účastí několika hematologických center, v klinických studiích CA180034 a CA180035, v nichž byl dasatinib podáván pacientům v chronické fázi, akcelerované fázi a blastickém zvratu, rezistentních na předchozí léčbu imatinibem nebo imatinib nesnášejících.³

Od listopadu 2006 je dasatinib registrován v Evropské unii a v České republice pod obchodním názvem **Sprycel** a je dostupný v tabletách obsahujících 70, 50 a 20 mg dasatinibu. Optimálním dávkování léčby je 100 mg jednou denně pro chronickou fázi a 70 mg dvakrát denně pro akcelerovanou fázi a blastický zvrát. U pacientů léčených v chronické fázi je dosahováno hematologických remisí u 91% a velkých cytogenetických odpovědí u 59% léčených. Bez progresu onemocnění dlouhodobě přežívá více než 92% pacientů. Projevy nežádoucích účinků, většinou mírné až střední intenzity, jsou častější u pokročilejších stadií nemoci, celkově však jsou snesitelné. Vysoká účinnost je patrná zvláště u nemocných s přítomnými mutacemi v kinázové doméně BCR-ABL.⁴ Indikací k léčbě dasa-

Bcr-Abl kináza: inaktivní a aktivní konformace



Smith et al. 2003; Molecular Cell, 12: 27. Lombardo et al. 2004; J Med Chem 47: 6658. Shah 2007. Dasatinib. Drugs of Today 43 (1): 5. Tokarski et al. 2006; Cancer Res 66, 11, 5790.

tinibem je v současné době CML ve všech fázích nemoci při rezistenci k předchozí léčbě nebo při její nesnášenlivosti, včetně léčby imatinibem, a rezistence k předchozí terapii Ph+ ALL nebo její nesnášenlivosti. Dasatinib má tedy v současné době s ohledem na vynikající účinnost a zvládnutelné nežádoucí účinky zcela jednoznačně své místo ve všech obecně uznávaných doporučeních léčebných postupů (guidelines) u nemocných s CML – v doporučeních ELN (European LeukemieNet), NCCN (National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines on Oncology) a také ČHS (České hematologické společnosti) nebo ESMO Guidelines Working Group.⁵

Literatura

- Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-1456.
- 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;66:5790-5795.
- Shah NP, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID compared to 100 mg or 140 mg QD in patients with CML in chronic phase who are resistant or intolerant to imatinib: results of CA180034. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):Abstr 7004.
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic response in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-2309.
- 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 LeukemieNet. *Blood* 2006;108:1809-1820.