

Inhibitorii de tirozin-kinaza de generația a 2-a prima linie de tratament în leucemia granulocitară cronică – faza cronică

Second generation Tyrosine Kinase Inhibitors – first line treatment in chronic phase of chronic myeloid leukemia

Dr. LAVINIA BARSAN, Dr. ANA-MARIA VLĂDĂREANU, Dr. IRINA VOICAN, Dr. H. BUMBEA,
Dr. DANIELA VASILE, Dr. MINODORA ONISAI

Spitalul Clinic „Colțea”, București

REZUMAT

Leucemia mieloidă cronică este o boală mieloproliferativă asociată cu cromozomul Philadelphia t(9;22) având ca și expresie gena de fuziune BCR/ABL. Anomalia genetică rezultă din formarea unei gene unice BCR/ABL cu activitate de tirozin-kinaza. Această activitate aberantă de tirozin-kinaza este implicată în patogenia LMC.

Imatinib mesylat (CFP-57148, STI-571), introdus în 1999, a fost primul folosit în tratamentul LMC. De atunci s-au descoperit alte molecule cu rol de inhibitori de tirozin-kinaza – Dasatinib (BMS - 354825), în 2006 și Nilotinib (AMN 107), în 2007. Inhibitorii de tirozin-kinaza au devenit tratamentul de primă intenție la majoritatea pacienților cu LMC. Imatinibul este un derivat de 2 phenylaminopyrimidina. Dasatinibul este o thiazolecarboxamidă, în timp ce nilotinibul este o aminopyrimidină.

Apariția acestor molecule noi a îmbunătățit considerabil durata de viață a pacienților cu LMC, reprezentând o nouă speranță în tratamentul afecțiunilor hemato-oncologice.

Sunt în derulare noi studii care dovedesc superioritatea tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinaza de generația a doua ca tratament de primă linie în leucemia mieloidă cronică.

Studiul DASISION compară eficacitatea terapeutică a Dasatinib în doză de 100mg/zi față de Imatinib în doză de 400 mg/zi ca tratament de primă linie în leucemia mieloidă cronică – fază cronică.

Studiul ENEST-end compară eficacitatea terapeutică a Nilotinib în doze de 300 mg, respectiv 400 mg de două ori pe zi față de Imatinib în doză de 400 mg/zi în tratamentul de primă linie al leucemiei mieloidice cronice faza cronică.

Cuvinte cheie: leucemie mieloidă cronică, Imatinib, Dasatinib, tratament de prima linie

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder associated with the presence of Philadelphia Chromosome due to t(9;22), resulting in BCR-ABL fusion gene. The genetic mutation induces a unique gene, which has tyrosine kinase activity, and is actively involved in the pathogeny of CML.

Imatinib mesylate (CFP-57148, STI-571), introduced in 1999, was the first targeted agent used in the treatment of CML. Since then, other tyrosine kinase inhibitors were discovered – Dasatinib (BMS-354825),

Adresă de corespondență:

Dr. Lavinia Barsan, Spital Clinic Colțea, Bd. I.C. Brătianu, Nr. 1, București

in 2006 and Nilotinib (AMN 107), in 2007. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) currently represent first line treatment in most CML patients. Imatinib is 2-phenylaminopyrimidin-derivate; Dasatinib is a thiazole carboxamide; nilotinib is an aminopyrimidine.

The development of these new molecules improved significantly overall survival of CML patients, representing a new hope in the treatment of malignant hematological disorders.

There are ongoing new studies that prove the superiority of second generation TKIs as first line treatment in CML.

DASISION study compares the efficacy of Dasatinib 100mg/day versus Imatinib 400mg/day as first line treatment in Chronic Phase CML. ENEST study compares Nilotinib 300mg/day, respectively 400mg twice daily, versus Imatinib 400mg/day, as first line treatment in Chronic Phase CML.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia, Imatinib, Dasatinib, first line treatment

INTRODUCERE

Leucemia mieloidă cronică este o boală mieloproliferativă datorată proliferării clonale a celulei stem pluripotente. Descrisă pentru prima dată în 1845 de Wirchow și Bennet, a fost primul neoplasm în etiologia căruia s-a identificat un marker genetic – cromozomul Ph1 –t(9;22) în 1960 și gena de fuziune BCR-ABL în jurul anilor '80. Peste 95% dintre pacienții cu LMC prezintă cromozomul Ph 1 prezent.

Descoperirea inhibitorilor de tirozin-kinaza a reprezentat momentul crucial în tratamentul LMC.

Scopul tratamentului în LMC este atingerea celor 3 răspunsuri complete: hematologic, citogenetic și molecular.

Există o categorie de pacienți care nu răspund la tratamentul cu Imatinib în doza standard sau recad după ce inițial au avut un răspuns. Acești pacienți sunt rezistenți la Imatinib. La baza acestei rezistențe stau diferite mecanisme, diferite mutații ale genei BCR-ABL. Analiza mutației BCR-ABL este importantă pentru alegerea terapiei optime pentru pacienții care dezvoltă rezistență la Imatinib. Detecția de noi mutații la progresie sugerează rolul instabilității genetice în timpul progresiei bolii la acești pacienți.

Conduita terapeutică în cazul rezistenței la Imatinib este fie creșterea dozelor la 600 mg, respectiv 800 mg, fie folosirea inhibitorilor de tirozin kinaza de generația a 2-a – Dasatinib, Nilotinib.

Nilotinib este un inhibitor selectiv de tirozin-kinaza cu potență de 30 de ori superioară Imatinibului. Se leagă de ABL cu o potrivire topologică îmbunătățită comparativ cu Imatinib determinând o creștere a potenței. Nilotinib este aprobat pentru tratamentul pacienților cu LMC în faza cronică sau accelerată, rezistenți sau intoleranți la terapia anterioară, inclusiv Imatinib.

Dasatinib este un inhibitor de tirozin-kinaza cu spectru larg (anti BCR-ABL, SRC, c-KIT, anti PDGFB

etc.). *In vitro*, potența lui anti BCR-ABL este de 325 de ori mai mare față de Imatinib. Se poate lega atât de forma activă, cât și de forma inactivă a BCR-ABL. Este activ și pe mutații, cu excepția T315I. După eșecul terapiei cu Imatinib, Dasatinibul este mai eficient la pacienții cu LMC – faza cronică, decât la pacienții cu faza accelerată sau blastică.

Noi studii au evidențiat superioritatea noilor inhibitori de tirozin-kinaza în tratamentul de primă linie al LMC – faza cronică – față de Imatinib.

Inhibitorii de tirozin-kinaza au devenit o clasă importantă de agenți antineoplazici cu eficacitate clinică demonstrată și profiluri de toxicitate în general favorabile pentru câteva afecțiuni frecvente în care tratamentele convenționale au demonstrat doar un beneficiu modest.

Până în prezent, succesul clinic cel mai mare al unui inhibitor de tirozin-kinaza cu moleculă mică este cel al Imatinib-mesilatului, un inhibitor potent al tirozin-kinazei bcr-abl în leucemia mieloidă cronică. Identificarea în 1960 a cromozomului Philadelphia la o cohortă de pacienți cu LMC a dus la o serie de descoperiri care în cele din urmă au revoluționat tratamentul acestei boli. La aproape toți pacienții cu LMC se observă o alterare genomică asociată cu translocția reciprocă între brațele lungi ale cromozomului 9 (Abl) și 22 (Bcr) ceea ce duce la o genă de fuziune Bcr-Abl. Bcr-abl a fost o țintă terapeutică ideală în LMC, iar studiile clinice ulterioare cu inhibitorul selectiv de tirozin-kinaza Imatinib (Gleevec, Novartis) la pacienții cu LMC au demonstrat superioritatea substanțială a acestuia față de chimioterapia convențională. În SUA și Europa Imatinibul a fost aprobat ca primă linie de tratament pentru leucemia mieloidă cronică în 2001. În cea mai recentă actualizare a studiului IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571), rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților nou diagnosticați cu LMC în faza cronică tratați cu Imatinib este de 89%. (5)

Imatinibul (STI571, Gleevec), un inhibitor al kinazei Abl, este în acest moment prima linie de tratament pentru pacienții cu LMC.

Majoritatea pacienților nou diagnosticați în faza cronică, tratați cu Imatinib, ating răspunsuri durabile, dar un procent din acești pacienți și cei aflați în faze mai avansate de boală recad în timpul tratamentului cu Imatinib. La acești pacienți care recad în timpul terapiei cu Imatinib, kinaza Bcr-Abl este reactivată, relevând importanța activității acestei tirozin-kinaze în patogeneza acestei neoplazii. Cercetările efectuate de-a lungul timpului au încercat să identifice mecanismele rezistenței la Imatinib pentru a obține noi inhibitori de tirozin-kinaza eficienți în cazurile rezistente la Imatinib. Cel mai comun mecanism al rezistenței care apare între 60% și 90 % dintre pacienții care obțin rezistență la Imatinib implică mutații specifice în domeniul kinazei Bcr-Abl.(6)

Doi noi agenți inhibitori de Bcr-Abl folosiți în tratamentul leucemiei mielode cronice rezistente la Imatinib au fost și sunt încă evaluați în trialuri clinice.

Dasatinib este o thiazolecarboxamidă care este din punct de vedere structural neînrudită cu Imatinibul și care se leagă atât de forma activă, cât și de cea inactivă a enzimei Abl.

Nilotinibul este o aminopirimidină care din punct de vedere structural este derivată din Imatinib și care, ca și Imatinibul, se leagă doar de forma inactivă a kinazei Abl.

Dasatinibul și Nilotinibul sunt de câteva ori mai potente decât Imatinibul împotriva mutațiilor sălbatice Bcr-Abl și sunt active și împotriva mutațiilor rezistente la Imatinib (excepție mutația T315I).

Inhibitorii de tirozin-kinaza de generația a 2-a și-au arătat superioritatea în leucemia mieloidă cronică rezistentă la Imatinib. Dar vor prelua ei în viitorul apropiat capul de afiș al tratamentului LMC ca primă linie de tratament? În cele ce urmează vom comenta rezultatele a două studii noi publicate în *The New England Journal of Medicine*, 17 iunie, 2010. vol 362, no 24. (1,2)

DASATINIB vs IMATINIB – studiul DASISION

Tratamentul cu Dasatinib, un inhibitor de tirozin-kinaza mai potent decât Imatinibul, a avut ca rezultat rate înalte ale răspunsului citogenetic complet și ale supraviețuirii printre pacienții cu leucemie mieloidă cronică fază cronică, după eșecul terapiei cu Imatinib.

Într-un studiu multinațional, DASISION (2), efectuat pe un lot de 519 pacienți nou diagnosticați cu LMC – fază cronică – s-a urmărit eficacitatea și siguranța administrării Dasatinibului

în comparație cu Imatinibul ca primă linie de tratament în LMC fază cronică. În acest studiu s-a administrat Dasatinib în doză de 100 mg zilnic (259 pacienți) și Imatinib în doză de 400 mg zilnic (260 pacienți).

DASISION a fost un trial de fază 3 multinațional și multicentric efectuat pe un lot de 547 pacienți nou diagnosticați cu LMC între septembrie 2007 și decembrie 2008 în 108 centre din 26 de țări; dintre acești pacienți, 519 au fost randomizați - 259 au primit Dasatinib și 260 au primit Imatinib.

Primul scop urmărit a fost răspunsul citogenetic complet la 12 luni confirmat prin două determinări succesive la 28 de zile. Al doilea scop al studiului a fost răspunsul molecular major, testat la un nivel de semnificație de 0.0001 prin mai multe determinări succesive.

Pacienții diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică Ph pozitiv au fost diagnosticați prin examen citogenetic din măduva osoasă efectuat cu cel mult 3 luni înainte de intrarea în studiu. Faza cronică a fost definită prin prezența sub 15% a blastilor, sub 20% bazofile și sub 30% blasti + promielocite în sângele periferic și măduva osoasă și trombocite peste 100.000/ μ l sau mai multe în absența unei determinări extramedulare cu excepția hepato-splenomegaliei. Pacienții eligibili nu au primit tratament anterior pentru LMC, exceptând Anagrelidul și Hidroxiureea, au avut scor ECOG 0-2, funcția renală și hepatică normală. Femeile însărcinate sau lăuze nu au fost eligibile, ca și pacienții cu funcția renală și hepatică la valori peste: BI X 2, AST, ALT X 2,5; creatinina x3. Alte criterii de excludere au fost: afecțiuni medicale grave, necontrolate, infecții, boli cardiace necontrolate, interval QT peste 450 ms, istoricul de hemoragii nelegat de LMC, cancer anterior sau concurent (altele decât cancerul de piele cu celule bazale), chimioterapie anterioară pentru mobilizare de celule stem, pleurezie.

Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de risc Hasford. Au fost randomizați în raport de 1:1 să primească fie Dasatinib po în doză de 100 mg o dată pe zi sau Imatinib po în doză de 400 mg o dată pe zi. Bolnavii au continuat să primească tratament din studiu până când boala a progresat sau au dezvoltat efecte toxice foarte grave, necontrolabile. Întreruperea, scăderea dozelor sau escaladarea dozelor au fost permise în ambele loturi ale studiului.

Progresia bolii a fost definită prin dublarea numărului de leucocite peste 20.000/ μ l în absența unui răspuns hematologic complet, creșterea Ph în măduva osoasă peste 35%, progresia

spre faza accelerată sau blastică, decesul de orice cauză.

Caracteristicile demografice legate de boală și stratificarea riscului au fost asemănătoare în ambele loturi.

Rata de răspuns citogenetic complet confirmat la 12 luni a fost semnificativ mai mare printre pacienții care au primit Dasatinib decât printre pacienții care au primit Imatinib (77% vs 66%, $p=0.001$). Rata răspunsului molecular complet determinat în orice moment a fost semnificativ mai mare printre pacienții cu Dasatinib decât printre pacienții care au primit Imatinib (52% vs 34%, $p<0.0001$). Rata răspunsului molecular major la 12 luni a fost mai mare la Dasatinib decât la Imatinib (46% vs 28%, $p<0.001$). În plus, printre pacienții la care răspunsul citogenetic complet a fost atins la 12 luni, rata răspunsului molecular major a fost mai mare la Dasatinib decât la Imatinib (54% vs 39%, $p=0.002$). Răspunsurile au fost mai repede atinse la Dasatinib decât la Imatinib. Rata răspunsurilor citogenetice la 3, 6 și 9 luni după inițierea tratamentului cu Dasatinib a fost de 54%, 73% și 78%, iar ratele de răspuns citogenetic după inițierea tratamentului cu Imatinib au fost de 31%, 59% și 67%. Timpul până la obținerea unui răspuns citogenetic complet a fost semnificativ mai scurt în cazul tratamentului cu Dasatinib decât în cazul tratamentului cu Imatinib.

Ratele de răspuns molecular major la 3, 6 și 9 luni după inițierea tratamentului cu Dasatinib au fost de 8%, 27%, respectiv 39%, iar ratele de răspuns molecular major la 3, 6 și 9 luni după inițierea tratamentului cu Imatinib au fost de 0,4%, 8% și respectiv 18%. Timpul până la obținerea răspunsului molecular major a fost semnificativ mai scurt în brațul cu Dasatinib.

Ratele de răspuns la 12 luni au fost mai mari la pacienții care au primit dasatinib decât la cei care au primit Imatinib pentru toate categoriile de risc Hasford. Ratele de răspuns citogenetic complet la 12 luni în grupul cu Dasatinib au fost de 94% printre pacienții cu risc scăzut, 78% printre pacienții cu risc intermediar și 78% printre pacienții cu risc înalt. Ratele de răspuns corespunzătoare pentru grupul cu Imatinib au fost de 76%, 72% și 64%. Ratele de răspuns molecular major la 12 luni în grupul cu Dasatinib au fost de 56% printre pacienții cu risc scăzut, 45% printre pacienții cu risc intermediar și 31% printre pacienții cu risc crescut. Ratele de răspuns molecular major pentru pacienții care au primit Imatinib au fost de 36%, 28% și 16%.

Progresia spre o fază accelerată sau blastică a fost întâlnită în 5 din cei 259 de pacienți care

au primit Dasatinib (1,9%) și la 9 din cei 260 care au primit Imatinib (3,5%).

La 12 luni supraviețuirea a fost similară în cele 2 grupuri (96% vs 97%). Nici un pacient care a atins răspuns major molecular nu a progresat spre faza accelerată sau blastică pe timpul urmăririi în acest studiu. La 12 luni, ratele estimate de supraviețuire au fost 97% printre pacienții cu Dasatinib și 99% printre pacienții cu Imatinib.

Reacțiile adverse de grad 3 și 4 nonhematologice au fost întâlnite rar în ambele grupuri de tratament. Întreruperea terapiei datorată reacțiilor adverse incluzând citopeniile au fost similare. Câteva reacții adverse nonhematologice au fost mai comune la Imatinib decât la Dasatinib (retenție de fluide 19% Dasatinib respectiv 42% Imatinib; episoadele de pleurezie 10% Dasatinib respectiv 30% Imatinib). Reacțiile adverse de grad 1 și 2 au manageriat prin reducerea temporară a dozelor sau întreruperea administrării sau ambele.

Profilul de siguranță al Dasatinib a fost favorabil pentru pacienții cu leucemie mieloidă cronică care nu răspund la Imatinib sau care nu îl tolerează.

În acest trial, Dasatinibul, în comparație cu Imatinibul, a fost asociat cu rate semnificativ înalte de răspuns citogenetic complet și răspuns molecular major, urmărirea pe termen lung evidențiind superioritatea Dasatinib față de Imatinib.

NILOTINIB vs IMATINIB – studiul ENESTnd

Studiul ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety în Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients) (1), studiu multifocal și multicentric, efectuat din septembrie 2007 până în septembrie 2008 a randomizat 846 pacienți nou diagnosticați cu LMC – faza cronică care au primit Nilotinib în două prize pe zi: 2 loturi 300 mg/zi – 282 pacienți și 400 mg/zi – 281 pacienți și Imatinib în doză unică zilnică de 400 mg.

Criteriile de includere în studiu au fost identice cu cele ale studiului prezentat anterior. Definirea fazelor bolii și răspunsurilor la tratament au fost aceleași pentru ambele studii. Caracteristicile de bază ale loturilor și distribuția în funcție de scorul de risc Sokal au fost asemănătoare. La momentul finalizării studiului, durata medie a tratamentului a fost de 14 luni în toate grupurile analizate. Procentul de pacienți care mai primeau tratament au fost de 84% în grupul cu Nilotinib 300mg/zi; 82% în grupul cu Nilotinib 400mg/zi; și 79% în grupul cu Imatinib. Din grupul cu Imatinib, 45 de pacienți au avut dozele escaladate la 800 mg/zi. La momentul finalizării studiului, 13 pacienți au întrerupt tratamentul.

(7 din cauza eșecului tratamentului, 3 datorită progresiei bolii și 1 pacient datorită răspunsului suboptimal, reacțiilor adverse și violării protocolului.)

Scopul studiului – în primul rând, s-a urmărit rata răspunsului molecular major la 12 luni, definit ca nivelul transcriptului BCR-ABL sub 0,1% în sângele periferic. În al doilea rând, s-a urmărit rata răspunsului citogenetic complet la 12 luni, progresia în faza accelerată sau blastică.

La 12 luni, ratele de răspuns molecular major au fost evident mai mari la pacienții care au primit Nilotinib 300 mg (44%) sau 400 mg (43%) de două ori pe zi decât la cei care au primit Imatinib (22%) ($p < 0.001$ pentru ambele comparații). Printre pacienții care au atins răspuns molecular major înainte de 12 luni, ratele au fost de 51% în grupul cu Nilotinib 300 mg x2/zi, 50% în grupul Nilotinib 400 mgx2/zi și 27% în grupul cu Imatinib. Ratele de răspuns molecular major la data finalizării studiului au fost 57% pentru pacienții care au primit 300 mg x2/zi Nilotinib, 54% la cei cu Nilotinib 400 mgx2/zi și 30% pentru cei care au primit Imatinib 400 mg/zi.

Printre pacienții cu risc Sokal crescut răspunsul molecular major la 12 luni a fost de 41% pentru pacienții cu 300 mgx2/zi Nilotinib, 32% pentru Nilotinib 400 mgx2/zi, 17% pentru Imatinib 400 mg/zi.

Rata de răspuns molecular major la 3,6 și 9 luni a fost mai mare pentru cei care au primit Nilotinib în orice doză, decât pentru cei care au primit Imatinib. Timpul median până la obținerea răspunsului molecular major prin curba Kaplan-Meier a fost mai scurt pentru pacienții care au primit Nilotinib 300 mgx2/zi (8.6 luni) și 400 mg x2/zi (11 luni). Probabilitatea de apariție a răspunsului molecular major în orice moment a fost mai mare pentru loturile care au primit Nilotinib ($p < 0.001$). Până la data finalizării studiului, nivelul transcriptului bcr-abl a fost sub 0.0032% la 13% dintre pacienții cu Nilotinib 300 mgx2/zi, 12% dintre pacienții cu Nilotinib 400 mgx2/zi și 4% pentru Imatinib 400mg/zi.

La 12 luni, rata răspunsului citogenetic complet a fost semnificativ mai mare printre pacienții care au primit Nilotinib 300 mg x2/zi (80%) și respectiv 400 mg x2/zi (78%), în comparație cu Imatinib (65%) ($P < 0.001$). Procentele răspunsului citogenetic complet până în 12 luni au fost 93% (300 mg Nilotinib), 93% (400 mg Nilotinib) și 76% (Imatinib).

Printre pacienții cu risc Sokal crescut răspunsul citogenetic complet la 12 luni a fost 74% (300 mgx2/zi Nilotinib), 63% (400 mgx2/zi Nilotinib), 49% (Imatinib). La 6 luni, ratele de

răspuns citogenetic complet au fost mai mari în ambele grupuri cu Nilotinib.

Progresia spre faza accelerată sau blastică a apărut la 14 pacienți: 11 pacienți (4%), în brațul cu Imatinib, 2 pacienți (<1%) în brațul cu Nilotinib 300 mg x2/zi și 1 pacient (<1%) în brațul cu Nilotinib 400 mgx2/zi. Nici un pacient care a atins răspuns molecular complet nu a progresat spre faza accelerată sau blastică indiferent de tratamentul administrat, 3 pacienți care au primit Imatinib și au atins răspuns citogenetic complet au progresat spre o fază accelerată sau blastică.

Ambele doze de Nilotinib au fost superioare Imatinibului în ceea ce privește progresia spre o fază accelerată sau blastică ($p = 0.01$ pentru grupul cu Nilotinib 300 mg și $p = 0.004$ pentru grupul cu Nilotinib 400 mg).

Dintre cei 45 de pacienți care au primit doza escaladată de Imatinib, 1 pacient a atins răspunsul molecular major și răspuns citogenetic complet și 13 pacienți au atins răspuns citogenetic complet.

În cele 3 grupuri, efectele adverse de grad 3 și 4 au fost rar întâlnite. Greața, voma, diareea, crampele musculare și edemele au fost mai des întâlnite în grupul pacienților care au primit Imatinib, în timp ce rash-ul, pruritul, alopecia în grupul pacienților cu Nilotinib. Neutropenia și anemia de grad 3 și 4 au fost mult mai frecvente în grupul cu Imatinib, în timp ce trombopenia a fost mai des întâlnită în grupul cu Nilotinib. Creșterea transaminazelor și a bilirubinei au fost mai des modificate în grupurile cu Nilotinib. Reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului au apărut la 59% dintre pacienții care au primit Nilotinib 300 mgx2/zi, 66% pentru Nilotinib 400 mgx2/zi și 52% la pacienții care au primit Imatinib. Oprirea tratamentului din cauza reacțiilor adverse s-a observat în procente de 5%, 9%, respectiv 7% pentru loturile menționate.

Până la data finalizării studiului, 9 pacienți au decedat. Dintre pacienții care au primit Imatinib, 4 au întrerupt tratamentul din cauza progresiei bolii și au decedat din cauza LMC; dintre pacienții care au primit Nilotinib 300 mgx2/zi, 2 au murit (unul prin obstrucție intestinală și unul s-a sinucis) în timpul studiului și 1 a murit în perioada de urmărire după transplantul de celule stem. În grupul pacienților cu 400 mg x2/zi Nilotinib, 1 a oprit tratamentul din cauza progresiei și a decedat în perioada de urmărire și un altul a întrerupt tratamentul și a murit 6 săptămâni mai târziu din cauza unui cancer gastric.

Pacienții au fost monitorizați atent pentru a observa prelungirea intervalului QT sau modificări ale fracției de ejeție a ventriculului stâng. La nici un pacient din studiu nu s-a înregistrat prelungirea intervalului QT peste 500 msec. sau scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng. Un total de 11 pacienți a înregistrat modificări ischemice cardiace, doar unul fiind nevoit să întrerupă tratamentul.

Acest studiu a demonstrat că ambele doze de NILOTINIB 300 mg x2/zi sau 400 mg x2/zi sunt mai eficiente decât Imatinibul.

În derulare mai sunt încă 2 studii de faza 3: TOPS (The Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) și German CML Study IV care studiază rata răspunsului cu Imatinib în doză de 800 mg și 400 mg. Rata de răspuns timpuriu a fost mai mică la cei cu 400 mg față de cei cu 800 mg Imatinib, dar răspunsurile tardive, urmărite în dinamică au fost echivalente pentru ambele doze sau chiar mai bune în grupul cu 800 mg Imatinib. (8)

În studiul ENESTnd (2) escaladarea dozelor de Imatinib până la 800 mg nu a adus o îmbunătățire majoră comparativ cu Nilotinibul în ceea ce privește progresia bolii. Doza de 800 mg Imatinib în LMC – faza cronică – în oricare studiu, nu s-a dovedit a avea vreun beneficiu în ceea ce privește progresia bolii față de doza de 400 mg cu excepția unor răspunsuri timpurii.

Rezultatele studiului ENESTnd sunt susținute de alte 2 studii importante în care sunt înrolați pacienți cu LMC – faza cronică – nou diagnosticăți: studiul de faza 2 (MCT 00481052) condus de Gruppo Italiano Mattie Ematogiche dell Adulto (GINEMA) cu o perioadă de urmărire de 15 luni și studiul efectuat de MD Adersson Cancer

Center (MDACC) (MCT00129740) cu o perioadă de urmărire de 21 de luni.

Tratamentul leucemiei mieloide cronice în faza cronică evoluează rapid în prezent sunt în derulare încă două studii de fază 3 care analizează inhibitori de tirozin-kinaza duali Bcr-Abl și SMC family: Dasatinib (MCT00481247) și Bosutinib (MCT00574873). (8)

Este dovedid că noii inhibitori de tirozin-kinaza sunt mai eficienți decât Imatinibul. Studiile următoare vor aduce informații noi în ceea ce privește durabilitatea răspunsurilor, dezvoltarea rezistenței la tratament și efectele adverse pe termen lung.

Noile studii demonstrează că tratamentul de prima linie în LMC fază cronică este într-o continuă schimbare, noi molecule din ce în ce mai eficiente fiind în lupta continuă pentru afirmare. □

CONCLUZII

Studiile deja efectuate, cât și cele în curs de derulare, dovedesc superioritatea terapeutică ca tratament de prima linie a noilor inhibitori de tirozin-kinaza în tratamentul leucemiei mieloide cronice aflată în faza cronică.

Scopurile tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinaza – atingerea răspunsurilor hematologic, citogenetic, molecular, creșterea supraviețuirii și limitarea efectelor adverse medicamentoase sunt atinse mai rapid și cu o eficacitate mai mare folosind fie Dasatinib, fie Nilotinib ca prima linie terapeutică.

Apariția inhibitorilor de tirozin-kinaza a adus o nouă speranță de viață pentru pacienții diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică. □

BIBLIOGRAFIE

- Giuseppe Saglio, M.D., Dong-Wook Kim, M.D., et al – Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*: June 2010, vol.362, 2251-59
- Hagop Kantarjian, M.D., Neil P. Shan, M. D., et al. – Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*: June 2010, vol.362, 2260-69
- Connie J. Eaves, Ph.D., R. Keith Humphries, M.D., Ph.D. – Acute myeloid leukemia and the Wnt pathway; *N Engl J Med*, June 2010, vol. 362.2326-2327
- 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, 2408-17
- The chronic myeloid leukemia clinical practice guidelines in oncology, version 1. Washington, DC: National Comprehensive Cancer Network, 2009
- Gleevec (Imatinib mesylat) tablets: prescribing information. Rev. ed. East Hanover NJ: Novartis Pharmaceuticals, November 2007
- Spycel (dasatinib) prescribing information. Rev. ed. New York: Bristol-Myers Squibb, November 2007
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al – Chronic myeloid leukemia : an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009; 27:6041-51
- Francesca Palandri, Ilaria Iacobucci, et al – Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with Imatinib and Interferon- α : 5-year outcome, *Haematologica*, 2008; 93(5), 770-774.
- Thomas O'Hare, Denise K. Walters, 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(11), June 1, 2005, 4500-05