proLékaře.cz | 10.11.2026

Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)

Hagop M. Kantarjian, Neil P. Shah, Jorge E. Cortes, Michele Baccarani, et al.
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; University of California–San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA; Department of Hematology-Oncology "L. and A. Seràgnoli," University of Bologna, Bologna, Italy; et al.

Blood, 2 February 2012, Vol. 119, No. 5, pp. 1123–1129.

Onkoprotein BCR-ABL je příčinou chronické myeloidní leukemie (CML) a je dominantním mechanismem při progresi tohoto onemocnění. Podmínkou onkogenní aktivity BCR-ABL proteinu je zachování jeho tyrozinkinázy. Do léčby nově diagnostikované CML v chronické fázi (CP) vstoupil jako první BCR-ABL tyrozinkinázový inhibitor **imatinib** před 10 roky. Analýza výsledků (de Lavallade, H, et al.: J. Clin Oncol. 2008; 26(20); 3358–3363) ukázala, že přibližně jedna třetina pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP léčených imatinibem měla neadekvátní odpověď nebo nedosáhla dlouhodobý úspěch. **Dasatinib** je BCR-ABL inhibitor druhé generace, který má in vitro 325 x větší účinek ve srovnání s imatinibem proti buněčným liniím exprimujícím nemutovaný BCR-ABL a inhibiční aktivitu proti většině BCR-ABL mutantů rezistentních na imatinib. Klinická studie u pacientů s CML-CP rezistentních nebo netolerujících imatinib (Shah NP et al. J Clin Oncol. 2011; 29(15 suppl): Abstrakt 6512) ukázala při dasatinibu 100 mg denně trvající účinnost a bezpečnost, včetně 5letého přežití bez progrese (PFS) v 57 %, celkové přežití (OS) v 78 % a kumulativní velkou molekulární odpověď (MMR) k 5 rokům ve 44 %. Slibné výsledky s dasatinibem ve srovnání s historickými daty s imatinibem uvedla jiná jednoústavní studie (Cortes JE et al.: J Clin Oncol 2010; 28(3); 398–404).

Předmětem této práce jsou výsledky studie DASISION (DASatim versus Imatinib Study In treatment-Naive CML patients). Jde o randomizovanou klinickou studii fáze 3 srovnávající léčbu dasatinibem a imatinibem u pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP po minimální dobu sledování 24 měsíců.

Soubor, metody a výsledky. Kritéria pro zařazení do studie: dospělí pacienti s cytogeneticky potvrzeným filadelfským chromozomem (Ph-pozitivní CML-CP) diagnostikovaná během 3 měsíců, s adekvátní funkcí jater a ledvin, bez předchozí terapie CML mimo anagrelid nebo hydroxyureu. Během září 2007 a prosincem 2008 bylo randomizováno 519 pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP ze 108 center ve 26 zemích do dvou ramen podle léčby dasatinibem nebo imatinibem. Medián věku při začátku byl 46 a 49 roků, stupeň rizika (Hasford skóre: nízké 33 % a 33 %; střední 48 % a 47 %; vysoké 19 % a 19 %). Randomizace podle léčby a počty pacientů na začátku studie: dasatinib 100mg 1x za den (n = 259 pacientů) nebo imatinib 400 mg 1x za den (n = 258 pacientů). Příčiny přerušení léčby uvedeny v tabulce. Zůstalo ve studii v době analýzy při minimální době sledování 24 měsíců: 199 pacientů (77 %) léčených dasatinibem a 194 pacientů (75 %) s imatinibem. ***Výsledky.*** Primární data vykázala vyšší účinnost při dasatinibu ve srovnání s imatinibem po 12 měsících (primární end point), včetně signifikantně vyššího počtu kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) a velké molekulární odpovědi (MMR). Kumulativní cytogenetická odpověď ve 24 měsících byla při dasatinibu proti imatinibu: CCyR 86 % versus 82 % a potvrzená CCyR (cCCyR) 80 % versus 74 %. Kumulativní velká molekulární odpověď (MMR) ve 24 měsících byla 64 % u dasatinibu versus 46 % u imatinibu, střední doba do MMR byla 15 versus 36 měsíců. Kumulativní podíl redukce BCR-ABL transkriptu byl ke 24 měsícům 17 % při dasatinibu versus 8 % při imatinibu. K transformaci do akcelerované blastické fáze CML během studie došlo ve 2,3 % s dasatinibem versus 5,0 % při imatinibu. Práce popisuje dále analýzu BCR-ABL mutací u pacientů, kteří přerušili léčbu. Analýza bezpečnosti vyčísluje a srovnává vedlejší nežádoucí účinky, příčiny úmrtí (při posledním sledování 16 pacientů léčených dasatinibem a 14 imatinibem) a biochemické odchylky v každém rameni studie. Retence tekutin, povrchní otoky, myalgie, zvracení a kožní rash byly při dasatinibu méně časté, zatímco pleurální efuze a trombocytopenie stupně 3/4 byly častější při dasatinibu.

Závěr. Autoři uzavírají studii s tím, že dasatinib v dávce 100 mg denně per os má přijatelný profil bezpečnosti a tolerability u pacientů s CML-CP. Nálezy jsou v souladu s dřívějšími zkušenostmi. Analýza v rámci této randomizované studie ukázala, že dasatinib vede k rychlejší a hlubší odpovědi ve srovnání s imatinibem. To podporuje užití dasatinibu v prvé linii u pacientů s nově diagnostikovanou CML-CP. Stanovení rozdílu v dlouhodobém výsledku vyžaduje delší sledování. I když doba přežití bez progrese nebo selhání a celkové přežití jsou při dasatinibu versus imatinibu po 2 letech podobné, bude sledování pokračovat po dobu 5 let. Budou potřebné podrobné analýzy pro stanovení, zda budoucí léčebná doporučení budou brát v úvahu rychlejší odpovědi dosažené látkami druhé generace.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.