Версия от 15.07.2008 КН

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

Сравнение дазатиниба и высоких доз иматиниба в лечении хронической фазы хронического миелолейкоза при неэффективности стандартных доз иматиниба: рандомизированное исследование фазы II

Х. Кантарджян,[1] Р. Паскуини,[2] Н. Хамершлак,[3] Ф. Руссело,[4] Е. Холовецки,[5] С. Джутар,[6] Т. Робак,[7] Н. Хорошко,[8] Т. Массзи,[9] А. Скотницки,[10] А. Хеллманн,[11] А. Зарицкий,[12] А. Голенков,[13] Дж. Радич,[14] Т. Хьюз,[15] А. Кунтуриотис[16] и Н. Шах[17]

[1]Онкологический центр МД Андерсона, Хьюстон, штат Техас; [2]Клиническая больница Куритибы, Куритиба, Парана, Бразилия; [3]Израильская больница Альберт Эйнштейн, Сан Пауло, Бразилия; [4]Больница Сан Луи, Париж Цедекс, Франция; [5]Кафедра и клиника Гематологии и трансплантации Зпику, Катовице, Польша; [6]Больница Раматибоди, Бангкок, Тайланд; [7]Специальная больница имени Коперника, Клиника гематологии, Лодзь, Польша; [8]Гематологический научный центр, Москва, Российская Федерация; [9]Национальный медицинский центр, Будапешт, Венгрия; [10]Медицинский колледж Ягеллонского университета, Краков, Польша; [11]Клиника гематологии, Медицинская академия, Гданьск, Польша; [12]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация; [13]Московский областной научно-исследовательский клинический институт, Москва, Российская Федерация; [14]Клинический исследовательский отдел, Онкологический исследовательский центр Фреда Хатчинсона, Сиэттл, штат Вашингтон; [15]Отдел гематологии, институт медицинских и ветеринарных наук, Аделаида, Австралия; [16]Бристол-Майерс Сквибб, Уоллингфорд, щтат Коннектикут; [17]Отдел гематологии и онкологии, Университетский колледж Медицинской школы в Сан-Франциско, Сан-Франциско, штат Калифорния

Возможности лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) при резистентности к иматинибу в дозах 400-600 мг/сут весьма ограничены. Для преодоления резистентности возможно повысить дозу иматиниба или перейти на дазатиниб, значительно более мощный ингибитор BCR-ABL, являющийся у таких больных безопасностным и эффективным. Резистентные к иматинибу больные в хронической фазе ХМЛ (ХФ ХМЛ) рандомизировались в соотношении 2:1 на прием дазатиниба в дозе 140 мг/сут (n=101) или иматиниба в дозе 800 мг/сут (n=49). При медиане наблюдения 15 мес, полный гематологический ответ был получен у 93% и 82% больных, получавших дазатиниб или высокие дозы иматиниба соответственно (P = 0,034). На дазатинибе было получено больше цитогенетических ответов, чем на иматинибе (большие: 52% против 33%, P=0,023; полные: 40% против 16%, P=0,004), также и большие молекулярные ответы (16% против 4%, P=0,038). Дазатиниб обладал преимуществом и по таким показателям, как неудачи лечения (отношение рисков по Хазарду 0,16; P<0,001) и выживаемость без прогрессирования (по Хазарду 0,14; P<0,001). Такие побочные эффекты, как периферические отеки (42% против 15%) и задержка жидкости встречались чаще на лечении иматинибом (45% против 30%), в то время как плевральный выпот наблюдался только на дазатинибе (17% против 0%). Негематологическая токсичность 3–4 степени встречалась редко. Терапия дазатинибом сопровождалась более частыми и тяжелыми цитопениями. Дазатиниб представляет безопасное и эффективное средство лечения ХФ ХМЛ, резистентной к обычным дозам иматиниба, обеспечивая большую частоту цитогенетических и молекулярных ответов и большую выживаемость без прогрессирования по сравнению с высокими дозами иматиниба. (Blood. 2007; 109:5143-5150)

© 2007 Американское общество гематологов

Версия от 15.07.2008 КН

Представлено 6 ноября 2006 года, принято 13 февраля 2007 года. Предварительная публикация в интернете в журнале *Blood* 22 февраля 2007 года; DOI 10.1182/blood-2006-11-056028.

Онлайновая версия настоящей статьи содержит данные в приложении.

Анализ настоящей статьи в разделе Inside *Blood* опубликован в начале настоящего номера.

Затраты на публикацию данной статьи были отчасти покрыты за счет постраничной оплаты. Поэтому, исключительно для того, чтобы указать на этот факт, данная статья маркирована как “рекламное объявление” в соответствии с законодательством США 18 USC, раздел 1734.

Введение

В международном рандомизированном исследовании около 30% из 553 больных с впервые выявленной хронической фазой хронического миелолейкоза (ХФ ХМЛ), получавших лечение иматинибом, прекратили лечение в первые 5 лет из-за резистентности или токсичности[1]. Резистентность к иматинибу в дозе 400–600 мг/сут является хорошо известной проблемой[1-6]; выбор лечения для таких больных невелик. Увеличение дозы иматиниба до 800 мг/сут помогает некоторым резистентным больным[2,7-9], однако, ответ на это лечение обычно непродолжителен, и высокие дозы иматиниба плохо переносятся.[10] Эти данные подчеркивают необходимость поиска альтернативных подходов к лечению таких больных.

Дазатиниб (СПРАЙСЕЛ, BMS-354825; Bristol-Myers Squibb, New York), представляет собой новый многонаправленный пероральный ингибитор киназной активности BCR-ABL, SRC, c-KIT, эфринов и PDGFR-β, безопасность и эффективность которого при ХМЛ была подтверждена недавними исследованиями.[11-18] Дазатиниб был недавно разрешен к применению в США и странах Европейского Союза при всех фазах ХМЛ и остром лимфобластном лейкозе с Филадельфийской хромосомой (Ph+) при резистентности или непереносимости ранее проводившейся терапии, включавшей иматиниб. В исследованиях *in vitro* дазатиниб подавляет киназную активность Bcr-Abl в 325 раз сильнее иматиниба.[19] В отличии от иматиниба и его производного нилотиниба (AMN107), дазатиниб может связываться как с активной, так и с неактивной конформацией киназного домена ABL.[19-21] Благодаря этой особенности, он активен в отношении многих резистентных к иматинибу мутаций киназного домена BCR-ABL. В исследованиях с клеточными линиями дазатиниб подавлял (при концентрациях, близких к необходимым для блокирования дикого типа BCR-ABL) активность всех, кроме одной, исследованных резистентных к иматинибу мутантных форм BCR-ABL. Этим, по крайней мере, объясняется более высокая эффективность дазатиниба *in vitro*,[22,23] хотя не исключено и ингибирование дазатинибом других киназ[24]. В нескольких открытых клинических исследованиях фазы II[13-16], в том числе и при ХФ ХМЛ, было показано, что при лечении дазатинибом достигаются длительные гематологические и цитогенетические ответы.[15]

В данной статье мы приводим данные об эффективности и токсичности дазатиниба, полученные при его сравнении с высокими дозами иматиниба в рамках рандомизированного исследования у больных с ХФ ХМЛ, резистентных к иматинибу в дозе 400–600 мг/сут.

Больные, материалы и методы

Больные и дизайн исследования

В данное международное рандомизированное открытое исследование фазы II включались больные ХФ ХМЛ с первичной или приобретенной резистентностью к обычным дозам иматиниба (400–600 мг/сут). ХФ ХМЛ диагностировалась по описанным ранее критериям.[18] Первичной резистентностью к иматинибу считалось отсутствие полного гематологического ответа (ПГО) после 3 месяцев, любого цитогенетического ответа после 6 месяцев или большого цитогенетического ответа (БЦО) (>35% Ph+ клеток) после 12 месяцев лечения. Рецидив после достигнутого гематологического ответа или БЦО считался проявлением вторичной или приобретенной резистентности.

Условиями включения в исследование был возраст не моложе 18 лет и нормальная функция почек и печени. Больные, получавшие иматиниб в дозах более 600 мг/сут, а также те, кто принимал его в течение 7 дней до начала исследования, в исследование не включались. Ни один из больных не получал лечения дазатинибом ранее. Чтобы избежать случайных искажений, больные с заведомым наличием на момент включения мутаций BCR-ABL с высокой резистентностью к иматинибу (L248V, G250E, Q252H/R, Y253H/F, E255K/V, T315I/D, F317L, и H396P/R) были исключены из исследования.

Больных рандомизировали на лечение дазатинибом (70 мг 2 раза/сут) или иматинибом (400 мг 2 раза/сут) в соотношении 2:1. Эта схема была предложена, поскольку профиль безопасности и эффективности высоких доз иматиниба был уже хорошо изучен. Перевод на альтернативный препарат допускался при доказанном прогрессировании заболевания (т. е., переходе в фазу акселерации или бластный криз ХМЛ, потере ПГО либо БЦО или нарастании лейкоцитоза), отсутствии БЦО при цитогенетическом обследовании на 12-й неделе, или при непереносимости лечения (негематологическая токсичность степени 3–4 или гематологическая токсичность, требующая повторных снижений дозы). Дозу дазатиниба можно было увеличивать до 180 мг/сут при недостаточном ответе через 12 недель или прогрессировании болезни, или снижать до 100 или 80 мг/сут при токсичности. Снижение дозы иматиниба до 600 мг/сут из-за токсичности разрешалось у больных, которые ранее не лечились иматинибом в этой дозе.

Показатели крови оценивались каждую неделю в первые 12 недель лечения и каждые две недели в дальнейшем. Цитогенетическое исследование проводилось каждые 12 недель.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и утверждено Комитетом по рассмотрению или Комитетом по этике в каждом из участвующих в исследовании центров. Все больные, в соответствии с Хельсинской декларацией, давали письменное информированное согласие на участие в нем.

Оценки эффективности

Частота БЦО после 12 нед лечения была основным оцениваемым показателем на ранних сроках исследования. К дополнительным показателям, оцениваемым в любые сроки до перехода на другой препарат, относились частота БЦО и ПГО, продолжительность БЦО и ПГО и время до их дос-

тижения перед переходом; эти показатели оценивались и после перехода на другой препарат. Критерии ответа на лечение были теми же[18]. За время до неудач лечения принималось время от рандомизации до начала прогрессирования или окончания лечения (из-за отсутствия ответа, непереносимости препарата или любых других причин); данные по больным, продолжающим лечение, оценивались на последний известный день приема ими препарата. За выживаемость без прогрессирования принималось время от рандомизации до начала прогрессирования болезни (определение дано выше), смерти или прекращения лечения в связи с прогрессированием до перехода на другой препарат.

При более длительных сроках наблюдения, частота полных цитогенетических ответов (ПЦО) является более достоверным и информативным показателем; глубина цитогенетического ответа напрямую связана с выживаемостью. Этот показатель дает более строгую оценку двух схем лечения и соответствует конечной цели терапии, заключающейся в достижении цитогенетической ремиссии.

Частота ответов приводится с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия в результатах лечения определялись ретроспективно с использованием точного критерия Agresti-Min и также приводятся с 95% ДИ. Время до неудачи лечения определялось по методу Каплан-Мейера и нестратифицированному критерию log rank; отношение рисков было рассчитано с использованием модели пропорционального риска по Коксу.
Весь анализ, если не было особых указаний, основан на результатах, полученных до перехода на альтернативный препарат.

Анализ токсичности

Побочные эффекты (ПЭ) оценивались постоянно по критериям Национального института рака Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Версия 3.0. При оценке этих данных, особое внимание уделялось угнетению кроветворения и задержке жидкости.

Анализ мутационного статуса

Поиск точечных мутаций BCR-ABL проводился методом секвенирования.

Обязанности в ходе испытания

Настоящее исследование проводилось академическими исследователями совместно с представителями компании-спонсора Bristol-Myers Squibb. В сборе и анализе данных участвовали обе стороны.

Результаты

В период с февраля по ноябрь 2005 года в 58 центрах 23 стран в исследование было включено 150 больных ХМЛ с резистентностью к иматинибу; 101 больной был рандомизирован на лечение дазатинибом, а 49 – на высокие дозы иматиниба.

Характеристика больных

Характеристики больных в обеих группах были сопоставимы (Таблица 1), за исключением того, что у больных, получавших дазатиниб, вдвое чаще встречались мутации гена BCR-ABL (45% против

22%). Больные, включенные в исследование, длительно получали лечение по поводу ХМЛ. Медиана возраста составляла 51 год (разброс 24-85 лет), медиана времени с момента диагностики – 59 мес (разброс 6-166 мес). Примерно две трети больных получали иматиниб в дозе 600 мг/сут, а продолжительность его приема в 40% случаев превышала 3 года. Большой цитогенетический ответ на лечении иматинибом до начала прогрессирования болезни наблюдался у 28% больных.

Продолжительность лечения, информация о дозах и выбывание больных

Продолжительность лечения (от первой до последней дозы исследуемого препарата) была значительно большей для больных, получавших дазатиниб: его медиана составила 13,7 мес (разброс 0,2–19,3 мес) для дазатиниба и 3,1 мес (разброс 0,2–15,6 мес) для иматиниба. Медианы среднесуточных доз дазатиниба и иматиниба составляли 103 мг/сут (разброс 38–175 мг/сут) и 796 мг/сут (разброс 358–800 мг/сут) соответственно. Для больных, оставшихся на исходной терапии, медиана длительности лечения составляла 14,1 мес (разброс 11,0–19,3 мес) для дазатиниба и 13,1 мес (разброс 12,4–14,9 мес) для высоких доз иматиниба.

При медиане длительности наблюдения 15 мес (разброс 1–21 мес), статистически значимо больше больных прекратили лечение высокими дозами иматиниба по сравнению с лечением дазатинибом (P<0,0001); на исходной схеме лечения осталось 72% больных (73 из 101), рандомизированных на дазатиниб, и только 18% больных (9 из 49), рандомизированных на высокие дозы иматиниба. Прекращение лечения иматинибом было вызвано, главным образом, отсутствием ответа или прогрессированием болезни (30 из 49 61%), реже – непереносимостью препарата (9 из 49 больных, 18%), обычно из-за негематологической токсичности; прекращение лечения дазатинибом, напротив, было связано чаще с непереносимостью препарата (16 из 101 больных, 16%), чем с прогрессированием болезни (5 из 101 больного, 5%). Из 68 больных, прервавших лечение, 54 было переведено на альтернативную схему лечения; 15 больных, исходно рандомизированных на дазатиниб, в дальнейшем получали лечение высокими дозами иматиниба, а 39 больных, рандомизированных на иматиниб в высокой дозе, были переведены на дазатиниб. Четырнадцать больных (13 из группы дазатиниба и один из группы иматиниба в высокой дозе) прекратили лечение без перехода на другую схему; причинами прекращения лечения у больных, получавших дазатиниб, были токсичность (6 больных), просьба больного (4 больных) и прогрессирование болезни (3 больных), а у одного больного, прекратившего прием иматиниба и не перешедшего в другую группу лечения, причиной было несоблюдение рекомендаций врача.

Частота гематологических, цитогенетических и молекулярных ответов

Лечение дазатинибом позволило достичь большей частоты ПГО по сравнению с высокими дозами иматиниба. ПГО был достигнут у 94 из 101 больного (93%), получавшего дазатиниб и у 40 из 49 больных (82%), получавших высокие дозы иматиниба (различие между схемам лечения: 11%; 95% ДИ: –0,7–25,2%; *P*=0,034) (Таблица 2). На момент включения в исследование ПГО имелся у 51 больного, рандомизированного на дазатиниб (50%) и у 27 больных из группы высоких доз иматиниба (Таблица 1). Все 100% больных, получавших лечение дазатинибом и имевших ПГО (51 больной), продолжали его сохранять; из остававшихся 50 больных его достигло еще 43 (86%). Из 27 больных с ПГО, получавших лечение иматинибом, его сохранили 24 (89%), из остававшихся 22 больных его достигли еще 16 (73%).

Лечение дазатинибом привело и к большей частоте цитогенетических ответов по сравнению с высокими дозами иматиниба. Через 12 недель БЦО был достигнут у 36 из 101 больного (36%) на дазатинибе и у14 из 49 больных (29%) на высоких дозах иматиниба (Таблица 2; *P*=0,40). Доля больных, достигших ПЦО, была достоверно выше в группе дазатиниба (22 из 101 больного - 22%) по сравнению с группой иматиниба, где после 12 недель лечения ПЦО достигло 4 (8%) из 49 больных (разница между группами: 14%; 95% ДИ: 0,6–24,8%; *P* =0,041).

В более поздние сроки (медиана длительности наблюдения – 15 мес.) частота БЦО увеличилась до 52% и 33% для больных, получавших соответственно дазатиниб и высокие дозы иматиниба (Таблица 2); полученная разница в 20% статистически значима (95% ДИ: 2,6–35,3%; *P*=0,023). Частота достижения ПЦО на дазатинибе (40%) также была статистически значимо выше, чем на высоких дозах иматиниба (16%) (различие между схемам лечения: 23%; 95% ДИ 7,7–36,5%; *P*=0,004). Степень улучшения цитогенетического ответа по сравнению с исходным приведена в Таблице 3; доля больных с исходным содержанием Ph+ клеток 96–100% (т. е., без цитогенетического ответа), которые достигли БЦО, было втрое выше среди больных, получавших дазатиниб. Примечательно, что ответы, полученные при лечении дазатинибом, также были стойкими (Рисунок 1).

Большой молекулярный ответ был получен у 16 из 101 больного (16%) на лечении дазатинибом и у 2 из 49 больных на высоких дозах иматиниба (4%); эта разница была статистически значимой (различие между схемами лечения: 12%; 95% ДИ: 0,8–21,8%; *P*=0,038).

Прогностические факторы. Частота больших цитогенетических ответов была выше у больных, получавших дазатиниб, независимо от их группы риска.

У больных с самой высокой резистентностью к иматинибу (отсутствие цитогенетического ответа на ранее проводившемся лечении иматинибом, в том числе, в дозе 600 мг/сут), различие между дазатинибом и иматинибом также было очевидным и статистически значимым (Таблица 4). В группе с отсутствием цитогенетического ответа на иматиниб 19 из 39 человек (49%) достигли БЦО на дазатинибе; на высоких дозах иматиниба БЦО был достигнут у одного из 15 больных (7%) - (*P*=0,006). Большинство БЦО в группе дазатиниба были полными (31% ПЦО); БЦО на высоких дозах иматиниба (7%) также представлял собой ПЦО. У больных, ранее получавших иматиниб по 600 мг/сут, частота БЦО составляла 49% и 24% соответственно на дазатинибе и иматинибе (*P*=0,015); большинство этих ответов представляли собой ПЦО (38% и 6%, соответственно). Эта тенденция сохранялась и у больных, ранее получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут (частота БЦО на дазатинибе – 58%, на высоких дозах иматиниба – 53%), хотя различия не были статистически значимыми.

В группе из 52 больных (38%), с имевшимися исходно устойчивыми к иматинибу мутациями BCR-ABL, БЦО достигнуты у 19 из 41 больного (46%), получавших дазатиниб и лишь у 3 из 11 больных (27%), получавших высокие дозы иматиниба (*P*=0,282) (Таблицы 4 и 5).

Результаты лечения больных, перешедших на другой препарат. В соответствии с дизайном исследования, 54 больных (15 рандомизированных на дазатиниб и 39 рандомизированных на высокие дозы иматиниба) были переведены на альтернативную схему лечения.

Медиана времени до перехода составляла 28 нед (разброс 1–56 нед.) у больных, рандомизирован-

ных на дазатиниб и 13 нед (разброс 1–68 нед.) для больных, рандомизированных на высокие дозы иматиниба. Медиана длительности лечения после перехода составляла 48 нед (разброс 3–76 нед.) для 39 больных, переведенных на дазатиниб, и 16 нед (разброс 4–52 нед.) для 15 больных, переведенных на высокие дозы иматиниба. После перехода 17 из 38 оцениваемых больных (45%; 95% ДИ: 28,6–61,7%), перешедших на дазатиниб, в дальнейшем достигли БЦО. Напротив, всего 2 из 13 оцениваемых больных (15%; 95% ДИ, от 1,9% до 45,4%), перешедших на высокие дозы иматиниба, достигли БЦО в последующем (P=0,063).

Время до неудачи в лечении

Оценка выживаемости свободной от неудач лечения по методу Каплан-Мейера показала, что на терапии иматинибом неудачи встречались чаще (Рисунок 2). Неэффективность лечения после 6 месяцев терапии была констатирована у 15 из 101 больного (15%) в группе дазатиниба и у 37 из 49 больных (76%) в группе высоких доз иматиниба. При медиане длительности наблюдения 15 мес, неэффективность лечения отмечена у 28% больных, рандомизированных на дазатиниб, и у 82% больных, рандомизированных на высокие дозы иматиниба (Рисунок 2). Медиана выживаемости свободной от неудач лечения не была достигнута в группе дазатиниба, а для высоких доз иматиниба она составила 3,5 мес (95% ДИ: 3,3–3,8 мес). Это различие между двумя группами лечения было высоко статистически значимым и соответствовало снижению относительного риска на 84% в пользу дазатиниба (отношение рисков: 0,16; 95% ДИ: 0,10–0,26; P=0,001).

Выживаемость без прогрессирования

Выживаемость без прогрессирования также была выше на дазатинибе (Рисунок 3); различие было статистически высоко значимым, а снижение риска по сравнению с больными на высоких дозах иматиниба составило 86% (отношение рисков 0,14; 95% ДИ: 0,05–0,40; P<0,001).

Безопасность и переносимость

Безопасность и переносимость дазатиниба и высоких доз иматиниба соответствовали данным предыдущих исследований. Побочные эффекты (ПЭ) в обеих группах лечения чаще всего были легкими или умеренными и разрешались самопроизвольно или на симптоматической терапии. Хотя профили токсичности данных препаратов отличались, негематологическая токсичность 3 и 4 степени в данном исследовании была минимальной в обеих группах (Таблица 6).

Так как больные, получавшие высокие дозы иматиниба чаще прекращали лечение (по причинам: нейтропения - 2 больных, тромбоцитопения, боли в животе, диарея, рвота, утомляемость, боли, артрит и везикулярная сыпь - по одному больному в каждом случае), медиана длительности лечения иматинибом и дазатинибом была разной. Об этом обстоятельстве не следует забывать, сравнивая частоту ПЭ в обеих группах.

Периферические отеки и задержка жидкости (всех степеней) встречались реже у больных, получавших дазатиниб (15% и 30%, соответственно) по сравнению с больными, получавшими иматиниб (42% и 45%, соответственно). Плевральный выпот был диагностирован у 17% больных, получавших лечение дазатинибом (на иматинибе он не встречался); при этом было лишь 4 случая плеврального выпота степени 3 (4%), а выпота степени 4 не наблюдалось. С плевральным выпотом удавалось успешно справиться путем прерывания приема дазатиниба, назначения диуретиков

и/или пульс-терапии глюкокортикоидами. Цитопении на дазатинибе встречались чаще и были более глубокими (нейтропения 3-4 степени 61% против 39%; тромбоцитопения 3-4степени: 56% против 14%); эти осложнения носили обратимый характер и требовали лишь коррекции дозы. Трансфузии эритроцитов (23% против 12%) и тромбоцитов (14% против 0%) чаще требовались больным, получавшим дазатиниб.

Прерывание лечения потребовалось 84 больным (83%), получавшим дазатиниб (главным образом, из-за гематологической токсичности - 61%), 67 больным (66%) потребовалось снижение дозы, а 33 больным (33%) – ее увеличение. У больных, получавших лечение высокими дозами иматиниба, лечение прерывалось в 16 случаях (33%), а снижение дозы потребовалось 5 больным (10%). На различия в частоте снижения доз повлияло также то обстоятельство, что снижение дозы иматиниба до 600 мг/сут в связи с токсичностью разрешалось лишь у больных, которые ранее не получали препарат в этой дозе.

Обсуждение

Лечение больных ХФ ХМЛ, резистентных к обычным дозам иматиниба, является непростой задачей. Возможности лечения этих больных ограничены и ориентированы, главным образом, на гематологический ответ в отсутствии цитогенетического. Несмотря на проблемы, возникающие при использовании высоких доз иматиниба, этот подход к лечению активно используется при резистентности к обычным дозам иматиниба. Клинических данных в пользу этой стратегии немного[2,7-9], особенно при наличии мутаций гена BCR-ABL или приобретенной резистентности к обычным дозам иматиниба. Поскольку у больных, отвечающих на высокие дозы иматиниба, глубина ответа пропорциональна степени ингибирования активности BCR-ABL, можно ожидать, что большая активность дазатиниба позволит рассчитывать на более высокую частоту ответов у этих больных. Ранее в исследовании START-C, проведенном на 387 больных, было показано, что дазатиниб дает стойкие гематологические и цитогенетические ответы у больных ХФ ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба. Промежуточные данные по первым 186 больным показали, что частота БЦО среди них составила 45%[15]; при этом у больных, резистентных к иматинибу, БЦО получен у 127 (31%) больных, кроме того, он наблюдался и у больных, которые никогда не давали цитогенетического ответа на иматиниб.[15]

Результаты настоящего исследования, в котором дазатиниб сравнивали с иматинибом, позволяют предположить, что в группе ХФ ХМЛ больных, резистентных к обычным дозам иматиниба, дазатиниб превосходит по активности высокие дозы иматиниба. При медиане длительности наблюдения 15 мес лечение дазатинибом значительно увеличивало выживаемость без прогрессирования. На дазатинибе получено на 20% больше БЦО, эта разница была статистически значимой. В отношении ПЦО преимущество дазатиниба было более, чем двукратным и также статистически значимым. Частота молекулярных ответов на дазатинибе тоже была статистически значимо выше.

Дазатиниб оказался лучшим выбором и при сравнении отдельных подгрупп больных. Из результатов исследований фазы II следовало, что высокие дозы иматиниба будут неэффективными у больных без цитогенетического ответа на обычные дозы препарата; наши данные подтверждают это предположение. Что же касается дазатиниба, то частота БЦО на нем составила около 50%. Аналогичным образом, высокие дозы иматиниба должны были быть малоэффективными у больных без ответа или с прогрессированием болезни на дозе иматиниба 600 мг/сут. И в этой группе больных

результаты лечения на дазатинибе были лучше. Напротив, у больных с минимальной резистентностью к иматинибу различия должны были оказаться небольшими, что и наблюдалось в нашем исследовании. У больных с отсутствием эффекта или прогрессированием на дозе иматиниба 400 мг/сут степень наблюдавшихся различий была ниже. Можно было предполагать, не будут ли результаты лечения в контрольной группе, состоявшей в основном из больных, получавших до начала исследования иматиниб в дозах 600 мг/сут, самыми неудовлетворительными. Но так как по условиям включения в исследование, были больные с ХФ ХМЛ с резистентностью к лечению иматинибом в дозах от 400 до 600 мг/сут, не было никакой возможности знать заранее, что приблизительно две трети этих больных получали до начала исследования дозы иматиниба 600 мг/сут.

Лечение дазатинибом было эффективным у больных с явной резистентностью к высоким дозам иматиниба. В прошлом прогноз у таких больных был чрезвычайно плохим. Учитывая полученные данные, имеет смысл изучить вопрос об оптимальном времени начала лечения дазатинибом у больных с развивающейся резистентностью к иматинибу.

Ряд предыдущих исследований с иматинибом показал прогностическое значение достижения раннего ответа на лечение[1,25,26] . Так как частота резистентности к иматинибу растет, более раннее назначение дазатиниба может повысить частоту ранних ответов и, соответственно, улучшить результаты лечения и/или предотвратить развитие резистентности к лечению.

Отметим несколько важных дополнительных наблюдений. Частота цитогенетических ответов возрастала со временем в обеих группах больных, но у больных, получавших дазатиниб, этот рост был более быстрым по сравнению с больными, получавшими высокие дозы иматиниба (частота ПЦО 40% и 16% соответственно). Среди больных с большим цитогенетическим ответом (высокие дозы иматиниба – 16 больных; дазатиниб – 53 больных), было три случая прогрессирования болезни на высоких дозах иматиниба и один случай – на дазатинибе.

Профиль токсичности у больных, получавших дазатиниб, соответствовал наблюдавшемуся в исследованиях фазы I и II, отличаясь при этом от высоких доз иматиниба. Дазатиниб сильнее угнетал кроветворение, в частности – тромбоцитопоэз. Это можно связать с более высокой активностью дазатиниба, приводящей к быстрому исчезновению опухолевых клеток. В отличии от иматиниба, дазатиниб не связывается с Р-гликопротеидом, поэтому концентрация дазатиниба в кроветворных клетках-предшественниках может быть выше. Угнетение кроветворения требовало кратковременного прерывания приема препарата или снижения его дозы; отдельным больным требовалась заместительная терапия.

Хотя, задержка жидкости чаще наблюдалась на иматинибе, она проявлялась по-разному: на иматинибе это были главным образом периферические отеки, а на дазатинибе – плевральный выпот. Механизм, лежащий в основе плеврального выпота при лечении дазатинибом неизвестен; основная гипотеза в настоящее время состоит в ингибировании рецепторов тромбоцитарного фактора роста. Ранняя диагностика, временное прерывание лечения, назначение диуретиков и/или кратковременное назначение глюкокортикоидов, а также последующее снижение дозы дазатиниба приводило к разрешению этой ситуации во всех случаях.

На распределение и тяжесть описанных побочных эффектов мог повлиять отбор больных и продолжительность предшествующего лечения. Все больные получали ранее иматиниб, большинст-

во – в дозе 600 мг/сут в течение длительного времени. Так как все больные переносили эти дозы, непереносимости высоких доз иматиниба при повышении дозы в настоящем исследовании ожидать не приходилось. В целом ожидалось, что лечение высокими дозами иматиниба можно провести, так как эти больные переносили его в меньших дозах.

Многие из других побочных эффектов, отмечавшихся при лечении дазатинибом, можно связать с самим лейкозом или сопутствующими заболеваниями. Большинство из них имели 1 или 2 степень тяжести и разрешались самостоятельно. Малая частота выхода из исследования в связи с непереносимостью лечения в группе дазатиниба и высокая частота ответов после смены лечения указывают на то, что дазатиниб, во-первых, хорошо переносится, и, во-вторых, эффективен у данной категории больных.

Наконец, данное исследование показало кардинальное различие в соотношении между пользой и риском в пользу дазатиниба. Было показано четкое различие по такому показателю, как время до неудачи в лечении (Рисунок 2). Этот показатель эффективности (отсутствие ответа, прогрессирование болезни в любой момент времени) и переносимости лечения (перевод в другую группу в связи с непереносимостью, прекращение лечения), дает возможность интегральной оценки терапевтического индекса. Лечение дазатинибом значительно увеличивало время до неудачи в лечении по сравнению с высокими дозами иматиниба, доказывая преимущество дазатиниба в данной группе больных.

Данное рандомизированное исследование подтвердило, что у больных с ХФ ХМЛ, резистентных к иматинибу в обычных дозах от 400 до 600 мг/сут, лечение дазатинибом приводит к раннему достижению полных цитогенетических ответов. Дазатиниб является безопасным и эффективным в лечении больных ХФ ХМЛ, резистентных к обычным дозам иматиниба; он дает большую частоту цитогенетических и молекулярных ответов и выживаемость без прогрессирования по сравнению с высокими дозами иматиниба (800 мг/сут). Эти данные позволяют утверждать, что дазатиниб более активен, чем высокие дозы иматиниба у больных с резистентностью к иматинибу.

Благодарность

Данная работа выполнена при поддержке компании Бристол-Майерс Сквибб.

Авторство

Внесенный вклад: H.K. спланировал и провел исследование и выполнил анализ данных; R.P., N.H., P.R., J.H., S.J., N.K., T.M., A.S., A.H., A.Z., A.G., J.R., and T.H. провели исследование; T.R. провел исследование и проанализировал данные; A.C. проанализировал данные и написал статью; N.S. спланировал и провел исследование, проанализировал данные и написал статью.

Заявление о конфликте интересов: все авторы получали финансовую поддержку от компании Бристол-Майерс Сквибб. A.C. является сотрудником компании Бристол-Майерс Сквибб; T.R. получил финансирование на исследование от компании Бристол-Майерс Сквибб, а T.H. получил финансирование на исследование от компании Новартис.

Адрес для переписки: Hagop Kantarjian, MD, Department of Leukemia, Unit 428, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, PO Box 301402, Houston, TX 77230-1402; e-mail:hkantarj@mdanderson.org.

Литература

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien S, et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. New Engl J Med. 2006; 355: 2408-2417.

2. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Blood. 2003; 101:473-475.

3. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. Oncologist. 2004; 9:271-281.

4. Hochhaus A, Hughes T. Clinical resistance to imatinib: mechanisms and implications. Hematol Oncol Clin North Am. 2004; 18:641-656.

5. Silver RT, Talpaz M, Sawyers CL, et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials. Blood. 2004; 104:11a. Abstract 23.

6. Litzow MR. Imatinib resistance: obstacles and opportunities. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 669-679.

7. Kantarjian H, Talpaz M, O' Brien S, et al. High- dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood. 2004; 103:2873-2878.

8. Zonder JA, Pemberton P, Brandt H, et al. The effect of dose increase of imatinib mesylate in pa- tients with chronic or accelerated phase chronic myelogenous leukemia with inadequate hematologic or cytogenetic response to initial treatment. Clin Cancer Res. 2003; 9:2092-2097.

9. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve com- plete cytogenetic remissions on conventional doses. Blood. 2003; 102:2702-2703.

10. Shah NP. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2005:183-187.

11. Talpaz M, Kantarjian M, Paquette R, et al. A phase I study of BMS-354825 in patients with imatinib-resistant and intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia (CML): results from CA180002. J Clin Oncol. 2005; 23(Suppl):6519.

12. Sawyers CL, Shah NP, Kantarjian H, et al. A phase I study of BMS-354825 in patients with imatinib-resistant and intolerant accelerated and blast phase chronic myeloid leukemia (CML): results from CA180002. J Clin Oncol. 2005; 23 (Suppl): 6520.

13. 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 acclerated phase. Blood. 2007 Jan 30; [Электронная публикация до печати].

14. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast cri- sis. Blood. 2007; 109:2303-2309.

15. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood. 2007; 109:3207-3213.

16. Coutre S, Martinelli G, Dombret H, et al. Dasat- inib (D) in patients (pts) with chronic myelog- enous leukemia (CML) in lymphoid blast crisis (LB-CML) or Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph ALL) who are imatinib (IM)-resistant (IM-R) or intolerant (IM-I): the CA180015 'START-L' study. J Clin Oncol. 2006; 24(Suppl):6528.

17. Quinta´ s-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Dynamics of molecular response to dasatinib (BMS-354825) in patients (pts) with chronic my- elogenous leukemia (CML) resistant or intolerant to imatinib. J Clin Oncol. 2006; 24(Suppl): 6525.

18. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2006; 34:2531- 2541.

19. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. Com- bined Abl inhibitor therapy for minimizing drug resistance in chronic myeloid leukemia: Src/Abl inhibitors are compatible with imatinib. Clin Cancer Res. 2005; 11:6987-6993.

20. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science. 2004; 305: 399-401.

21. Tokarski J, Newitt J, Lee F, et al. The crystal structure of ABL kinase with BMS-354825, a dual SRC/ABL kinase inhibitor. Blood. 2004; 104:160a.

22. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-4(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methyl-pyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitu-mor activity in preclinical assays. J Med Chem. 2004; 47:6658-6661.

23. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, 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.

24. Johnson FM, Saigal B, Talpaz M, Donato NJ. Dasatinib (BMS-354825) tyrosine kinase inhibitor suppresses invasion and induces cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma and non-small cell lung cancer cells. Clin Cancer Res. 2005; 11:6924-6932.

25. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. Clin Cancer Res. 2005; 11:3425-3432.

26. Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2003; 120: 990-999.

Версия от 15.07.2008 КН

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Дазатиниб (n=101)	Высокие дозы иматиниба (n=49)
Возраст, (лет)		
Медиана	51	51
Разброс	24–85	24–80
Мужчины, n (%)	53 (52)	22 (45)
Продолжительность болезни, медиана (интервал)	64 (6–166)	52 (14–133)
Терапия иматинибом в анамнезе		
Макс. доза иматиниба >400 мг/сут, n (%)	65 (64)	35 (71)
Длительность лечения иматинибом, n (%)		
Менее 1 года	12 (12)	5 (10)
1–3 года	44 (44)	29 (59)
3 года или более	45 (45)	15 (31)
Предшествующий ответ на иматиниб, n (%)		
ПГО	93 (92)	47 (96)
ПЦО	15 (15)	4 (8)
ЧЦО	13 (13)	10 (20)
Характер резистентности к иматинибу, n (%)		
Потеря БЦО	21 (21)	14 (29)
Потеря ПГО	24 (24)	15 (31)
Нарастание лейкоцитоза	4 (4)	2 (4)
Отсутствие ПГО через 3 месяца	3 (3)	2 (4)
Отсутствие ЦО через 6 месяцев	39 (39)	16 (33)
Отсутствие БЦО через 12 месяцев	39 (39)	24 (49)
Предшествующее лечение, n (%)		
Гидроксимочевина/анагрелид	97 (96)	46 (94)
Интерферон-α	74 (73)	33 (67)
Химиотерапия	39 (39)	18 (37)
Трансплантация костного мозга	7 (7)	2 (4)
Анализ крови		
Лейкоциты, $\times 10^9$/л		
Медиана	7,5	7,4
Разброс	2–153	2–133
Лейкоцитоз $\geq 20\times 10^9$/л, %	11	14
Тромбоциты, $\times 10^9$/л		
Медиана	256	248
Разброс	55–1903	80–2318
Мутации *BCR-ABL;* n/N (%)	41/92 (45)	11/46 (24)
Статус на момент включения, n (%)		
Больные с исходным ПГО	51 (50)	27 (55)
Больные с исходным БЦО	6 (6)	0

ПЦО, полный цитогенетический ответ; ПГО, полный гематологический ответ; ЦО, цитогенетический ответ; БЦО, большой цитогенетический ответ; ЧЦО, частичный цитогенетический ответ; n/N, значение данных/число леченых больных.

*У больных могло быть одновременно несколько типов резистентности к иматинибу.

Таблица 2. Ответ на лечение

	Исходное лечение				**Альтернативное лечение (в случае перехода)**			
	Дазатиниб (n=101)		**Высокие дозы иматиниба (n=49)**					
Ответ	**%**	**95% ДИ**	**%**	**95% ДИ**	**%**	**95% ДИ**	**%**	**95% ДИ**
Полный гематологический ответ	93	86,2–97,2†	82	68,0–91,2	92	79,1–98,4‡	53	26,6–78,7
Цитогенетический ответ								
Большой	52	42,3–62,5§	33	19,9–47,5	45	28,6–61,7	15	1,9–45,4
Полный	40	30,0–49,8¶	16	7,3–29,7	29	15,4–45,9#	0	0–25,7
Частичный	13	7,0–21,0	16	7,3–29,7	16	6,0–31,3	15	1,9–45,4
Большой молекулярный ответ	16	9,3–24,4**	4	0,5–14	НП	НР	НП	НП

ДИ – доверительный интервал; НП, неприменимо.
*Цитогенетический ответ после перехода оценивался у 51 больного (дазатиниб – 38; иматиниб – 13). Различия статистически достоверны: †*P* 0,034.
‡*P* 0,001.
§*P* 0,023.
P 0,063.
¶*P* 0,004.
#*P* 0,031.
***P* 0,038.

Таблица 3. Цитогенетический ответ после лечения (до лечения)

Число (%) больных								
	Дазатиниб, n=101				**Иматиниб в высокой дозе, n=49**			
ЦО на момент включения	**Полный/ частичный**	**Малый/ мини-мальный**	**Нет**	**Неизвестен**	**Полный/ частич-ный**	**Малый/ мини-мальный**	**Нет**	**Неизвестен**
Полный/ частичный	5 (5)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
Малый/ минимальный	18 (18)	4 (4)	2 (2)	2 (2)	10 (20)	1 (2)	4 (8)	2 (4)
Отсутствует	29 (29)	15 (15)	22 (22)	0	5 (10)	3 (6)	16 (33)	2 (4)
Неизвестен	1 (1)	2 (2)	0	0	1 (2)	3 (6)	2 (4)	0

Цитогенетический ответ определяли по проценту Ph+ метафаз как полный (0%), частичный (1–35%), малый (36–65%), минимальный (66–95%), отсутствующий (96%), или неизвестный.

Таблица 4. Ответ на лечение в различных прогностических группах

	Больные с БЦО				**Больные с ПЦО**			
	Дазатиниб		**Высокая доза иматиниба**		**Дазатиниб**		**Высокая доза иматиниба**	
Подгруппы	*n/N (%)*	*95% ДИ*	*n/N (%)*	*95% ДИ*	*n/N (%)*	*95% ДИ*	*n/N (%)*	*95% ДИ*
Предшествующая химиотерапия	15/39 (38)	23,4-55,4	4/18 (22)	6,4-47,6	12/39 (31)	17,0-47,6	1/18 (6)	0,1-27,3
Предшествующая трансплантация стволовых клеток	3/7 (43)	9,9-81,6	1/2 (50)	1,3-98,7	3/7 (43)	9,9-81,6	0/2	0,0-84,2
Иматиниб, 600 мг/сут	31/63 (49)	36,4-62,1*	8/34 (24)	10,7-41,2	24/63 (38)	26,1-51,2‡	2/34 (6)	0,7-19,7
Отсутствие ПГО на иматинибе	4/8 (50)	15,7-84,3	1/2 (50)	1,3-98,7	3/8 (38)	8,5-75,5	1/2 (50)	1,3-98,7
Отсутствие ЦО на иматинибе	19/39 (49)	32,4-65,2†	1/15 (7)	0,2-31,9	12/39 (31)	17,0-47,6	1/15 (7)	0,2-31,9
Мутации BCR-ABL	19/41 (46)	30,7-62,6	3/11 (27)	6,0-61,0	13/41 (32)	18,1-48,1	2/11 (18)	2,3-51,8

ПЦО, полный цитогенетический ответ; ПГО, полный гематологический ответ; ДИ, доверительный интервал; ЦО, цитогенетический ответ; БЦО, полный цитогенетический ответ; n/N, число больных с ответом/число леченых больных. Статистически достоверные различия между видами лечения: *P 0,015; †P 0,006; ‡P 0,0006.

Таблица 5. Эффективность лечения в зависимости от наличия мутаций BCR-ABL

	Всего* n/N (%)		**Больные с БЦО n/N (%)**		**Больные с ПГО n/N (%)**	
	Дазатиниб n=92	**Высокие дозы иматиниба n=46**	**Дазатиниб**	**Высокие дозы иматиниба**	**Дазатиниб**	**Высокие дозы иматиниба**
Мутаций нет	51 (55)	35 (76)	28/51 (55)	12/35 (34)	50/51 (98)	32/35 (91)
Любая мутация	41 (45)	11 (24)	19/41 (46)	3/11 (27)	36/41 (88)	6/11 (55)
Мутации, вызывающие ≥5-кратное снижение чувствительности к иматинибу	25 (27)	7 (15)	12/25 (48)	1/7 (14)	21/25 (84)	2/7 (29)
Точечные мутации BCR-ABL						
L248V	2	0	1	НП	2	НП
I418V	1	1	1	1	1	1
M351T (IC_{50}: 880 нмоль/л)‡	6	1	2	0	6	1
F317L (IC_{50}: 1050 нмоль/л)‡	4	0	1	НП	4	НП
G250E (IC_{50}: 1350 нмоль/л)‡	7	0	4	НП	6	НП
H396R (IC_{50}: 1750 нмоль/л)‡	3	0	1	НП	2	НП
F359V (IC_{50}: 1825 нмоль/л)‡	4	2	1	1	4	1
M244V (IC_{50}: 2000 нмоль/л)‡	9	3	5	0	8	1
Y253H (IC_{50}: 6400 нмоль/л)‡	1	1	0	0	0	0
T315I (IC_{50}: 6400 нмоль/л)‡	3	0	1	НП	1	НП
P-петля (аминокислоты 248-256)	10 (11)	2 (4)	5/10 (50)	0/2	8/10 (80)	0/2
A-петля (аминокислоты 379-398)	8 (9)	0	4/8 (50)	НП	7/8 (88)	НП
Другие участки	24 (26)	9 (20)	10/24 (42)	3/9 (33)	21/24 (88)	6/9 (67)

n/N, число ответов/число леченых больных; ПГО, полный гематологический ответ; БЦО, большой цитогенетический ответ; НП, неприменимо.

*У 12 из 150 больных мутационный анализ исходно не проводили (дазатиниб – 9; высокая доза иматиниба – 3).

†Найдено у двух или большего числа больных.

‡Значения IC50 для клеток взяты из работы O'Hare et al, 2005.

Таблица 6. Связанная с лечением негематологическая токсичность (%), отмечавшаяся у 10% или большего процента больных

	Дазатиниб, n=101		Иматиниб в высокой дозе, n=49	
Токсичность	**Всех степеней**	**Степени 3-4***	**Всех степеней**	**Степени 3-4***
Задержка жидкости	30	5	45	0
Поверхностные отеки	15	0	42	0
Периферические отеки	10	0	20	0
Отеки лица	4	0	10	0
Плевральный выпот	17	4	0	0
Другая негематологическая токсичность				
Диарея	35	2	29	2
Утомляемость	30	2	22	4
Головная боль	25	2	10	2
Тошнота	24	0	33	0
Одышка	21	4	4	0
Сыпь	17	0	14	0
Лихорадка	14	0	10	0
Анорексия	13	0	8	0
Астения	13	0	4	0
Рвота	9	0	24	0
Боли в конечностях	7	0	10	2
Увеличение веса	5	0	10	0
Мышечные спазмы	2	0	12	0

*Ни в одной из групп не было ПЭ степени 4

Версия от 15.07.2008 КН

Подписи к рисункам/ надписи на рисунках

Рисунок 1. Длительность большого цитогенетического ответа

Доля больных без прогрессирования

Месяцы

Больные
Дазатиниб
Иматиниб

Дазатиниб
С учетом выбывших

Иматиниб
С учетом выбывших

Рисунок 2. Выживаемость свободная от неудач лечения

Доля больных в ремиссии

Месяцы

Больные
Дазатиниб
Иматиниб

Дазатиниб
С учетом выбывших

Иматиниб
С учетом выбывших

Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования

Доля больных без прогрессирования

Месяцы

Больные
Дазатиниб
Иматиниб

Дазатиниб
С учетом выбывших

Иматиниб
С учетом выбывших