Sprawozdanie z kongresu ASH w Orlando w grudniu 2010 roku

ASH Annual meeting report 2010

dr n. med. Dariusz Woszczyk

Oddział Hematologii, Szpital Wojewódzki w Opolu

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Każdy kongres Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) daje możliwość zaznajomienia się z najnowszymi doniesieniami z dziedziny hematologii. Wśród wielu interesujących wiadomości na tegorocznym kongresie w Orlando na wyróżnienie zasługują doniesienia kilku poniżej wymienionych autorów.

Dr Kirit M. Ardeshna wraz z zespołem rzucili wyzwanie dotychczasowej strategii „czekaj i patrz" w zaawansowanym chłoniaku grudkowym. Pacjenci zostali zrandomizowani do 3 ramion: A – tylko obserwacja, B – rituksymab 375 mg/m^2 co tydzień przez 4 tyg., C – jak w ramieniu B, a potem rituksymab podtrzymująco 375 mg/m^2 co 2 miesiące przez 2 lata. Po 3 latach obserwacji w ramieniu A odsetek pacjentów niewymagających 1. linii leczenia wyniósł 48%, w ramieniu B – 80%, w ramieniu C – 91%. Czas wolny od progresji (PFS) był znamiennie dłuższy w ramionach z rituksymabem. Między ramionami nie zaobserwowano jednak różnicy w całkowitym przeżyciu.

Dr Elżbieta Pluskota wskazała na znaczenie koaktywatora integryn – kindlyny-2 w procesie angiogenezy. Badacze użyli w swojej pracy szczepu myszy pozbawionych jednego genu dla kindlyny-2. Stwierdzili oni, że guz z komórek raka prostaty wszczepionych tym myszom ma cieńsze i krótsze naczynia oraz mniejszą ich liczbę. Same naczynia są niedojrzałe i mają zbyt łatwo przepuszczalną ścianę. Upośledzona w wyniku niedoboru genu kindlyny angiogeneza prowadzi do tworzenia mniejszych guzów nowotworowych z dużą skłonnością do nekrozy. Rezultaty pracy wskazują na kluczową rolę kindlyny-2 w angiogenezie, co daje nadzieję na skuteczność celowanej terapii antyangiogennej skierowanej przeciw kindlynie-2.

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 23.07.2024; 21:26,28

Dr Neil Shah omówił dotychczasowe rezultaty badania DASISION, porównującego dazatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji, z lekiem I generacji – imatynibem – u pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową. Po średnio 18-miesięcznej obserwacji stwierdzono, że w ramieniu z dazatynibem w dawce 100 mg/d uzyskano wyższy odsetek całkowitych remisji cytogenetycznych (CCyR) i większej odpowiedzi molekularnej (MMR) niż w ramieniu z imatynibem w dawce 400 mg/d. Następnie dr Timothy P. Hughes przedstawił wyniki badania ENEST, w którym w 1. linii leczenia chorych z fazą przewlekłą CML porównano nilotynib – TKI II generacji; w pierwszym ramieniu w dawce 600 mg/d, w 2. ramieniu w dawce 800 mg/d – z imatynibem w dawce 400 mg/d. W obu ramionach z nilotynibem, w porównaniu z imatynibem stwierdzono większą częstość odpowiedzi molekularnej (MMR) oraz odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR). Ponadto w ramionach z nilotynibem stwierdzono mniejszą częstość zgonów związanych z CML oraz wyższe przeżycie całkowite. Wyniki obu tych badań potwierdzają wyższość inhibitorów 2. generacji – dazatynibu i nilotynibu – nad imatynibem w terapii 1. linii pacjentów z CML. Na zakończenie sesji dr Jorge Cortes przedstawił obiecujące wyniki badań 1. fazy nowego TKI – ponatynibu. Wstępne badania dają dużą nadzieję, że lek ten będzie ciekawą alternatywą terapeutyczną u chorych na CML opornych na imatynib, zwłaszcza w przypadku mutacji T315I.

SŁOWA KLUCZOWE: chłoniak folikularny, rituksymab, angiogeneza, kindlyna-2, przewlekła białaczka szpikowa, nilotynib, dazatynib

ABSTRACT

The ASH meeting gives the hematology community the opportunity to hear about the latest scientific and educational advances in the field of hematology. During Sunday's plenary presentation, Dr. Kirit M. Ardeshna challenges the watchful-waiting approach for those patients with asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma. Subjects were randomly assigned to one of three arms: Arm A: watchful waiting, Arm B: rituximab 375mg/m^2 weekly for 4 weeks, Arm C: rituximab 375 mg/m^2 weekly for 4 weeks followed by rituximab maintenance every 2 months for 2 years. At three years, the percentage of patients not having started new treatment was 48 percent in the watchful-waiting arm, 80 percent in the rituximab-induction arm, and 91 percent in the rituximab-maintenance arm. Furthermore, there was a highly significant difference in progression-free survival between all three arms. Currently, there is no difference in overall survival between the three arms with 95 percent of all patients remaining alive. During the same plenary presentation, Dr. Elzbieta Pluskota discussed the role of the integrin co-activator kindlin-2 in angiogenesis and blood vessel integrity. The group utilized a mouse model in which the gene dosage of kindlin-2 was cut in half. They found that prostatic tumors implanted into these mice had shorter and thinner blood vessels and reduced vascular area. The blood vessels that did form were immature and leaky. This blunted angiogenic response led to significantly smaller, more necrotic tumors. The results of these studies identify kindlin-2 as a key mediator of tumor angiogenesis and suggest that targeting of this molecule might be a viable therapeutic strategy.

Dr. Neil Shah discussed interim results of "Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed CML in the DASISION Trial". After a minimum of 12 months (mos) of follow-up, dasatinib 100 mg once daily demonstrated significantly higher and faster rates of complete cytogenetic response (CCyR) and major molecular response (MMR) compared to imatinib 400 mg once daily. Continuing on this theme, Dr Timothy P. Hughes reported ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. With longer follow-up, nilotinib was associated with a significantly lower rate of progression to AP/BC on treatment and lower rates of suboptimal response or treatment failure vs imatinib. Nilotinib resulted in fewer CML-related deaths and a higher OS rate vs imatinib. Nilotinib induced superior rates of MMR, CMR, and CCyR vs imatinib in patients with newly diagnosed CML-CP. These results support the potential use of dasatinib and nilotinib as initial treatment for pts with newly diagnosed CML-CP.

Finally, Dr. Jorge Cortes presented early results from a randomized trial of oral ponatinib in patients with refractory Chronic Myelogenous Leukemia and other hematologic malignancies. Despite progress in CML therapy, patients who fail 2 or more tyrosine kinase inhibitors, or patients with T315I mutation, have no available treatment options. Ponatinib, an oral multiple TKI, is a potent pan-BCR--ABL inhibitor with activity against all tested imatinib-resistant mutants, including T315I.

KEY WORDS: follicular lymphoma, rituximab, angiogenesis, kindlin-2, chronic myelogenous leukemia, nilotinib, dasatinib

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 23.07.2024; 21:26,28

Od ponad 50 lat Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (American Society of Hematology, ASH) działa na polu medycyny, nadając kształt amerykańskiej, a także w dużej mierze światowej hematologii. Towarzystwo liczy według ostatnich dostępnych danych 15 705 członków, co daje mu pierwsze miejsce wśród największych światowych organizacji tego typu, skupiających profesjonalistów zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorób krwi. Nic dziwnego zatem, że kolejny, 52. doroczny kongres ASH, który odbył się w dniach od 4 do 7 grudnia ub. roku w Orlando, zgromadził ponad 30 000 uczestników ze wszystkich stron świata. Na początku grudnia ub.r. Orlando przyciągnęło odwiedzających głównie za sprawą kongresu, ale przez cały rok oferuje wiele atrakcji o bez wątpienia światowej renomie. Któż nie słyszał o „Walt Disney World" z czterema parkami tematycznymi: królestwem magii, królestwem zwierząt, parkami poświęconymi kulturze świata i technologicznym innowacjom. Kolejna atrakcja to studio wytwórni filmowej Universal z wyspami przygód (Islands of Adventure) i czarodziejskim światem Harry'ego Pottera. Także „Sea World Orlando" czy pobliskie Centrum Kosmiczne NASA im. J.F. Kennedy'ego to miejsca obecne w świadomości ludzi na całym świecie. Na zmęczonych czekają liczne hotele, położone w naprawdę malowniczym otoczeniu, w nietypowym, jak na amerykańskie miasta, krajobrazie parków i zadbanych ogrodów. Osoby pragnące wrażeń mogą wybrać się jeszcze na wieczorną eskapadę do największego (jak to w Ameryce) na świecie „Hard Rock Cafe". Stan Floryda kojarzy się ze słońcem i ciepłem, ale tym razem grudzień okazał się okresem chłodnym, z temperaturą nad ranem często bliską 0°C. Nie przeszkodziło to jednak w dotarciu na obrady i wysłuchaniu najbardziej aktualnych doniesień naukowych.

Jak zawsze niełatwym zadaniem jest wybranie takich informacji, które po latach okażą się najbardziej znaczące. Warto tu przypomnieć, że od 2008 roku w materiałach zjazdowych kongresów ASH ikoną ze stetoskopem oznaczone są abstrakty przydatne w codziennej praktyce (*clinically relevant abstracts*). W tym roku ponad 400 recenzentów uczestniczących w ocenie zgłoszonych prac wybrało do tej kategorii ponad 500 abstraktów. Zatem poniższe propozycje to zapewne jedna z wielu możliwych opcji.

TO WAIT OR NOT TO WAIT?

Oto pytanie, które w dyskusji na temat leczenia pacjentów z chłoniakami grudkowymi (FL) postawił dr Erin Gourley Reid. Zalecenie oczekiwania w chwili, kiedy powiadamiamy chorego, że rozpoznanie brzmi nowotwór złośliwy układu chłonnego, musi rodzić problemy w adaptacji pacjenta do takiej sytuacji. Równocześnie wymaga to od lekarza nie tylko stosownych „zasobów" wiedzy, lecz także dużych umiejętności w kwestii „sposobu" przekazania pacjentowi pełnej informacji.

Praca przedstawiona na sesji plenarnej ASH w niedzielę 5 grudnia przez dra Kirit M. Ardeshnę dotyczyła badania porównującego podanie rituksymabu ze strategią „czekaj i patrz" u pacjentów w zaawansowanym stadium bezobjawowego chłoniaka grudkowego [1]. W tym prospektywnym badaniu 462 pacjentów (średni wiek 60 lat, międzynarodowy indeks prognostyczny dla FL – FLIPI score: 0=9% pacjentów, 1=26%, 2=41%, 3=22%, 4=2%) zostało zrandomizowanych do 3 ramion: ramię A – tylko obserwacja (*watchful waiting*), ramię B – rituksymab 375 mg/m^2 co tydzień, przez 4 tygodnie, ramię C – rituksymab 375 mg/m^2 jak w ramieniu B, a następnie podtrzymująco co 2 miesiące przez 2 lata (3–25 miesięcy).

Badanie 5-letnie w 2007 roku zostało zmodyfikowane poprzez zamknięcie ramienia B wobec pojawienia się doniesień o skuteczności terapii podtrzymującej rituksymabem. Przeprowadzona w marcu 2010 roku analiza badanej grupy wykazała, że w ramieniu obserwowanym średni czas, jaki upływa od diagnozy do rozpoczęcia terapii, wyniósł 33 miesiące, koreluje to z wcześniejszymi doniesieniami. W obu ramionach, w których podawano rituksymab w 48. miesiącu obserwacji, nie osiągnięto jeszcze mediany. W ramieniu A odsetek pacjentów jeszcze nieleczonych po trzech latach wyniósł 48%, podczas gdy w ramieniu B – 80%, a w ramieniu C – 91%. Ponadto stwierdzono wysoce znamienną różnicę w czasie wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) między oboma ramionami z rituksymabem a ramieniem A ($p < 0{,}001$).

Spośród 45 stwierdzonych poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, *serious adverse events*) 31 wystąpiło w obu ramionach z rituksymabem. Ostatecznie 14 z nich zostało zakwalifikowanych jako związane lub być może związane z lekiem. Były to infekcje (6), reakcje alergiczne (5) i trzy przypadki neutropenii. Dotychczas nie stwierdzono różnicy w całkowitym przeżyciu (OS, *overall survival*) między trzema ramionami, dla całej grupy wyniosło ono 98%. Wyniki analizy potwierdzają, że rituksymab znacząco opóźnia konieczność rozpoczęcia nowej terapii u chorych z FL. W konkluzji dr Ardeshna stwierdził, że trudno jeszcze o ostateczną rekomendację, czas teraz na analizę jakości życia pacjentów (QoL). Jeśli nie pokaże ona pogorszenia w ramieniu z rituksymabem, jest szansa na zaproponowanie pacjentom i ich lekarzom opcji terapeutycznej, która być może zmieni perspektywę niepewnego oczekiwania na to, co nastąpi (*watch and worry*). W badaniu tym jako jeden spośród 11 ośrodków uczestniczyła Klinika Nowotworów Układu Chłonnego CO w Warszawie, kierowana przez prof. J. Walewskiego. Nie była to pierwsza próba znalezienia alternatywy dla opcji oczekiwania na progresję choroby u pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Wcześniejsze, opublikowane już badania oceniały m.in. skuteczność chlorambucylu [2], inter-

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 23.07.2024; 21:26,28

feronu alfa i prednimustyny [3], czy też proponowały agresywne leczenie – chemioterapia plus radioterapia [4]. Rituksymab ma udowodnioną skuteczność jako lek stosowany do podtrzymania remisji po chemioterapii 1. linii chłoniaka grudkowego – uzyskiwano nie tylko wydłużenie PFS, ale także OS [5, 6]. Stąd uzasadniona była próba sprawdzenia, czy będzie on skuteczny także jako pojedynczy lek podany w celu opóźnienia progresji choroby u pacjentów jeszcze nieleczonych. Być może późniejsza obserwacja tej grupy pacjentów pozwoli wyciągnąć dalej idące wnioski.

KINDLYNA-2 ROZNIECA OGIEŃ ANGIOGENEZY

Podczas tej samej niedzielnej sesji plenarnej dr Elżbieta Pluskota przedstawiła przygotowaną wraz ze współpracownikami z Cleveland Clinic Foundation pracę eksperymentalną dotyczącą angiogenezy zatytułowaną „Koaktywator integryn – kindlyna-2 odgrywa kluczową rolę w angiogenezie i budowie naczyń" [7]. Białko, które znalazło się w centrum zainteresowania badaczy z Cleveland, jest szeroko rozpowszechnionym składnikiem macierzy pozakomórkowej, białkiem aktywującym integryny, czynnikiem istotnym dla zdolności adhezji i migracji komórek śródbłonka naczyń. Integryny to duża rodzina glikoproteidów, zaliczanych do białek adhezyjnych zaangażowanych w migrację, angiogenezę i adhezję. Badania nad angiogenezą w nowotworach rozpoczęły się od pionierskiej pracy dr. Judah Folkmana zatytułowanej „Angiogeneza nowotworów; implikacje terapeutyczne" (*Tumor angiogenesis; therapeutic implications*), zamieszczonej w 1971 roku w „New England Journal of Medicine". Już wtedy ten wybitny badacz angiogenezy wskazywał na silną zależność wzrostu nowotworu od powstania nowej sieci naczyń, a ponadto sugerował możliwość oddziaływania na nowotwór poprzez hamowanie procesu angiogenezy. Zespół dr Pluskoty godnie kontynuuje to dzieło. Badacze w swoim eksperymencie wykorzystali model myszy pozbawionych jednego genu dla kindlyny-2 (całkowite jego usunięcie jest letalne dla myszy). Stwierdzili oni, że guz formowany przez komórki raka prostaty implantowane takim myszom miał krótkie i cienkie naczynia, pozbawione pericytów i komórek mięśni gładkich, składające się z cienkiej błony podstawnej. W efekcie były one niedojrzałe, ze zbyt łatwo przepuszczalną ścianą, a sam guz nowotworowy był mniejszy i wykazywał dużą tendencję do nekrozy w porównaniu z takim samym guzem u myszy z typem dzikim genu. Komórki śródbłonka u tych myszy miały zredukowaną aktywność β-3 integryny oraz nie reagowały na stymulację naczyniowo-śródbłonkowymi czynnikami wzrostu (VEGF), co wydaje się stanowić patomechanizm obserwowanych zaburzeń. Wyniki tych badań wskazują na kindlynę-2 jako kluczowy mediator angiogenezy nowotworowej. Białko to wydaje się obiecującym celem terapii antyangiogennej w leczeniu nowotworów. Amerykanie to naród praktyczny, na zakończenie wielu sesji słuchacze pytają autorów prac o „take-home message", czyli, w wolnym tłumaczeniu, „zdanie do zapamiętania", które powinno się wynieść ze spotkania. W przypadku pracy o kindlynie-2 formuła takiej informacji narzuca się sama dzięki grze słów, bowiem w języku angielskim kindle oznacza „rozniecać, rozpalać". Stąd też zdanie, które znalazło się w śródtytule – Angiogenesis is kindled by kindlin-2, a novel integrin activator.

Na tegorocznym kongresie ASH nie było więcej doniesień o kindlynie-2, ale jest to szeroko badane i bardzo interesujące białko. Pod koniec 2010 r. w grudniowym numerze czasopisma „Cancer Letters" ukazała się praca, w której autorzy z Karolinska Institutet ze Szwecji udowodnili rolę nadmiernej ekspresji kindlyny-2 w wywoływaniu oporności komórek nowotworowych na cytostatyki [8]. W tych komórkach raka prostaty, w których nie stwierdzono wysokiej ekspresji kindlyny-2, podanie cisplatyny wywoływało apoptozę. Natomiast nie obserwowano apoptozy po cisplatynie w linii komórek raka prostaty z wysoką ekspresją kindlyny-2. To dowód na to, że kindlyna-2 odgrywa kluczową rolę nie tylko w angiogenezie nowotworowej, ale jest odpowiedzialna także za oporność na chemioterapię. Bez wątpienia jest to kolejny powód, żeby nadal badać właściwości tego białka oraz poszukiwać leku, który będzie hamował aktywność kindlyny-2 w komórkach nowotworowych.

DRUGA GENERACJA TKI W 1. LINII LECZENIA CML

Bardzo oczekiwaną sesją na tym kongresie była poniedziałkowa sesja poranna dotycząca nowych strategii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Znalazło się na niej kilka doniesień mówiących o leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML), spośród nich najistotniejsze były dwa, omawiające wyniki badań DASISION i ENEST. Oba te badania dotyczą terapii 1. linii, porównują imatynib z lekami drugiej generacji inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *thyrosin kinase inhibitors*), odpowiednio z dazatynibem i nilotynibem, stosowanymi dotychczas w CML jako leki 2. rzutu w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Dr Neil Shah omówił wyniki wieloośrodkowego badania DASISION, oceniającego skuteczność dazatynibu w terapii 1. linii fazy przewlekłej CML w porównaniu z imatynibem [9]. W badaniu tym 519 pacjentów zostało zrandomizowanych do dwóch ramion: ramienia z dazatynibem stosowanym w dawce 100 mg/d oraz drugiego ramienia, z imatynibem w dawce 400 mg/d. Po 18 miesiącach obserwacji częstość całkowitej remisji cytogenetycznej (CCyR) była znamiennie wyższa w ramieniu z dazatynibem niż

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 23.07.2024; 21:26,28

w ramieniu z imatynibem (78% v. 70%; p=0,0366). Częstość większej odpowiedzi molekularnej (MMR) była również znamiennie wyższa w ramieniu z dazatynibem w porównaniu z imatynibem (57% v. 41%; p=0,0002). Częstość MMR w ramieniu z dazatynibem u chorych z niskim, pośrednim i wysokim ryzykiem wyniosła odpowiednio 63%, 56% i 51%, a w ramieniu z imatynibem odpowiednio 48%, 40% i 30%. Liczba pacjentów bez progresji w 18. miesiącu obserwacji wyniosła dla dazatynibu 94,9%, dla imatynibu 93,7%. 6 pacjentów (2,3%) leczonych dazatynibem i 11 (4,3%) leczonych imatynibem przerwało leczenie z powodu niepowodzenia ocenianego wg kryteriów European Leukemia Net z 2006 roku. 6 pacjentów (2,3%) z dazatynibem i 9 (3,5%) z imatynibem miało akcelerację lub kryzę blastyczną. Odstawienie leku z powodu nietolerancji nie było częste: dla dazatynibu 6%, dla imatynibu 4%. Do najczęstszych objawów ubocznych w obu ramionach należało: zatrzymanie płynów (odpowiednio dazatynib v. imatynib – 23% v. 43%), biegunka (18% v. 19%), nudności (9% v. 21%), wymioty (5% v. 10%), bóle mięśni (6% v. 12%), wysięk opłucnowy był obserwowany tylko w grupie dazatynibu (12% v. 0%), pozostawał bez wpływu na skuteczność leczenia, stopień 3./4. cytopenii odpowiednio w grupach dazatynib v. imatynib wyniósł dla anemii 11% v. 7%, neutropenia (22% v. 20%), małopłytkowość (19% v. 10%). Cytopenia była przyczyną odstawienia leku u 6 pacjentów w ramieniu dazatynibu (2,3%) i 3 w ramieniu imatynibu (1,2%). We wnioskach autorzy stwierdzają, że dazatynib w porównaniu z imatynibem wykazuje większą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w leczeniu 1. linii pacjentów z CML.

Wyniki badania ENEST porównującego skuteczność nilotynibu i imatynibu w 1. linii leczenia CML przedstawił na tej samej sesji dr Timothy P. Hughes [10]. Do badania zrandomizowano 846 pacjentów w fazie przewlekłej CML, do trzech ramion: nilotynib 600 mg/d (n=282), nilotynib 800 mg/d (n=281) oraz imatynib 400 mg/d (n=283). Po 18 miesiącach obserwacji częstość MMR, w porównaniu z imatynibem (40%), była znamiennie większa w ramieniu nilotynibu 600 mg/d (66%; p <0,0001) i nilotynibu 800 mg/d (62%; p <0,0001). Częstość CCyR była znamiennie wyższa dla ramienia z nilotynibem 600 mg/d (85%; p <0,001) oraz nilotynibem 800 mg/d (82%; p=0,017) w porównaniu z imatynibem (74%). Ocena skuteczności leczenia wg kryteriów European Leukemia Net (ELN) z 2009 r. pod kątem liczby chorych z odpowiedzią suboptymalną lub niepowodzeniem potwierdziła wyższą skuteczność nilotynibu. W grupie nilotynibu 600 mg/d odpowiedź suboptymalna lub niepowodzenie wystąpiło odpowiednio u 2% i 3% badanych, w grupie nilotynibu 800 mg/d 2% i 2% podczas gdy w grupie imatynibu u 11% i 8% pacjentów.

Częstość progresji do fazy akceleracji/kryzy blastycznej (AP/BC) podczas leczenia była znamiennie mniejsza w grupie nilotynibu 600 mg/d (0,7%; p=0,006) i nilotynibu 800 mg/d (0,4%; p=0,003) w porównaniu z imatynibem (4,2%). Liczba zgonów zależnych od CML była niższa w grupie nilotynibu 600 mg/d (n=2) i 800 mg/d (n=1) w porównaniu z imatynibem (n=8). Oba leki były dobrze tolerowane, częstość odstawienia z powodu objawów ubocznych lub odchyleń w badaniach laboratoryjnych w grupie nilotynibu 600 mg/d wyniosła 7%, w grupie nilotynibu 800 mg/d – 12%, a imatynibu – 9%.

W konkluzji autorzy potwierdzają większą skuteczność i lepszą tolerancję nilotynibu w obu dawkach w porównaniu z imatynibem u pacjentów z CML w 1. linii leczenia fazy przewlekłej.

Nie ma badań, które bezpośrednio porównywałyby oba inhibitory 2. generacji, czyli dazatynib i nilotynib. Pozostaje więc analiza pośrednia wyników oraz – co istotniejsze – oczekiwanie na takie zmiany w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, które po uwzględnieniu wniosków z powyższych badań pozwolą na stosowanie 2. generacji inhibitorów kinazy tyrozynowej w pierwszej linii leczenia CML. Bowiem wcześniejsze badania udowodniły, że dla zmniejszenia częstości progresji do fazy blastycznej CML istotna jest nie tylko skuteczność osiągana po wielu miesiącach terapii, ale także szybkość jej uzyskania. Trzecim, równie interesującym, doniesieniem tej sesji była praca przedstawiona przez Jorge Cortesa, dotyczyła ona nowego inhibitora kinazy tyrozynowej, ponatynibu, zastosowanego u chorych z oporną postacią CML oraz innymi schorzeniami [11]. Badanie miało ustalić bezpieczeństwo stosowania leku, jego optymalną dawkę oraz wstępnie ocenić skuteczność leczenia. Zakwalifikowano do niego 67 pacjentów, średni czas leczenia to 5,2 roku, 57 pacjentów z CML, 3 z Ph+ ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), 3 – z ostrą białaczką szpikową (AML). 38% pacjentów z CML wykazywało obecność mutacji T315I, a 12% mutacji F317L. Najczęściej stwierdzane działanie uboczne, trombocytopenia, wystąpiło u 24% pacjentów. Inne to: bóle głowy (14%), bóle stawów (13%), anemia (11%), zapalenie trzustki (10%). Spośród 32 pacjentów w fazie przewlekłej CML 30 (94%) osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR), 20 (czyli 63%) miało większą odpowiedź cytogenetyczną MCyR, a 12 całkowitą CCyR. Wśród 20 pacjentów w fazie przewlekłej, którzy uzyskali odpowiedź cytogenetyczną, 18 pozostawało w leczeniu bez progresji. Z 11 pacjentów z mutacją T315I wszystkich 11 (100%) uzyskało CHR, 9 (82%) miało MCyR, a 8 CCyR. Lek był także aktywny w blisko 30% wśród chorych z kryzą blastyczną CML i ostrymi białaczkami. W konkluzji autorzy stwierdzają, że ponatynib ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i dużą skuteczność w tej trudnej populacji pacjentów. Rekomendowana dawka to 45 mg/d.

Kongres w Orlando zakończył się 7 grudnia, ale aktywność Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego oczywiście się

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 23.07.2024; 21:26,28

nie kończy. Teraz najciekawsze doniesienia z 52. Kongresu zaczynają swoją wędrówkę po świecie. W cyklu ASH Highlights odbędą się posiedzenia w kilku miastach Stanów Zjednoczonych, a także po jednym w Ameryce Południowej (Montevideo, Urugwaj) i w stolicy Chin – Pekinie. I tak aż do kolejnego, 53. Kongresu w grudniu 2011 roku w San Diego.

Piśmiennictwo

1. Ardeshna K.M. , Smith P., Qian W. et al.: An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. ASH 2010: abstract 6.
2. Ardeshna K.M., Smith P., Norton A., Hancock B.W., Hoskin P.J., MacLennan K.A. et al.: Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 516-522.
3. Brice P., Bastion Y., Lepage E., Brousse N., Haïoun C., Moreau P. et al.: Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the groupe d'etude des lymphomes folliculaires. Groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 1110-1117.
4. Young R.C., Longo D.L., Glatstein E., Ihde D.C., Jaffe E.S., DeVita V.T. Jr.: The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Semin. Hematol. 1988; 25: 11-16.
5. van Oers M.H., Klasa R., Marcus R.E., Wolf M., Kimby E., Gascoyne R.D. et al.: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006; 108: 3295-3301.
6. Hochster H.S., Weller E., Ryan T., Habermann T.M., Gascoyne R., Frankel R. et al.: Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). J. Clin. Oncol. 2004; 22: 6502 (abstract).
7. Pluskota E., Dowling J.J., Gordon N. et al.: The Integrin Co-Activator Kindlin-2 Plays a Critical Role In Angiogenesis and Blood Vessel Integrity. ASH 2010; abstract 4.
8. Gong X., An Z., Wang Y., Guan L. et al.: Kindlin-2 controls sensitivity of prostate cancer cells to cisplatin-induced cell death. Cancer Lett. 2010 Dec 18; 299(1): 54-62.
9. Shah N., Kantarjian H.M., Hochhaus A. et al.: Dasatinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) In the DASISION Trial: 18-Month Follow-up. ASH 2010; abstract 206.
10. Hughes T.P., Hochhaus A., Saglio G. et al.: ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). ASH 2010; abstract 207.
11. Cortes J., Talpaz M., Bixby D. et al.: A Phase 1 Trial of Oral Ponatinib (AP24534) In Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and Clinical Response Findings. ASH 2010; abstract 2010.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Dariusz Woszczyk
Oddział Hematologii
Szpital Wojewódzki w Opolu
ul. Kośnego 53, 45-372 Opole
tel.: (77) 443-35-95
e-mail: dariuszwoszczyk@tlen.pl

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 23.07.2024; 21:26,28