

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



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/m² weekly for 4 weeks, Arm C: rituximab 375 mg/m² 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

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. Ardesna 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/m² co tydzień przez 4 tyg., C – jak w ramieniu B, a potem rituksymab podtrzymująco 375 mg/m² 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 znamienne dłuższy w ramionach z rituksymabem. Między ramionami nie zaobserwowano jednak różnicy w całkowitym przeżyciu.

Dr Elżbieta Pluskota wskazała na znaczenie koaktywatora integryny – kindliny-2 w procesie angiogenezy. Badacze użyli w swojej pracy szczepu myszy pozbawionych jednego genu dla kindliny-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 kindliny angiogeneza prowadzi do tworzenia mniejszych guzów nowotworowych z dużą skłonnością do nekrozy. Rezultaty pracy wskazują na kluczową rolę kindliny-2 w angiogenezie, co daje nadzieję na skuteczność celowanej terapii antyangiogennej skierowanej przeciw kindlinie-2.

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 nilotinib – 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 nilotinibem, w porównaniu z imatynibem stwierdzono większą częstość odpowiedzi molekularnej (MMR) oraz odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR). Ponadto w ramionach z nilotinibem stwierdzono mniejszą częstość zgonów związanych z CML oraz wyższe przeżycie całkowite. Wyniki obu tych badań potwierdzają wyższość inhibitorów 2. generacji – dazatynibu i nilotinibu – nad imatynibem w terapii 1. linii pacjentów z CML. Na zakończenie sesji dr Jorge Cortes przedstawił obiecujące wyniki badań 1. fazy nowego TKI – ponatinibu. 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 foliukularny, rituksymab, angiogeneza, kindlina-2, przewlekła białaczka szpikowa, nilotinib, dazatynib