

Nilotinib dopo recidiva citogenetica a 12 mesi in paziente in fase cronica con precedente risposta sub-ottimale a imatinib

Caso clinico

Massimo Breccia¹

Abstract

We report a case of patient with chronic myeloid leukemia who started imatinib at standard dose and obtained a sub-optimal response at 6 months. Considering the patient as a possible "late responder", we decided not to change the imatinib dose, but, at 12 months, we did not achieve a complete cytogenetic response. At that time, we decided to switch to a second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), nilotinib 800 mg/day, obtaining soon a major molecular response. Recently, the retrospective application of European LeukemiaNet guidelines in large cohorts of patients suggested that patients whose response to imatinib is sub-optimal at 6 months showed significantly worse survival. Therefore we can hypothesize that this kind of patients could be eligible for an early switch to second-generation TKI.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib, sub-optimal response

Treatment with nilotinib after cytogenetic relapse at 12 months in a patient in chronic phase with sub-optimal response to imatinib
CMI 2010; 4(Suppl. 5): 9-13

CASO CLINICO

Il caso clinico riguarda un paziente di sesso maschile, di 44 anni, con un fratello di 43 anni non immunocompatibile. Il paziente svolge un'attività di libero professionista ed è uno sportivo.

Dall'anamnesi emerge che è nato a termine da parto eutocico, è stato allattato naturalmente, e ha avuto uno sviluppo psicofisico normale. Ha svolto regolare servizio di leva. Fuma circa 10 sigarette al giorno e nega allergie a farmaci e alimenti. Diuresi fisiologica, alimentazione varia. I genitori sono viventi e in buona salute. Riferisce le comuni malattie esantematiche dell'infanzia. Ha subito un intervento di artroscopia a 18 anni in seguito a un incidente automobilistico.

Nel mese di gennaio 2008, per la comparsa di sudorazione notturna e lieve calo ponderale, il medico curante consiglia di eseguire un emocromo di controllo, che evidenzia:

- Hb = 13,7 g/dl;
- GR = 4.340.000/mm³;
- GB = 250.000/mm³;
- piastrine = 822.000/mm³.

Giunge quindi presso il nostro centro, dove viene confermata la leucocitosi (GB =

Perché descriviamo questo caso?

Perché ci può aiutare a capire come l'applicazione dei criteri ELN (European LeukemiaNet) evidenzia alcune categorie di pazienti, come quelli in risposta sub-ottimale a 6 mesi di terapia con imatinib, con caratteristiche prognostiche estremamente negative e outcome simile ai pazienti considerati in fallimento terapeutico. Un cambio di inibitore in tempi precoci è ipotizzabile per questo sottogruppo di pazienti

¹ Azienda Policlinico Umberto I, Università Sapienza Roma

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Dott. Massimo Breccia
breccia@bce.uniroma1.it

274.000/mm³), con presenza di forme immature nell'esame morfologico del sangue venoso periferico. L'esame obiettivo evidenzia una modesta splenomegalia (13 cm).

L'esame morfologico del midollo dimostra un'iperplasia granuloblastica senza elementi indifferenziati, compatibile con una fase cronica di sindrome mieloproliferativa. L'esame citogenetico in tecnica convenzionale evidenzia 20 metafasi valutabili tutte con la presenza del cromosoma Philadelphia, senza evidenza di alterazioni aggiuntive. L'esame FISH su nuclei in interfase dimostra la presenza di una t(9;22) con riarrangiamento BCR-ABL su 300/350 nuclei esaminati, senza evidenza di delezione del cromosoma 9. L'esame molecolare determina il tipo di trascritto come b3a2 e l'esame quantitativo, una ratio BCR-ABL/ABL di 34%.

Trattamento

Dopo un breve periodo iniziale di citori-duzione con idrossiurea, il paziente inizia la terapia con imatinib al dosaggio standard di 400 mg/die e, in seconda settimana di trattamento, ottiene la risposta ematologica completa. I principali eventi avversi nelle prime settimane di trattamento sono stati l'insorgenza di crampi muscolari e il peggioramento, dopo la quinta settimana di trattamento, di una dermatite atopica già presente alla diagnosi, che ha richiesto l'uso di creme locali cortisoniche.

Valutazione della risposta

Al terzo mese di terapia, il paziente persiste in risposta ematologica completa e l'esame citogenetico in tecnica convenzionale evidenzia la persistenza del cromosoma Philadelphia su 20 delle 25 metafasi osservate (risposta ottimale secondo i criteri della *European LeukemiaNet*, ELN). Al sesto mese, sempre in tecnica citogenetica convenzionale, si evidenzia una risposta citogenetica meno che parziale (metafasi Philadelphia+45%, risposta sub-ottimale secondo ELN). L'analisi molecolare in RQ-PCR mostra una ratio di 12,4%, in decremento rispetto alla valutazione *baseline*. Considerando il paziente un rispondente sub-ottimale secondo le linee guida ELN 2009 per l'assenza di una risposta citogenetica parziale, si decide di sottoporlo a uno screening mutazionale, risultato negativo, e all'analisi della concentrazione plasmatica di imatinib su due test consecutivi che risultano rispettivamente di 1.040 ng/ml e di 1.200 ng/ml. Considerando

il paziente come un possibile *late-responder*, in assenza di evidenze di resistenza e mancata aderenza, si decide di continuare con lo stesso dosaggio di imatinib. Al 12° mese di trattamento, persiste la risposta ematologica completa: l'esame citogenetico in tecnica convenzionale dimostra la persistenza del cromosoma Philadelphia nel 70% delle metafasi osservate e l'analisi molecolare, una ratio BCR-ABL/ABL in incremento del 21%. Un'analisi mutazionale ripetuta in questo momento risulta di nuovo negativa. L'esame del BLT è nuovamente superiore a 1.000 ng/ml. Considerando il paziente in *failure* per il mancato ottenimento di una risposta citogenetica parziale a 12 mesi, si decide di passare a inibitore di seconda generazione.

Dopo l'inizio di nilotinib al dosaggio standard di 400 mg due volte al giorno, il paziente ha mantenuto la risposta ematologica completa. Non ha avuto altre tossicità ematologiche e non-ematologiche.

Dopo tre mesi di trattamento, un controllo dell'esame citogenetico ha evidenziato una risposta citogenetica maggiore con esame molecolare quantitativo del 2%. Al 6° mese di trattamento, in assenza di tossicità, il paziente ha ottenuto una risposta citogenetica completa e una risposta molecolare maggiore (ratio BCR-ABL/ABL 0,1%, secondo IS).

Domande da porsi

- *Si sarebbe potuto evitare il tentativo terapeutico con dose escalation?*
- *Qual è l'outcome dei pazienti in risposta sub-ottimale?*

DISCUSSIONE

Nel caso illustrato, la risposta citogenetica a 6 mesi evidenziava un criterio di risposta sub-ottimale (Tabella I). L'incidenza di risposta sub-ottimale, secondo le definizioni delle *European Leukemia Net guidelines* del 2006 [1], è valutabile intorno al 20%. Non ci sono studi prospettici che focalizzano l'attenzione sulla possibile evoluzione di tali risposte.

Marin e colleghi [2] hanno dimostrato come, applicando i criteri di ELN, vi sia una sovrapposizione in termini prognostici nelle definizioni di risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi con i criteri di fallimento. È ancora

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta sub-ottimale	Fallimento	Warning
Baseline	NA	NA	NA	Alto rischio CCA/Ph+ (era anche del9q+ e ACA in cellule Ph+)
3 mesi	CHR e almeno mCyR (Ph+ ≤ 65%)	No CyR (Ph+ > 95%) (era < CHR)	< CHR (era no HR)	NA
6 mesi	Almeno PCyR (Ph+ ≤ 35%)	< PCyR (Ph+ > 35%)	No CyR (Ph+ > 95%) (era anche < CHR)	NA
12 mesi	CCyR	PCyR (Ph+ 1-35%)	< PCyR (Ph+ > 35%)	< MMolR
18 mesi	MMolR	< MMolR	< CCyR	NA
Qualsiasi momento durante la terapia	MMolR stabile o in via di miglioramento	Perdita di MMolR Mutazioni (era anche ACA in cellule Ph+)	Perdita di CHR/CCyR Mutazioni CCA in cellule Ph+	Un aumento nei livelli di trascritto CCA in cellule Ph-

aperta la discussione su come trattare questi pazienti: la prima scelta terapeutica suggerita è la *dose escalation* con l'ottimizzazione della dose. A favore dell'ottimizzazione della terapia è il dosaggio della concentrazione plasmatica di imatinib: nel nostro caso, due test consecutivi di *blood level testing* hanno provato una concentrazione di imatinib superiore a 1.000 ng/ml, quindi non tale da considerare in prima ipotesi una mancata aderenza o tentare un aumento di dosaggio. L'assenza di dati prospettici impedisce attualmente di prendere una decisione in merito al possibile tentativo di aumentare il dosaggio di imatinib, anche quando il BLT sia > 1.000 ng/ml. Recentemente Cortes e colleghi [3] hanno suggerito una possibile ottimizzazione della dose anche per i pazienti con concentrazione plasmatica superiore ai 1.000 ng/ml in assenza di tossicità.

Due recenti pubblicazioni hanno analizzato l'outcome dei pazienti con inadeguata risposta a imatinib: Quintas-Cardama e colleghi [4] hanno osservato come, benché alcuni pazienti possano migliorare la risposta continuando imatinib, i pazienti che non raggiungono la risposta citogenetica completa (RCC) hanno sì la possibilità di migliorare tale risposta, ma anche il rischio di progredire. In 258 pazienti, la probabilità di raggiungere la RCC decresce mentre aumenta il rischio di progressione a ogni singolo *time point* (3, 6 e 12 mesi). Il monitoraggio molecolare può essere dirimente in queste situazioni: i pazienti con un ratio BCR-ABL/ABL > 1-10% dopo 3 mesi hanno il 92% di probabilità di raggiungere la

RCC continuando la terapia, simile al 98% dei pazienti con ratio < 1%, ma il rischio di progressione è 11%, simile ai pazienti con ratio > 10% (14%). Questi risultati indicano come i pazienti che non hanno raggiunto la RCC a 12 mesi presentino un rischio elevato di progressione e siano i probabili candidati a un cambiamento di inibitore.

Il gruppo del dottor Alvarado ha recentemente pubblicato il possibile significato dell'applicazione dei criteri di risposta sub-ottimale in 281 pazienti, trattati con dosaggio standard o con le alte dosi (800 mg) [5]: l'incidenza di risposta sub-ottimale a 6, 12 e 18 mesi è rispettivamente del 4%, 8% e del 40% e non è influenzata dal rischio Sokal. I pazienti con risposta sub-ottimale a 6 mesi hanno una bassa probabilità di raggiungere la RCC se confrontati con quelli in risposta ottimale (30% vs 97%) e l'*Event Free Survival* (EFS) e il *Transformation Free Survival* (TFS) sono simili a quelle dei pazienti considerati in fallimento allo stesso *time point*. La risposta sub-ottimale a 12 mesi identifica un gruppo di pazienti con una TFS simile ai pazienti con risposta ottimale ma con una peggiore EFS. Coloro che mostrano una risposta sub-ottimale a 18 mesi hanno un outcome simile a quelli con risposta ottimale. Questi risultati suggeriscono che la categoria sub-ottimale è estremamente eterogenea e che, verosimilmente, i pazienti con risposta sub-ottimale a 6 mesi sono candidati a un intervento terapeutico precoce.

Nilotinib è un inibitore di seconda generazione dotato di una maggiore selettività e affinità di legame con il dominio chinasi

Tabella I

Raccomandazioni dell'European LeukemiaNet del 2009, confrontate con quelle del 2006: valutazione complessiva della risposta a imatinib in prima linea nella fase cronica iniziale. In grassetto le aggiunte ELN 2009. Modificato da [1]

ACA = Additional Chromosome Abnormalities; CCA = Clonal Chromosome Abnormalities; CCyR = risposta citogenetica completa; CHR = risposta ematologica completa; CyR = risposta citogenetica; HR = risposta ematologica; mCyR = risposta citogenetica minore; MMolR = risposta molecolare maggiore; NA = non applicabile; PCyR = risposta citogenetica parziale

di BCR-ABL: diverse esperienze *in vitro* hanno evidenziato una minore mutagenicità di tale composto in cui i legami a idrogeno tipici di imatinib sono sostituiti da interazioni lipofiliiche [6]. Il recente aggiornamento dei risultati di fase II nei pazienti trattati in fase cronica ha evidenziato il 94% di risposte ematologiche complete, nel tempo mediano di un mese, e il 59% di risposte citogenetiche maggiori di cui il 44% complete nel tempo mediano di 2,8 mesi di trattamento

[7]. La sopravvivenza complessiva stimata a 2 anni è dell'88% e il 78% dei pazienti ha mantenuto a 2 anni la risposta citogenetica raggiunta [7].

In conclusione, nel caso del nostro paziente con risposta sub-ottimale a 6 mesi e in fallimento a 12 mesi, nilotinib si è dimostrato efficace e sicuro: è possibile ipotizzare un probabile ruolo di tale inibitore come "intensificazione" precoce in pazienti con questo tipo di caratteristiche.

Le risposte alle domande emerse nel corso del caso clinico

- *Le nuove raccomandazioni dell'European LeukemiaNet del 2009 [8] indicano che la risposta sub-ottimale è una zona di transizione per natura. Le strategie terapeutiche consigliate sono la dose escalation o anche un cambiamento di terapia. Alla luce dei risultati riportati recentemente in letteratura [2,5], per alcune categorie di sub-ottimali, come ad esempio i pazienti con mancata risposta a 6 mesi, è ipotizzabile un cambiamento precoce e non la dose escalation*
- *Sia dagli articoli citati [2,5], sia dalla recente analisi a 8 anni dello studio IRIS [9], i pazienti con ritardata risposta citogenetica hanno una prognosi non favorevole. Lo studio IRIS ha fornito l'evidenza di un diverso outcome in base alla risposta citogenetica ottenuta nei diversi time point, stabilendo come a 6 mesi la risposta debba essere almeno parziale. Ad esempio un paziente che ottiene solo una risposta minore a 6 mesi ha il 35% di probabilità di raggiungere una risposta citogenetica completa a 12 mesi contro il 38% di rischio di sviluppo di una resistenza e 11% di rischio di evoluzione in crisi blastica. La recente pubblicazione del gruppo MDACC ha evidenziato come il paziente con risposta sub-ottimale abbia una Transformation Free Survival (TFS) del 60% e una Event Free Survival (EFS) del 45%, quest'ultima simile al 30% del paziente considerato in fallimento terapeutico [5]*

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic Myeloid Leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51
2. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437-44
3. Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1537-44
4. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Shan J, Borthakur G, Thomas D et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myelogenous leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315-21
5. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Borthakur G, Burger J et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009; 115: 3709-18

6. Breccia M, Alimena G. Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukemia: the strength of high selectivity on BCR/ABL. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 530-6
7. Kantarjian H, Giles F, Bhalla KN, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia Patients in Chronic Phase (CMLCP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 3238
8. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51
9. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114: 1126