

Differente risposta a imatinib e nilotinib in relazione al tempo di somministrazione

Caso clinico

Paolo Danise¹

Abstract

Here we describe a case of a young patient with chronic myeloid leukemia at low risk, according to the Sokal index. After cytoreduction with hydroxyurea, the patient started imatinib at standard dose (400 mg/day) obtaining a minor cytogenetic response (Ph+ 42.5%) after six months of treatment. Considering the low imatinib concentration evaluated with the blood level testing, we increased the dose of imatinib at 600 mg/day. After about 3 months treatment the patient presented a partial cytogenetic response (Ph+ 30%). Therefore he was considered suboptimal responder according to European LeukemiaNet (ELN) recommendations 2006. For this reason he switched to second generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib, at dose 800 mg/die. After switching to nilotinib the patient reached complete cytogenetic response and major molecular response, maintained until last molecular evaluation. This kind of patient shows a different response for imatinib and nilotinib, whereas nilotinib therapy has shown to be safe and efficacy.

Keywords: Chronic myeloid leukemia; Sub-optimal response; Imatinib; Nilotinib
Different response to imatinib and nilotinib in relationship with the time of administration CMI 2011; 5(Suppl 3): 19-23

¹ Dipartimento di Onco-Ematologia, P.O. Umberto I, Nocera Inferiore, ASL Salerno

CASO CLINICO

Un paziente di sesso maschile di 33 anni, con anamnesi patologica remota e prossima prive di patologie degne di nota, donatore abituale di sangue, viene alla nostra attenzione nel gennaio 2009 per una leucocitosi marcata (133.000 WBC/mm³), riscontrata in corso di effettuazione di esami di screening pre-donazione. Il paziente ha un'altezza di 1,88m ed un peso di 140 kg.

L'anamnesi familiare evidenzia diabete mellito insulino-dipendente nel padre. L'anamnesi fisiologica descrive un operaio in azienda di materiale plastico, non fumatore, modico bevitore occasionale di vino ai pasti.

L'esame obiettivo risulta negativo, in particolare con assenza di epatosplenomegalia (milza all'arco costale). L'ecografia addome mostra un diametro splenico di 194 mm.

L'esame emocromocitometrico evidenzia anemia (Hb 11,2 g/dl) normo microcitica (MCV 82fl), piastrine nella norma (166.000/mm³)

Perché descriviamo questo caso

Il paziente in questione ha presentato, in assenza di fattori di rischio evidenziabili, una sostanziale mancanza di risposta a imatinib, contrapposta a una risposta rapida e ottimale a nilotinib, da un punto di vista sia citogenetico sia molecolare. Il comportamento osservato lascia ipotizzare che esistano condizioni che a priori differenzino un sottogruppo di pazienti i quali, in relazione a fattori ancora da indagare, rendano necessario un approccio terapeutico con nilotinib in prima linea

Disclosure

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

Corresponding author

Dott. Paolo Danise
p.danise@libero.it

e leucocitosi (WBC 150.200/mm³). L'esame morfologico dello striscio periferico evidenzia: blasti 1%, mielociti 15%, metamielociti 14%, neutrofilo 60%, eosinofili 0%, basofili linfociti 10%.

L'esame morfologico del midollo osseo evidenzia ipercellularità con iperplasia mieloida a normale progressione maturativa, lieve ipoplasia eritroide (5%), blasti < all'1%.

L'esame citofluorimetrico del midollo osseo evidenzia 1,34% di cellule CD34+.

La citogenetica dimostra 100% di metafasi 46,XY,t(9;22)(q34;q11).

La biologia molecolare dimostra riarrangiamento bcr/abl tipo b2/a2 codificante per proteina tipo p 210.

Il paziente riceve quindi diagnosi di leucemia mieloide cronica a basso rischio Sokal (0,6).

PERCORSO TERAPEUTICO

Il paziente effettua un breve ciclo terapeutico di citoriduzione con idrossiurea (1,5 g/die per 10 giorni) e quindi inizia terapia con imatinib al dosaggio raccomandato di 400 mg/die.

Al sesto mese di terapia viene effettuata rivalutazione midollare che mostra persistenza del cromosoma Philadelphia nel 42,5% di metafasi 46,XY,t(9;22)(q34;q11) (risposta citogenetica minore), indice di una risposta sub-ottimale secondo le raccomandazioni dell'European LeukemiaNet (ELN) 2009 [1] (Tabella I). L'analisi molecolare in RQ-PCR non mostra variazioni significative del

trascritto. Tale risultato è confermato anche al nono mese di terapia.

Viene effettuato il dosaggio plasmatico di imatinib che mostra una concentrazione di 430 ng/ml, valore inferiore a quello del valore ritenuto soddisfacente di 1060 ng/ml. Certi dell'adeguata *compliance* alla assunzione del farmaco e considerando il paziente come un possibile *slow-responder*, si decide un incremento di dose di imatinib con un primo step a 600 mg/die. Dopo 60 giorni dalla *dose-escalation* viene determinato nuovamente il dosaggio plasmatico di imatinib il cui valore risulta di 2260 ng/ml.

Al 12° mese dall'inizio della terapia con imatinib si rivaluta il paziente, che mostra ancora la persistenza del cromosoma Philadelphia nel 30% di metafasi 46,XY,t(9;22)(q34;q11) (risposta citogenetica parziale), con i livelli di trascritto invariati. I dati ottenuti confermano la persistenza della risposta sub-ottimale.

A questo punto viene effettuata la ricerca delle mutazioni nel sito catalitico del gene BCR-ABL che risulta negativa.

Alla luce dell'elevata percentuale di persistenza del cromosoma Philadelphia, della variabilità analitica collegata alla osservazione di 20 metafasi, dell'età del paziente e delle raccomandazioni ELN che autorizzano l'utilizzazione di un inibitore di tirosin-chinasi di seconda generazione in caso di risposta sub-ottimale, si effettua switch terapeutico a nilotinib 800 mg/die.

Dopo tre mesi di trattamento l'esame citogenetico mostra remissione citogenetica completa e risposta molecolare con ratio BCR-ABL/ABL^{IS} di 0,114.

Tabella I
Raccomandazioni dell'European LeukemiaNet (ELN) 2009 confrontate con quelle del 2006 (in grassetto le aggiunte ELN 2009)

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
* Bassi livelli di insensibilità a imatinib
** Alta insensibilità a imatinib

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta subottimale	Fallimento	Warnings
Baseline	NA	NA	NA	Alto rischio CCA/Ph ⁺
3 mesi	CHR e almeno mCyR (Ph⁺ ≤ 65%)	No CyR (Ph ⁺ > 95%)	<CHR	NA
6 mesi	Almeno PCyR (Ph⁺ ≤ 35%)	< PCyR (Ph ⁺ > 35%)	No CyR (Ph ⁺ > 95%)	NA
12 mesi	CCyR	PCyR (Ph ⁺ 1-35%)	<PCyR (Ph ⁺ > 35%)	< MMolR
18 mesi	MMolR	< MMolR	< CCyR	NA
Qualsiasi momento nel corso della terapia	MMolR stabile o in miglioramento	Perdita di MMolR Mutazioni*	Perdita di CHR Perdita di CCyR Mutazioni** CCA/Ph⁺	Aumento nei livelli di trascritto CCA/Ph ⁻

A sei mesi dall'inizio di terapia con nilotinib si è ottenuta la risposta molecolare maggiore (ratio BCR-ABL/ABL^{IS} 0,071). A nove mesi la risposta molecolare maggiore è mantenuta (ratio BCR-ABL/ABL^{IS} 0,066) (Figure 1 e 2).

Il paziente, ancora oggi in trattamento, tollera la terapia con nilotinib senza alcuna tossicità ematologica e/o non ematologica.

DISCUSSIONE

Il paziente ha iniziato terapia standard con imatinib in assenza di fattori di rischio addizionali evidenti (età, comorbidità, Sokal, anomalie citogenetiche aggiuntive).

Dopo 6 mesi di terapia si è stabilito un quadro di "risposta sub-ottimale", caratterizzato da risposta citogenetica minore e assenza di variazioni di trascritto. L'incidenza di risposta sub-ottimale secondo le definizioni delle European Leukemia Net Guidelines del 2006 [1] è circa del 20%. Attualmente mancano studi prospettici in cui si valuta la possibile evoluzione di tali risposte. Quintas-Cardama e colleghi [2] nel 2009 hanno dimostrato in 258 pazienti che quelli che non raggiungono la risposta citogenetica completa (RCC) e risposta molecolare possono sì migliorare la loro risposta continuando il trattamento con imatinib, ma con un aumentato rischio di progressione: la probabilità di raggiungere la RCC ad ogni singolo *time point* (3, 6, 12 mesi) decresce, mentre aumenta la probabilità di progredire.

Il caso descritto ci apre il mondo della "zona grigia" dei pazienti sub-ottimali, dove la risposta sub-ottimale è considerata come la "zona di transizione per natura" [3,4] e in questo ambito l'algoritmo di trattamento per tali pazienti non è ancora stato delineato. Tuttavia la prima opzione terapeutica è la *dose escalation* di imatinib, oppure il cambio ad un inibitore tirosin-chinasi di seconda generazione. Inoltre, in merito a tali pazienti, sappiamo che devono essere strettamente sorvegliati perché potrebbero essere *slow-responders* e successivamente diventare ottimali oppure diventare resistenti.

Nel caso del nostro paziente lo stato sub-ottimale si è confermato persistente a 12 mesi, nonostante l'incremento di dose a 600 mg/die susseguente al riscontro di valori bassi di concentrazione plasmatica di farmaco (430 ng/ml), e sebbene l'incremento abbia comportato un notevole aumento

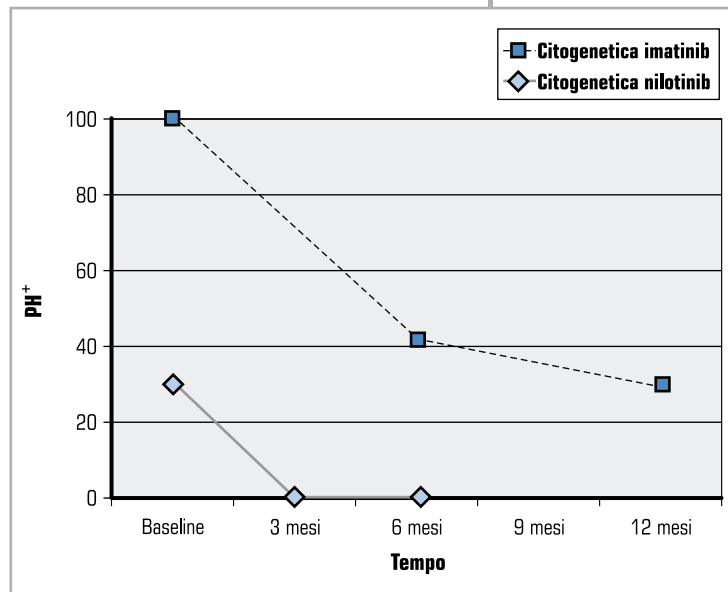


Figura 1
Variazioni PH+
imatinib/nilotinib nel
tempo

dei valori plasmatici stessi (2260 ng/ml). I dati di letteratura ci suggeriscono che la *dose escalation* di imatinib (intesa sia come 600 mg/die che 800 mg/die) in alcuni pazienti sembra essere efficace a breve tempo [5], ma non a lungo termine, dove sembra che la maggior parte dei pazienti perdano i benefici acquisiti in precedenza [6,7]. Inoltre i dati di Kantarjian e colleghi [8] indicano che in 226 pazienti resistenti o intolleranti a imatinib, dopo due anni di trattamento con

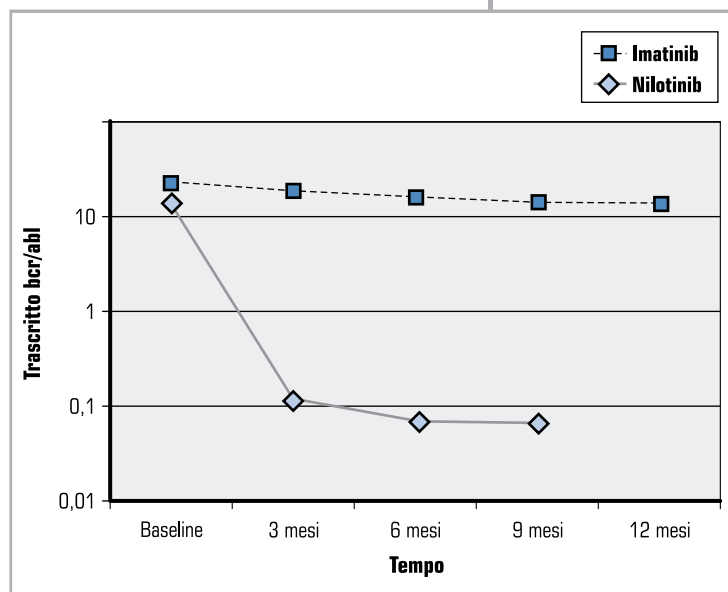


Figura 2
Variazioni trascritto
bcr/abl imatinib/
nilotinib nel tempo

nilotinib al dosaggio di 800 mg/die, il 58% dei pazienti (che era già in risposta ematologica completa) raggiungeva la RCC. Quindi

il passaggio a una seconda linea con TKI di seconda generazione è sembrato essere la strategia terapeutica migliore. In precedenza Marin e colleghi [3] hanno dimostrato come, applicando i criteri ELN, vi sia una sovrapposizione in termini prognostici nelle definizioni di risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi con i criteri di fallimento. I pazienti che a 12 mesi non sono in RCC hanno un alto rischio di progressione e come tali sono dei buoni candidati per uno *switch* terapeutico anche se per le linee guida sono considerati sub-ottimali [2]. Alvarado e colleghi [4] hanno osservato in 281 pazienti trattati con dosaggio standard o con alte dosi di imatinib, che, indipendentemente dal rischio Sokal, l'incidenza di risposta sub-ottimale a 6, 12, e 18 mesi risulta essere del 4%, 8% e 40%. I pazienti che a 6 mesi sono in risposta sub-ottimale hanno una probabilità di raggiungere la risposta citogenetica completa del 30% vs il 97% di quelli che sono in risposta ottimale. Inoltre la EFS (*Event Free Survival*) e la TFS (*Transforming Free Survival*) sono simili ai pazienti considerati *failure* allo stesso *time point*. I pazienti che a 12 mesi sono sub-ottimali hanno una TFS simile ai pazienti con risposta ottimale, ma una peggiore EFS; a 18 mesi i pazienti con risposta sub-ottimale hanno un *outcome* simile ai pazienti ottimali. Risultato simile osservato anche da Breccia e collaboratori [9]. Questi risultati ci indicano che i pazienti

con risposta sub-ottimale sono una classe di pazienti eterogenei, e possono essere i candidati per un intervento terapeutico precoce. Il raggiungimento della RCC è il primo step per il raggiungimento della risposta molecolare: l'ottenere una risposta molecolare maggiore significa una lunga durata di una RCC e una maggiore PFS (*Progression Free Survival*) [10].

La risposta molecolare maggiore impatta quindi sull'*outcome* a lungo termine, il suo raggiungimento è associato a una EFS a 12 mesi del 90% rispetto a un rate del 60% vs coloro che non la raggiungono. Tale dato è confermato a 18 mesi con EFS del 95% per i pazienti in risposta ottimale secondo le linee guida ELN rispetto al 60% dei pazienti sub-ottimali [11].

Nilotinib è un inibitore tirosin-chinasi di seconda generazione più potente e selettivo di imatinib. I legami a idrogeno di imatinib sono stati sostituiti da interazioni lipofili-che, evidenziando una sua minore mutagenicità [12].

In conclusione, nel caso del nostro paziente con risposta sub-ottimale a 12 mesi, nilotinib si è dimostrato efficace e rapido nell'ottenere una risposta ottimale (risposta citogenetica e risposta molecolare maggiore dopo solo tre mesi di terapia). In base a questa esperienza è possibile ipotizzare un impiego precoce di tale inibitore in pazienti con queste caratteristiche.

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. Quintás-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 myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315-21
3. 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
4. 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
5. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'Brien S, Reddy N et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 2154-60
6. Rea D, Etienne G, Corm S, Cony-Makhoul P, Gardembas M, Legros L et al. Imatinib dose escalation for chronic phase-chronic myelogenous leukemia patients in primary suboptimal response to imatinib 400mg daily standards therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1193-96

7. Breccia M, Stagno F, Vigneri P, Latagliata R, Cannella L, Del Fabro V et al. Imatinib dose escalation in 74 failure or suboptimal response chronic myeloid leukemia patients at 3-year follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85: 375-7
8. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety, and long-term outcomes. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: 1129
9. Breccia M, Orlandi S, Latagliata R, Grammatico S, Diverio D, Mancini M et al. Suboptimal response to imatinib according to 2006-2009 European LeukemiaNet criteria: a "grey zone" at 3, 6, 12 months identifies chronic myeloid leukemia patients who need early intervention. *Br J Haematol* 2011; 152: 119-21
10. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Huang X, Garcia-Manero G, Faderl S et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008; 112: 837-45
11. Hughes TP, Hocchous A, Brandford S, Muller MC, Foroni L, Druker BJ et al. Reduction of BCR-ABL Transcript levels at 6,12,18 months (mo) correlates with long-term outcomes on imatinib (IM) at 72 mo: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) in patients (pts) with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: 334
12. 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