

# Resistenza e/o intolleranza: ancora una chance!

Luigia Luciano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Ematologia,  
Università degli Studi di  
Napoli Federico II

Gli inibitori di seconda generazione rappresentano un ulteriore passo avanti nella terapia della leucemia mieloide cronica. Essi infatti hanno mostrato una notevole efficacia anche nei pazienti resistenti o intolleranti a imatinib, oltre che in prima linea.

Le linee guida del ELN [1], aggiornate nel 2009, hanno ulteriormente affinato i criteri di risposta alla terapia con imatinib dei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) in modo da poter determinare precocemente la risposta ottimale, garanzia del migliore outcome possibile.

La resistenza a imatinib però rappresenta, a tutt'oggi, ancora un problema per i pazienti affetti da LMC [2]. Come sappiamo, i meccanismi di resistenza sono molteplici (Tabella I), ma di sicuro il più studiato è quello legato alla presenza di mutazioni di BCR/ABL. In genere le mutazioni non sono indotte, bensì selezionate dagli inibitori di tirosin chinasi (TKI). Attualmente sono conosciute più di 90 mutazioni, alcune più frequenti di altre, che spaziano fra i vari domini di BCR/ABL e che conferiscono gradi variabili di resistenza a imatinib. È importante quindi rispettare i timing delle raccomandazioni ELN proprio per cogliere in tempo l'eventuale presenza di mutazioni e trattare quindi opportunamente i pazienti [3]. Ricordiamo che la ricerca delle mutazioni deve essere effettuata ogni qualvolta ci si trovi in presenza di perdita di risposta sia ematologica sia citogenetica sia molecolare, oltre che in tutti i casi di fallimento della terapia [3].

Anche per gli inibitori di seconda generazione la presenza o l'emergenza di mu-

Biodisponibilità del farmaco

Interazione con il target

- Mutazioni di BCR/ABL
- Gene amplification

Imatinib transporters (OCT1, ABCB1, ABCG2)

Attivazioni oncogeniche addizionali o alternative (SRC, LYN, HCK, ACA...)

"Compliance" alla terapia

Combinazioni dei vari meccanismi

tazioni ha determinato il fallimento della terapia nei trials di seconda linea, ma fortunatamente la resistenza non è *overlapping*, tranne che per la T315I. Infatti è noto che le mutazioni V299L, T315A e F3177L/V/I/C sono sensibili a nilotinib, mentre la Y253H, E255K/V e F359V/C/I sono sensibili a dasatinib [3].

Ad esempio, tra i contributi pubblicati sul presente supplemento, il caso della dottoressa Iovine evidenzia l'ottima efficacia terapeutica di nilotinib con ottenimento di risposta ottimale in una paziente con mutazione F317L. È quindi opportuno, in presenza di mutazioni, adottare la giusta terapia, anche perché non dobbiamo dimenticare che le mutazioni sono segno di instabilità genetica del clone che rappresenta la base della progressione della malattia.

È possibile inoltre che le mutazioni, oltre ad essere "*drivers resistance*", possano cooperare con altri meccanismi o essere, come dicevamo, delle "*innocent bystanders*" [3]. Per questo motivo è importante conoscere il tipo di mutazione per adottare la terapia migliore.

**Tabella I.** Cause di resistenza a imatinib

**Disclosure**

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

**Corresponding author**  
lulucian@unina.it

Le mutazioni però non rappresentano l'unico meccanismo di resistenza

Come riportato nella Tabella I, le cause di resistenza sono molteplici e rendono ragione di quei casi in cui vi è il fallimento della terapia senza presenza di mutazioni, come nel caso della dottoressa Russo in cui il paziente perde l'iniziale risposta ottimale, con addirittura fallimento del trattamento con imatinib, senza però evidenza di mutazioni.

Come sottolineato, uno degli aspetti cruciali è rappresentato dalla biodisponibilità del farmaco che, nel caso di imatinib, può essere documentato attraverso il Blood Level Test che misura la quantità di imatinib disponibile. Sempre nel caso della dottoressa Russo vediamo come il dosaggio appare ai limiti bassi della norma per cui, giustamente, il dosaggio di imatinib viene aumentato. La difficoltà però della terapia con alte dosi di imatinib risiede nella tollerabilità a lungo termine, per cui, spesso, il beneficio viene perso per la necessità di ridurre o sospendere il trattamento. Il paziente infatti, dopo la buona risposta iniziale alle alte dosi, spesso è costretto a sospendere il trattamento per tossicità. A questo punto quindi il paziente può passare a nilotinib, che in genere determina la risposta ottimale in pochi mesi, senza mostrare tossicità crociata con imatinib

Un altro aspetto particolare è rappresentato dai pazienti in risposta sub-ottimale che costituiscono la cosiddetta "zona grigia" del trattamento con TKI [4]. Dai dati di letteratura si evince che le risposte ottimali precoci correlano con una più alta *Progression-Free Survival* (PFS) e, dal punto di vista molecolare, con un precoce raggiungimento della risposta molecolare cosiddetta completa, che rappresenta un passo importante probabilmente verso la guarigione [5]. Il caso della dottoressa Sassolini documenta come un paziente in risposta sub-ottimale migliora la risposta molecolare sino a raggiungere la risposta molecolare completa dopo lo switch a nilotinib. Di nuovo quindi si ripropone la risposta sub-ottimale. Questo è un subset di pazienti che, come suggerito dalle raccomandazioni ELN, rappresentano, come abbiamo già detto, la "zona grigia" tra il fallimento e la risposta ottimale. Questa condizione è transitoria, potendo quindi evolvere in maniera differente. Anche in questi pazienti comunque è opportuno valutare la presenza di mutazioni, in particolare nelle risposte sub-ottimali citogenetiche, per evidenziare eventuali cloni emergenti.

L'analisi dei pazienti in risposta sub-ottimale ha documentato come essi rappresen-

tino nel tempo dei potenziali fallimenti al trattamento. Infatti, nell'analisi di Cortes e il suo gruppo [4], i pazienti in risposta sub-ottimale a 6 mesi avevano una significativa minore possibilità di ottenere la risposta citogenetica completa rispetto ai pazienti in risposta ottimale, con una *Event-Free Survival* (EFS) e una *Transformation-Free Survival* (TFS) simile ai pazienti in fallimento. A 12 mesi la TFS era simile a quella dei pazienti in risposta ottimale, ma con peggiore EFS. A 18 mesi invece l'outcome di questi pazienti era sovrapponibile a quello dei pazienti in risposta ottimale.

Il gruppo GIMEMA ha presentato all'ASH del 2009 [6] i dati dei pazienti sub-ottimali degli studi italiani. In questa analisi i pazienti in risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi presentano una probabilità di ottenere una risposta completa citogenetica e molecolare maggiore significativamente inferiore ai pazienti in risposta ottimale, con significativa minore EFS, dato che conferma i risultati del protocollo IRIS nello stesso subset di pazienti [5].

È noto infatti che il tempo di raggiungimento della risposta citogenetica completa influenza significativamente il rischio di progressione di malattia [7]. Di qui la necessità di cambiare inibitore, adoperando quindi un inibitore di seconda generazione che ha la capacità di ottenere risposte rapide e profonde anche in questo tipo di pazienti [8]. Nello studio ENACT, che valutava l'efficacia e la tollerabilità di nilotinib nei pazienti affetti da LMC resistenti e/o intolleranti a imatinib, il subset di pazienti in risposta citogenetica sub-ottimale arruolati ha mostrato il raggiungimento della risposta ottimale dopo circa 4 mesi [9].

Fra le varie cause di resistenza è da sottolineare anche la compliance del paziente al trattamento, che rappresenta conseguenza diretta della tollerabilità.

Come sappiamo, gli effetti collaterali dei TKI sono legati prevalentemente ai loro effetti off target [10]. Infatti la tossicità ematologica sarebbe legata all'inibizione di c-Kit che sappiamo intervenire lungo tutta la linea maturativa ematopoietica. Ancora, l'edema periorbitario legato a imatinib è stato imputato all'inibizione del PDGF beta con conseguente alterata permeabilità vascolare.

È noto anche come la presenza di effetti collaterali possa condizionare l'efficacia dei TKI [11]. In particolare, sappiamo come eventi avversi, anche se di basso grado, ma ricorrenti o persistenti, possono indurre il paziente a sospendere o ridurre la dose di

farmaco arbitrariamente, soprattutto quando questi interferiscono con la vita quotidiana, compromettendone quindi l'efficacia. Vari reports hanno sottolineato nel tempo questi aspetti [12,13], tanto che Jabbour nel 2010 [14] suggerisce di considerare l'intolleranza come una vera e propria diagnosi definita come la presenza di effetti collaterali che persistono, nonostante la terapia di supporto, e che, secondo il parere del medico e del paziente, compromettono la qualità di vita in misura tale da giustificare il cambio di inibitore..

È importante sottolineare che la qualità di vita del paziente rappresenta oggi un argomento molto importante. Infatti, una volta che abbiamo ottenuto una sopravvivenza globale nei pazienti affetti da LMC del 90%, come documentato dagli ultimi aggiornamenti dello studio IRIS, è opportuno assicurare ad essi anche una buona qualità di vita. Nello studio italiano coordinato dal GIMEMA, è stato interessante notare come per i pazienti sia importante la loro percezione di stato di salute, oltre che la limitazione al loro quotidiano inteso come percezione di stato di salute e stato emozionale. Le categorie che più risentono di questo aspetto sono i pazienti giovani e le donne [15].

Gli aspetti relativi alla qualità di vita si riflettono soprattutto nella compliance al

trattamento e influiscono quindi sull'efficacia tessa del trattamento. Infatti Marin [16] ha sottolineato come, nei pazienti affetti da LMC, un'aderenza al trattamento inferiore al 90% (che significa la mancata assunzione di circa 4 giorni di terapia al mese) correla con una minore significativa efficacia del trattamento, intesa come minore MMR (risposta molecolare maggiore) a 6 anni. Anche in questo studio, i pazienti giovani e con effetti collaterali si sono mostrati meno aderenti al trattamento.

L'attenzione al follow-up dei pazienti affetti da LMC deve essere quindi costante e continua, attenta sia agli aspetti strettamente clinici, con il monitoraggio preciso secondo le raccomandazioni ELN, sia agli aspetti di qualità di vita, valutando correttamente gli effetti collaterali per garantire una buona compliance al trattamento. Tutti i nostri sforzi devono pertanto essere rivolti a ottenere e mantenere la risposta migliore possibile.

Gli inibitori di seconda generazione, grazie alla loro capacità di determinare risposte rapide e profonde, rappresentano di conseguenza un supporto valido anche in seconda linea di trattamento nei pazienti resistenti e/o intolleranti a imatinib, favorendo un ottimo outcome a lungo termine anche in questo tipo di pazienti.

## 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 Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51
2. Ernst T, La Rosée P, Müller MC, Hochhaus A. BCR-ABL mutations in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 997-1008
3. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118: 1208-15
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 Leukemia Net, in the long term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009; 115: 3709-18
5. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al; IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054-61
6. Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Breccia M, Amabile M, Iacobucci I, et al. (CML) Patients with "suboptimal response to imatinib (IM) according to European LeukemiaNet criteria have a poorer outcome with respect to "optimal" responders: A GIMEMA CML WORKING PARTY Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 2196
7. 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
8. Jabbour E, Saglio G, Hughes T, Kantarjian H. Suboptimal response in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011. doi: 10.1002/cncr.26391
  9. Nicolini FE, Kim DW, Ceglarek B, Turkina A, Alimena G, Al-Aliet HK, et al. Impact of prior therapy and suboptimal response to Imatinib on the efficacy and safety of Nilotinib among 1422 patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP): subanalyses of the ENACT study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 2201
  10. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effect of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1698-707
  11. Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro M. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 15: 688-97
  12. Edgerly M, Fojo T. Is there room for improvement in adverse event reporting in the era of targeted therapies? *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 240-2
  13. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401-11
  14. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2010; 25: 201-21
  15. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Alimena G, Rosti G, Cottone F, et al; for GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011; 118: 4554-60
  16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2381-8