

Efficacia di uno switch precoce a nilotinib in paziente affetto da leucemia mieloide cronica in risposta non ottimale a imatinib

Caso clinico

Ferdinando Porretto¹

Abstract

We report a case of a patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase who was treated with Imatinib as first line therapy. He showed a suboptimal response by 2006 ELN criteria after six months, for this reason we performed a mutational analysis that showed the mutation F486S. Due to this finding we made an early switch to Nilotinib (Nil); patients started Nil at 300 bid mg/day obtaining at six month a complete cytogenetic response (CCyR) and a MMolR (RQ-PCR ratio BCR-ABL1/ABL1%^{IS}: 0.05). The patient is now on 24 months Nil treatment showing a RQ-PCR ratio BCR-ABL1/ABL1%^{IS}: 0.004.

Keywords: Sub-optimal responder; Nilotinib; Imatinib; BCR-ABL mutations
Nilotinib early switch efficacy in non-optimal responder CML patient after first line imatinib treatment.
CMI 2011; 5(Suppl 6): 11-16

¹ UO Oncoematologia e TMO, Dip. Oncologico La Maddalena, Palermo

INTRODUZIONE

L'avvento degli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) nella terapia della leucemia mieloide cronica (LMC) ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nel trattamento di questa patologia, modificandone radicalmente sia la storia naturale sia la qualità e le aspettative di vita dei pazienti.

Infatti, secondo i dati dello studio IRIS [1], i pazienti trattati con imatinib che ottengono una remissione citogenetica completa (CCyR) presentano una *Overall Survival* (OS) e una *Event Free Survival* (EFS) a 8 anni dell'85 e dell'81% rispettivamente.

Nel 2006 e nel 2009 l'European LeukemiaNet (ELN) ha definito i criteri di risposta dei pazienti affetti da LMC in trattamento con imatinib, classificandoli in risposta ottimale, sub-ottimale e fallimento, così come riportato in Tabella I [2,3]. Una particolare attenzione deve essere riservata a quei pazienti cosiddetti "sub-ottimali" che,

per definizione, "possono ancora avere un sostanziale beneficio dal continuare la terapia con imatinib, ma il cui outcome a lungo termine può non essere favorevole".

CASO CLINICO

Il caso clinico che illustriamo riguarda un paziente affetto da LMC inizialmente avviato a terapia con imatinib che, al sesto

Perché descriviamo questo caso

Per sottolineare l'importanza dell'attenta valutazione della risposta clinico-citogenetico-molecolare secondo i criteri ELN e per confermare la necessità di effettuare uno screening mutazionale nei pazienti sub-ottimali, in modo da poter mettere in atto un precoce cambio di strategia terapeutica per ottimizzare la risposta al trattamento

Disclosure

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

Corresponding author

Dott. Ferdinando Porretto
fporretto@alice.it

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 ⁻

Il paziente, dopo un mese di trattamento, ha fatto registrare una risposta sub-ottimale.

Il paziente era giunto alla nostra osservazione nel marzo 2009, all'età di 32 anni, in seguito alla comparsa di sintomatologia caratterizzata da astenia, facile affaticabilità e

dolore gravativo in ipocondrio sinistro. Inoltre, all'esame emocromocitometrico, era stata riscontrata leucocitosi, con i seguenti valori: GB 262.100/mm³ (neutrofili 72%, basofili 5%, eosinofili 1%, linfociti 3%, metamielociti + mielociti 19%, blasti mieloidi

Tabella II. Valori di IC50 per imatinib, bosutinib, nilotinib e dasatinib verso mutazioni di BCR/ABL [4]

■ ≤ 2 (sensibile)
■ 2,01-4 (moderatamente resistente)
■ 4,01-10 (resistente)
■ > 10 (altamente resistente)

		Valori di IC50 (WT = 1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Parental		38,31	10,78	> 50	38,43
P-LOOP	WT	1	1	1	1
	L248V	2,97	3,54	5,11	2,80
	G250E	4,31	6,86	4,45	4,56
	Q252H	0,81	1,39	3,05	2,64
	Y253F	0,96	3,58	1,58	3,23
	E255K	9,47	6,02	5,61	6,69
C-elica	E255V	5,53	16,99	3,44	10,31
	D276G	0,60	2,18	1,44	2,00
Regione di legame per ATP	E279K	0,95	3,55	1,64	2,05
	V299L	26,10	1,54	8,65	1,34
	T315I	45,42	17,50	75,03	39,41
SH2-contact	F317L	2,42	2,60	4,46	2,22
	M351T	0,70	1,76	0,88	0,44
	F359V	0,93	2,86	1,49	5,16
	A-LOOP	L384M	0,47	1,28	2,21
H396P		0,43	2,43	1,07	2,41
H396R		0,81	3,91	1,63	3,10
G398R		1,16	0,35	0,69	0,49
Lobo C terminale	F486S	2,31	8,10	3,04	1,85

1%), PLT 175.000/mm³, Hb 9,6 gr/dl. Lo stesso obiettivo attestava splenomegalia, con milza a 8 cm dall'arcata costale. L'analisi citogenetica indicava un cariotipo 46 XY t(9;22), senza anomalie aggiuntive. Le indagini di biologia molecolare in RT-PCR (*Real-Time PCR*) e in RQ-PCR (*Real-Time Quantitative PCR*) mostravano, rispettivamente, un trascritto b3a2 e un rapporto BCR-ABL1/ABL1% secondo IS di 207,385.

In base a questi riscontri, si poneva quindi diagnosi di LMC in fase cronica, con rischio Sokal basso (0,72) e il paziente veniva avviato a citoriduzione con idrossiurea 40 mg/kg. Successivamente si iniziava la terapia con imatinib al dosaggio di 400 mg/die.

Durante le prime settimane di trattamento non si registrava alcun evento avverso. La remissione ematologica completa (CHR) è stata registrata in 3a settimana. Alla valutazione al terzo mese non compariva però nessuna risposta citogenetica (Ph+ 100%).

Secondo i criteri ELN 2006 [1], ancora vigenti nel giugno 2009, il paziente era da considerarsi in risposta ottimale e quindi ha continuato la terapia con imatinib 400 mg/die.

Alla rivalutazione al sesto mese di trattamento il paziente era sempre in remissione ematologica completa, ma con una risposta citogenetica meno che parziale (Ph+ 45%).

A questo punto il paziente risultava in una condizione di risposta sub-ottimale, sempre in assenza di eventi avversi, con una riferita buona compliance al trattamento e senza l'assunzione contemporanea di altri farmaci: si decideva pertanto di effettuare uno screening mutazionale che evidenziava una mutazione F486S (Tabella II).

Poiché la mutazione evidenziata risulta *in vitro* resistente a imatinib ma sensibile a nilotinib [4], si decideva di interrompere la terapia con imatinib e avviare il paziente a terapia con nilotinib, al dosaggio di 300 mg/bid.

Nella scelta del TKI di seconda generazione riveste un ruolo importante la ricerca di mutazioni puntiformi del dominio chinasi-co di BCR-ABL, in quanto tali mutazioni possono influenzare la risposta terapeutica del paziente. In Tabella III si riportano le mutazioni correlate con una resistenza a nilotinib o dasatinib riscontrate in vivo [5,6].

Inoltre, in considerazione della giovane età, del basso EBMT score [7] e della mancanza di donatori di cellule staminali emopoietiche HLA compatibili nella famiglia,

Nilotinib [5]	Dasatinib [6]
T315I	T315I
Y253H	T315A
E255V	V299L
E255K	F317L
F359V	F317I
F359C	F317V
	F317C

è stata avviata, secondo le raccomandazioni ELN 2009 [3], la ricerca di un donatore di cellule staminali emopoietiche tramite il Registro nazionale.

A 3 mesi dall'inizio della terapia con nilotinib è stata registrata una risposta citogenetica completa, con 46 XY [20 cell] e, a 6 mesi, una risposta molecolare maggiore, con un rapporto BCR-ABL1/ABL1%^{IS} di 0,05; il paziente risultava quindi in risposta ottimale secondo i criteri provvisori di valutazione di risposta alla terapia con TKI di II linea elaborati dall'ELN nel 2009 [3].

Attualmente il paziente è al 24° mese di trattamento con nilotinib al dosaggio di 300 mg/bid e mantiene la risposta citogenetica completa, con *ratio* BCR-ABL1/ABL1%^{IS} di 0,004.

Non sono stati registrati eventi avversi ematologici ed extraematologici di grado superiore a 2 e il trattamento non è mai stato interrotto o ridotto.

Tabella III. TKI di II generazione e mutazioni: quali le resistenze

Domande da porsi

- Quali fattori hanno influenzato la risposta alla I linea di terapia?
- Qual è l'outcome dei pazienti in risposta sub-ottimale a imatinib in I linea?

DISCUSSIONE

Da questo caso clinico emergono dei punti cruciali di discussione che devono essere presi in considerazione nel trattamento del paziente affetto da LMC.

La terapia di prima linea con imatinib determina il raggiungimento di una risposta "ottimale" nella maggior parte dei casi, purtuttavia i pazienti in risposta sub-ottimale rappresentano una categoria non omogenea

che pone specifici problemi di gestione clinica. Nell'esperienza del GIMEMA Working Party [8], i pazienti in risposta sub-ottimale sono circa il 15% dei casi.

Tali pazienti, secondo le raccomandazioni ELN 2009 [3], "possono ancora avere un sostanziale beneficio dal continuare la terapia con imatinib, ma l'outcome a lungo termine può non essere favorevole".

Inoltre, anche se con le dovute diversità, le esperienze dell'Hammersmith Hospital [9], del GIMEMA [10] e dell'MD Anderson Cancer Center [11] hanno fatto emergere evidenti differenze per quanto riguarda l'outcome dei pazienti in risposta ottimale, rispetto a quelli in risposta sub-ottimale (Figure 1-3).

Ne deriva che l'identificazione precoce del paziente in risposta sub-ottimale e delle cause che l'hanno determinata può permettere una attenta valutazione delle scelte terapeutiche e quindi un eventuale precoce cambio di strategia.

È indubbio che le mutazioni non rappresentino l'unico meccanismo di resistenza; tuttavia la necessità di uno screening mutazionale è rafforzata dall'evidenza dell'analisi dell'esperienza GIMEMA su 1.439 pazienti con un follow-up di 7 anni. In questa casistica, la risposta sub-ottimale è associata a presenza di mutazioni nel 10% dei casi [8].

Nello specifico del caso riportato, lo screening ha mostrato una mutazione sensibile *in vitro* a nilotinib, indirizzando la nostra

Figura 1. Risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi. Esperienza Hammersmith Hospital [9]

A = fallimento a 3, 6, 12 o 18 mesi

B = fallimento + sub-ottimale a 3, 6 o 12 mesi

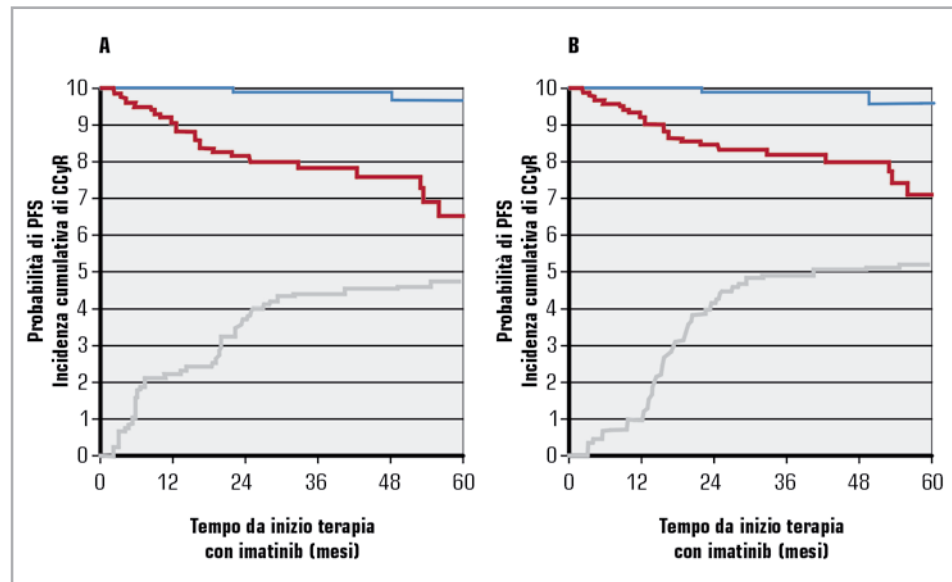
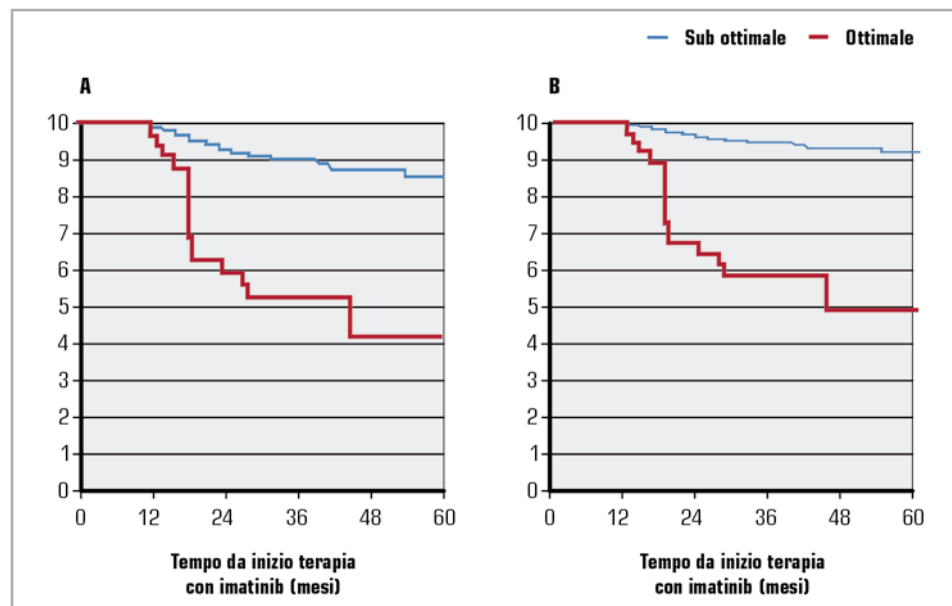


Figura 2. Risposta sub-ottimale a 12 mesi. Esperienza GIMEMA [10]

A = EFS in relazione alla risposta a 12 mesi

B = FFS (Failure Free Survival) in relazione alla risposta a 12 mesi



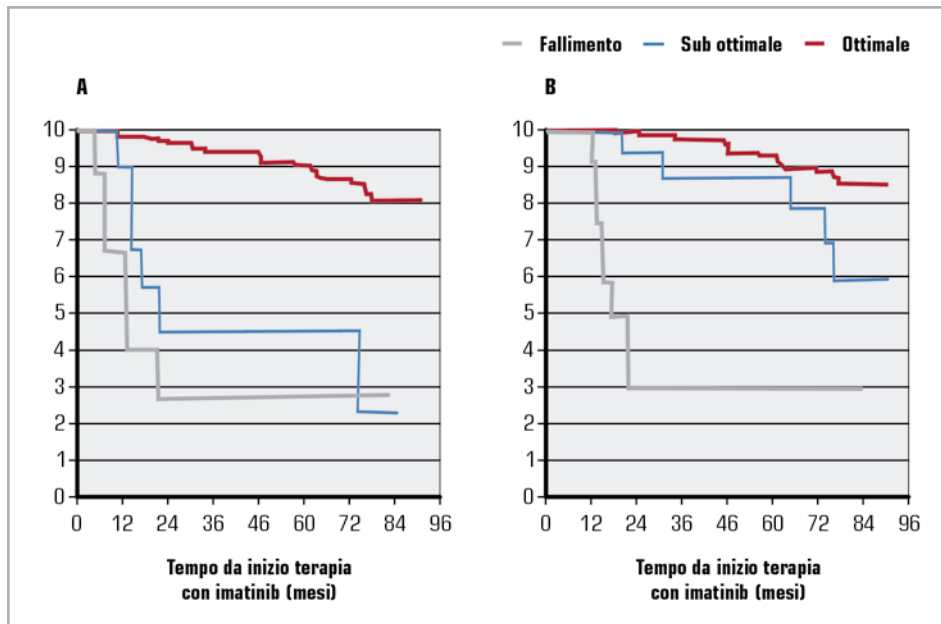


Figura 3. Risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi. Esperienza MD Anderson [11]

A = EFS a 6 mesi

B = EFS a 12 mesi

scelta verso il passaggio a un inibitore di II generazione. Va inoltre considerato che, all'epoca della prima valutazione dopo 3 mesi di terapia con imatinib "vivevano" ancora i criteri ELN 2006, per cui il paziente, in remissione ematologica completa ma senza nessuna risposta citogenetica (Ph+ 100%), ha proseguito la terapia con imatinib. È indubbio che, se fossero state disponibili le successive raccomandazioni ELN, pubblicate però nel dicembre 2009, avremmo optato

per una più precoce valutazione dell'eventuale cambio di strategia terapeutica.

Nel sottolineare la necessità di uno stretto monitoraggio della risposta clinico/molecolare in questi pazienti, considerata la supposta instabilità genomica, va valutata la possibilità di un trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore HLA identico, come ulteriore eventuale strategia terapeutica in pazienti giovani con EBMT score basso [7] e con basso *Comorbidity Index* [12].

BIBLIOGRAFIA

1. Deininger M, O'Brien SG, 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* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: abstract 1126
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20
3. 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
4. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistrini V, Perini P, Marega M et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 469-71
5. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL, et al. Sequential ABL 3. kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest* 2007; 117: 2562-9
6. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Castagnetti F, Rosti G, Bosi C, et al. Resistance to dasatinib 2. in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007; 92: 401-4

7. Gratwohl A. The EBMT risk score (European Group for Blood and Marrow Transplantation score). *Bone Marrow Transplant* 2011. doi:10.1038/bmt.2011.110
8. Soverini S, Gnani A, De Benedittis C, Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M et al. BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib and in second- generation tyrosine kinase inhibitor eras: a review of seven years of mutation analysis by the GIMEMA CML working party. *Haematologica* 2011; 96(s2): abstract 0486
9. 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
10. Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Breccia M, Amabile M, Iacobucci I et al. Chronic myeloid leukemia (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. Poster presentation, 51st ASH Annual Meeting, 2009
11. 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
12. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007; 110: 4606-13