

Switch precoce a nilotinib in un caso di risposta non ottimale a imatinib

Caso clinico

Alessandra Iurlo¹, Tommaso Radice¹, Chiara de Philippis¹,
Manuela Zappa¹, Mauro Pomati¹, Agostino Cortelezzi¹

Abstract

We report a case of excellent response to nilotinib in a 22 years old man with chronic myeloid leukemia in suboptimal response to imatinib. After diagnosis he started cytoreductive therapy with cytarabine and hydroxyurea, then he begun therapy with imatinib 400 mg/day.

After 3 months of treatment, he obtained a complete hematologic response (CHR) and a minor cytogenetic response (minor CyR). At 6 months CHR was confirmed, but bone marrow analysis showed increasing number of Ph⁺ cells (minimal CyR) and non significant reduction of BCR-ABL levels. According to ELN (European LeukemiaNet) guidelines, this is considered a suboptimal response. Clonal evolution, kinase domain mutations and reduced drug intake were excluded, thus we decided to early switch to nilotinib at 400 mg/BID.

After 3 months of treatment we obtained a complete cytogenetic response (CCyR) and a strong reduction of BCR-ABL transcript, almost reaching a major molecular response (MMR).

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia; early switch; Nilotinib
Early switch to nilotinib in a case of non-optimal response to imatinib
CMI 2011; 5(Suppl 6): 23-26

CASO CLINICO

Nel marzo 2011 viene riferito presso il nostro centro un ragazzo egiziano di 22 anni affetto da leucemia mieloide cronica diagnosticata nel settembre dell'anno precedente presso un altro ospedale.

Il paziente era stato ricoverato per priapismo secondario a leucocitosi severa (GB 318.000/mm³) e anemia normocromica-normocitica (Hb 11 g/dl). All'esame obiettivo era presente splenomegalia, con volume della milza che, all'ecografia, misurava 180 mm x 70 mm. La valutazione morfologica e citogenetico-molecolare su sangue midollare concludeva per leucemia mieloide cronica Ph⁺. L'alterazione citogenetica era presente nella totalità delle metafasi analizzate e il trascritto di fusione era risultato essere b2a2.

Sulla scorta dei dati clinico-laboratoristici il rischio Sokal era risultato intermedio.

Durante il ricovero inizialmente era stata impiegata terapia citoreducente con citarabina in infusione continua e idrossiurea per os, che avevano portato a una progressiva riduzione della leucocitosi, indi si era passati a trattamento con imatinib, inibitore delle tirosin-chinasi (TKI), al dosaggio di 400 mg/die.

Perché descriviamo questo caso

Per mostrare come nei pazienti con risposta sub-ottimale a imatinib, lo switch precoce a un inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) di seconda generazione permetta di ottenere rapidamente ottime risposte con un conseguente miglioramento sia della Overall Survival (OS) sia della Event Free Survival (EFS)

¹ Divisione di Ematologia-
Fondazione Ca' Granda,
Ospedale Policlinico,
Università di Milano

Disclosure

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

Corresponding author
Dott.ssa Alessandra Iurlo
aiurlo@policlinico.mi.it

Periodo	Evento	Risultati
Settembre 2010	Diagnosi LMC (rischio intermedio secondo Sokal) Inizia imatinib 400 mg/die	
Ottobre 2010	Follow-up mese +1	Risposta ematologica completa
Dicembre 2010	Follow-up mese +3	Risposta citogenetica minore Q-RT-PCR 62%
Marzo 2011	Follow-up mese +6	Risposta citogenetica minima Q-RT-PCR 35,61%
Giugno 2011	Follow-up mese +9 Ricerca mutazioni puntiformi Switch a nilotinib 800 mg/die	Q-RT-PCR 20,16% Assenti
Ottobre 2011	Follow-up mese +3	Risposta citogenetica completa Q-RT-PCR 0,961%
Dicembre 2011	Ultimo monitoraggio molecolare	Q-RT-PCR 0,1321%

Tabella I. Sintesi della storia clinica del paziente

Alla rivalutazione a 3 mesi dall'inizio della terapia con TKI, era stata ottenuta, oltre alla risposta ematologica completa (CHR), una risposta citogenetica minore (minor CyR) con il 65% di metafasi Ph+. Il numero di copie di trascritto ibrido normalizzato rispetto al controllo ed espresso in percentuale secondo scala internazionale (IS) era del 62%; veniva quindi mantenuta la terapia con imatinib senza particolari effetti collaterali.

Alla rivalutazione a 6 mesi si manteneva la CHR, ma l'analisi citogenetica mostrava il cromosoma Ph+ nell'86% delle metafasi (minimal CyR). In accordo con le raccomandazioni dell'European LeukemiaNet la risposta era dunque da considerarsi sub-ottimale. L'analisi molecolare evidenziava un trascritto pari al 35,61% IS.

Il paziente veniva inviato presso il nostro Centro e, in considerazione dei dati sopra riportati, si provvedeva ad attivare la ricerca MUD (*Matched Unrelated Donor*) in quanto non era possibile verificare con certezza la completa compatibilità HLA con la sorella (il test era stato eseguito fuori Italia con una tecnica a bassa risoluzione) e ci si riservava di attendere una nuova rivalutazione molecolare prima di decidere eventuali cambiamenti terapeutici.

A 9 mesi, come riassunto nella Tabella I, non era ancora stato ottenuto un miglioramento significativo della risposta molecolare. Nell'ipotesi di resistenza veniva eseguita la ricerca di mutazioni puntiformi, risultate assenti, e modificato l'approccio terapeutico, sostituendo imatinib con nilotinib al dosaggio di 400 mg per 2/die.

Domande da porsi

- Qual è il significato dell'ottenimento della CCyR?
- Come il timing di raggiungimento della CCyR influenza la OS e la EFS?
- Che correlazione c'è tra ottenimento della CCyR e della MMR?

A 3 mesi dall'inizio di tale terapia è stata eseguita una nuova valutazione midollare che ha mostrato l'ottenimento di una CCyR [50/50] e un netto decremento del trascritto di fusione (0,96% IS), trascritto che è risultato ulteriormente ridotto a un controllo successivo (0,13% IS).

DISCUSSIONE

Le raccomandazioni dell'European Leukemia Net (ELN) [1] e dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) [2] hanno introdotto nel 2009 il concetto di risposta sub-ottimale, riconoscendo una classe di pazienti nei quali l'outcome potrebbe non essere favorevole come per i pazienti ottimali. D'altra parte il valore predittivo che l'ottenimento della CCyR ha sull'outcome era già stato ampiamente dimostrato nello studio IRIS; infatti, nei pazienti che avevano ottenuto la CCyR, la *Overall Survival* (OS) e la *Event Free Survival* (EFS) risultavano essere rispettivamente del 86% e 81% a 7 anni [3]. Tale aspetto è stato in seguito confermato anche in pazienti in fase cronica tardiva [4], diventando quindi una pietra miliare nel trattamento dei pazienti con LMC.

Più recentemente particolare enfasi è stata data al timing dell'ottenimento della risposta citogenetica completa, in quanto la probabilità di raggiungerla si riduce progressivamente nel tempo [5,6,7]. Come illustrato nella Tabella II, infatti, la percentuale di pazienti che raggiungono la CCyR non avendola ancora ottenuta a 3, 6, 12 mesi decresce in maniera statisticamente significativa (75% vs 57% vs 42%, p = 0,002). Nello stesso studio è anche emerso che il conseguimento della CCyR impatta sulla probabilità di ottenere risposta molecolare maggiore (MMR), e anche in questo caso la differenza è statisticamente significativa (62% vs 43% vs 31%, p = 0,004).

È inoltre da sottolineare che le risposte a 3 o 6 mesi hanno un valore predittivo qualitativamente differente da quelle ottenute a 12

o 18 mesi. Uno studio dell'M.D. Anderson Cancer Center su 281 pazienti in fase cronica ha infatti dimostrato una notevole differenza in termini di EFS e *Treatment Free Survival* (TFS) a 4 anni tra i pazienti definiti ottimali e sub-ottimali (Tabella III) [8].

Nel caso riportato, a 6 mesi dall'inizio della terapia con imatinib, era stata riscontrata una minimal CyR e il paziente era quindi stato considerato in risposta sub-ottimale.

Pazienti con tale risposta rappresentano una sfida dal punto di vista terapeutico e in letteratura ci sono ancora pochi dati derivanti da trials clinici che indichino quale sia la strategia migliore da seguire in questi casi [8]. Le opzioni terapeutiche nel subset dei pazienti sub-ottimali contemplano l'incremento del dosaggio di imatinib o lo switch terapeutico a TKI di II generazione.

Mesi di trattamento	N (%) in CCyR	N (%) non in CCyR	Outcome dei pazienti (%)		
			CCyR	MMR	Evento
3	143 (56)	109 (43)	75	62	23
6	190 (79)	47 (20)	57	43	34
12	200 (85)	26 (12)	42	31	38
p			0,002	0,004	0,16

Risultati ancora più incoraggianti sono riportati nei pazienti trattati in prima linea con nilotinib [9,12,13].

Nel nostro caso abbiamo osservato, a distanza di soli 3 mesi dall'inizio del trattamento con nilotinib, l'ottenimento di CCyR e una drammatica riduzione del trascritto di fusione che è passato dal 20,16% allo 0,96%

Tabella II. Outcome dei pazienti in relazione alla CCyR ottenuta o meno a specifici timepoints durante terapia con imatinib (modificato da [6])

Probabilità di raggiungere i risultati indicati (%)										
Outcome	EFS 4 anni		TFS 4 anni		CCyR mai raggiunta		MMR mai raggiunta		Trasformazione	
Risposta	Opt	Sub-opt	Opt	Sub-opt	Opt	Sub-opt	Opt	Sub-opt	Opt	Sub-opt
Mesi di trattamento										
6 mesi	93	45	95	60	97	30	80	0	6	30
12 mesi	96	87	96	93	72	18	82	39	5	5
18 mesi	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	66	4	5

Recentemente lo studio ENESTnd ha dimostrato che l'incremento del dosaggio di imatinib può non essere una valida opzione terapeutica in quanto i pazienti trattati con la *dose escalation* non avevano ottenuto alcun miglioramento nel 57% dei casi [9,10].

A questo punto, dopo esserci accertati della corretta assunzione del farmaco e in considerazione anche della giovane età del paziente, abbiamo optato per uno switch a TKI di seconda generazione con nilotinib, un potente inibitore selettivo di BCR-ABL che presenta una migliore specificità rispetto a imatinib [11]. L'utilizzo di tale farmaco trova impiego nei casi resistenti o intolleranti a imatinib e, più recentemente, anche come trattamento di prima linea. La MCyR e la CCyR nei pazienti trattati in seconda linea con nilotinib viene ottenuta rispettivamente nel 59% e nel 44% dei casi, con una OS a 24 mesi dell'87%. Tale dato è da riferirsi ai pazienti che, in terapia con imatinib, non avevano perso la risposta ematologica ma presentavano intolleranza/resistenza [11].

(IS). Tale evento è risultato ancora più evidente all'ultimo controllo effettuato, quando il valore ottenuto è stato di 0,13% (IS). Il farmaco, peraltro ben tollerato, non ha causato alterazioni biochimiche ed elettrocardiografiche e, al momento, visti gli ottimi risultati ottenuti, l'opzione trapiantologica è stata accantonata.

Nell'ambito del continuo evolversi dello scenario terapeutico, sarebbe auspicabile che i pazienti in risposta sub-ottimale usufruiscano precocemente di uno switch a TKI di seconda generazione, farmaci che permettono di ottenere risposte sempre più precoci e più profonde.

Punti chiave

- Nei casi di risposta sub-ottimale è consigliabile un cambio precoce di terapia
- Nilotinib si conferma essere un potente e selettivo inibitore di BCR-ABL

Tabella III. Outcomes a lungo termine in relazione alla risposta a imatinib (ottimale vs sub-ottimale) o alla MMR a 6,12 e 18 mesi (modificato da [8])

CCyR = Complete Cytogenetic Response
MMR = major molecular response
EFS = Event Free Survival
NA = non applicabile
ND = non disponibile
Opt = Ottimale
Sub-Opt = Sub-ottimale
TFS = Treatment Free Survival

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: 1-11
2. Baccarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 4): 105-7
3. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-years follow-up of patients receiving Imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17
4. Palandri F, Iacobucci I, Martinelli G, Amabile M, Poerio A, Testoni N et al. Long-term outcome of complete cytogenetic responders after 400 mg in late chronic phase, Philadelphia positive Chronic Myeloid Leukemia: the GIMEMA working party on CML. *J Clin Oncol* 2008; 26: 106-11
5. Cortes JE. Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 26: 1-2
6. Quintàs-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
7. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintàs-Cardama A, Faderl S et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patient with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011; 118: 4541-6
8. Jabbour E, Saglio G, Hughes TP, Kantarjian H. Suboptimal responses in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011. doi: 10.1002/cncr.26391
9. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 841-51
10. Saglio G, Hochhaus A, Guilhot F, Gattermann N, Wang MC, De Souza C et al. Nilotinib is associated with fewer treatment failures and suboptimal responses vs imatinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Results From ENESTnd. *Haematologica* 2011; 96(s2): 58-59 abstract 155
11. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117: 1141-5
12. Rosti G, Castagnetti F, Palandri F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 4933-8
13. Cortes J, O'Brien S, Jones D, Ferrajoli A, Konopleva M, Borthakur G et al. Efficacy of nilotinib (formerly AMN107) in patients with newly diagnosed, previously untreated Philadelphia Chromosome (Ph)-positive Chronic Myelogenous Leukemia in early chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112:170 abstract 446