

Nilotinib dopo resistenza a imatinib in paziente con leucemia mieloide cronica e sindrome di Wolf-Parkinson White

Caso clinico

Massimo Breccia¹

Abstract

We report a case of a young man affected by Wolf-Parkinson White syndrome, who was diagnosed as having chronic myeloid leukemia. He started imatinib at standard dose of 400 mg/day and he reached a partial cytogenetic response at 6 months, a sub-optimal response according to European LeukemiaNet criteria of 2006. For this reason he increased imatinib dose to 600 mg/day, but after 3 months he suddenly lost his hematologic response. Cytogenetic analysis performed at this time showed a cytogenetic relapse and acquisition of an additional cytogenetic abnormality (trisomy 8). Considering the patient as a failure at this time, he switched to second-generation tyrosine kinase inhibitor, nilotinib at the dose of 800 mg/day. He reached complete cytogenetic remission after 3 months and nilotinib was safely administered without further QTc prolongation.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib

Nilotinib after resistance to imatinib in CML patients with Wolf-Parkinson White syndrome CMI 2010; 4(Suppl. 2): 7-11

¹ Azienda Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma

CASO CLINICO

Il nostro caso clinico riguarda un paziente di sesso maschile, di 37 anni, con un fratello di 29 anni. Il soggetto è nato a termine da parto eutocico, è stato allattato artificialmente e ha presentato uno sviluppo psico-fisico normale. Non ha svolto servizio di leva. Non fuma, nega allergie a farmaci e alimenti, riporta diuresi fisiologica e alimentazione varia.

I genitori sono viventi e in apparente buona salute (il padre è affetto da gammopatia monoclonale). Il paziente riferisce le comuni malattie esantematiche dell'infanzia. A 16 anni ci fu riscontro cardiologico di Sindrome di Wolf-Parkinson White (WPW).

Nel mese di febbraio 2008 compaiono astenia e affanno e successivamente, ad aprile 2008, ematomi spontanei, non traumatici sul tronco. Il soggetto esegue un emocromo di controllo che evidenzia: Hb 8,6 g/dl, GR

3.200.000/mm³, GB 350.000/mm³ e piastrine 102.000/mm³.

Il paziente giunge quindi presso il nostro centro, dove conferma la leucocitosi (GB 354.000/mm³), con presenza di forme immature nell'esame morfologico del sangue venoso periferico. In Tabella I si riportano i risultati degli esami a cui è stato sottoposto il soggetto.

Perché descriviamo questo caso?

Perché l'applicazione retrospettiva dei criteri ELN ha evidenziato come i pazienti in risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi di terapia con imatinib abbiano caratteristiche prognostiche negative, simili ai pazienti considerati in fallimento terapeutico. In questo subset di pazienti è ipotizzabile un rapido cambiamento a un inibitore di seconda generazione

Disclosure

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

Corresponding author

Massimo Breccia
breccia@bce.uniroma1.it

Esame	Risultato
Obiettivo	Splenomegalia di 15 cm
Morfologico del midollo	Iperplasia granuloblastica senza elementi indifferenziati
Citogenetica convenzionale	Poche metafasi valutabili, ma tutte con la presenza del cromosoma Philadelphia
FISH su nuclei in interfase	Presenza di una t(9;22) in 240/240 nuclei esaminati
Molecolare	Trascritto b2a2
Quantitativo	Ratio BCR-ABL/ABL di 62%

Tabella I

Esami del paziente alla prima osservazione

Trattamento

Il paziente eseguiva un iniziale periodo di citoriduzione con idrossiurea. Durante tale periodo eseguiva accertamenti cardiologici: all'ECG risultava evidenza di alterazioni elettrocardiografiche con deviazione assiale sinistra, onda delta positiva in DI, DII, aVL, da V2 a V6 e negativa in DIII, aVF, aVR, V1. L'ecocardiogramma inoltre evidenziava una frazione di eiezione iniziale del 50% in assenza di deficit segmentali, con atrio sinistro aumentato e sezioni destre nei limiti della norma. Su consiglio del cardiologo il paziente eseguiva, prima del trattamento con inibitori tirosin chinasi, un test ergometrico da sforzo, negativo per segni e sintomi di ischemia miocardica indotta da lavoro, con pre-eccitazione ventricolare tipo WPW. Il paziente non assumeva farmaci per la situazione cardiologica concomitante.

Per l'esistenza di questi problemi cardiologici, il paziente non è stato arruolato in nessun protocollo e ha iniziato imatinib al dosaggio standard. Ha ottenuto la risposta ematologica completa alla terza settimana di trattamento. Nelle prime settimane di trattamento il paziente ha avuto crampi muscolari come unica forma di tossicità. Ripetuti ECG durante il trattamento non hanno mai evidenziato alterazioni degne di nota.

Valutazione della risposta

Al terzo mese di terapia, l'esame citogenetico in FISH evidenziava l'84% di persistenza di nuclei Ph+ (risposta ottimale secondo le definizioni dell'*European LeukemiaNet guidelines* del 2006 [1]). Al sesto mese si evidenziava ancora una risposta citogenetica parziale (RCP, Ph+ 35%, risposta sub-ottimale secondo ELN). Per l'assenza di

una risposta citogenetica completa precoce, il paziente eseguiva uno screening mutazionale, risultato negativo, e l'analisi della concentrazione plasmatica di imatinib su due test consecutivi, che risultavano rispettivamente di 940 ng/ml e di 990 ng/ml. Aumentava pertanto il dosaggio di imatinib a 600 mg/die.

Dopo 3 mesi di dose escalation di imatinib, durante una visita periodica e un controllo dell'emocromo, si evidenziava una perdita della risposta ematologica (GB 18.000/mm³), in assenza di altri motivi. Il paziente ripeteva un'analisi mutazionale, risultata di nuovo negativa e ripeteva immediatamente un aspirato midollare e un esame citogenetico. In presenza di un quadro morfologico come da fase cronica, l'esame citogenetico metteva in evidenza 10 metafasi con trisomia del cromosoma 8 e duplicazione del Ph, 4 metafasi con persistenza del cromosoma Ph e 6 metafasi normali. Per la comparsa di una alterazione citogenetica aggiuntiva (trisomia 8) e di duplicazione del cromosoma Ph, il paziente è stato considerato in fallimento terapeutico.

La tipizzazione HLA con il fratello è risultata non compatibile.

Prima del trattamento con inibitore di seconda generazione, è stata eseguita una rivalutazione cardiologica, che ha dimostrato una situazione stabile con un intervallo QTc basale di 462 msec. Il paziente ha quindi iniziato la terapia con nilotinib al dosaggio standard di 400 mg due volte al giorno, raggiungendo la risposta ematologica completa dopo 20 giorni di trattamento: ripetuti controlli dell'ECG durante le prime settimane di trattamento hanno evidenziato una variabilità dell'intervallo QTc tra 460 e 476 msec. Non ha avuto altre tossicità ematologiche e non-ematologiche.

Dopo 3 mesi di trattamento ha eseguito un controllo di citogenetica, che ha evidenziato un cariotipo normale, con scomparsa del cromosoma Philadelphia e dell'ACA osservata durante la recidiva.

Attualmente continua nilotinib allo stesso dosaggio.

Domande da porsi

- Era ipotizzabile un cambiamento a secondo inibitore già a 6 mesi di imatinib, vista la risposta sub-ottimale?
- Quali sono i dati di tossicità cardiologica di nilotinib?

DISCUSSIONE

Nel caso illustrato, la risposta citogenetica a 6 mesi evidenziava un criterio di risposta sub-ottimale. L'incidenza di risposta sub-ottimale secondo le definizioni dell'*European LeukemiaNet guidelines* del 2006 [1] è valutabile intorno al 20%. Per risposta sub-ottimale si intende un paziente che può ancora trarre beneficio da imatinib, ma l'outcome a lungo termine può non essere ottimale. Non ci sono studi che hanno focalizzato l'attenzione sulla possibile evoluzione di tali risposte. Soltanto la pubblicazione di Marin e colleghi [2] ha provato 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.

La strategia terapeutica principale indicata dall'ELN è la dose escalation di imatinib. Prima di tale possibilità abbiamo approfondito le cause della possibile resistenza in questo paziente con lo studio della concentrazione plasmatica di imatinib e con lo studio mutazionale. Il primo ha evidenziato 2 dosaggi inferiori alla soglia stabilita di 1.000 ng/ml.

Il paziente rientra in una delle quattro categorie di pazienti che si possono giovare del test per la determinazione della concentrazione plasmatica:

- risposta non soddisfacente alla terapia;
- non aderenza sospetta alla terapia;
- possibile sviluppo di un'interazione farmacologica;
- effetti collaterali severi.

Alla dose standard raccomandata di imatinib, la concentrazione plasmatica minima è approssimativamente di 1.000 ng/ml. Recenti pubblicazioni [3,4] hanno indicato come la concentrazione plasmatica di 1.002-1.009 ng/ml correli con la risposta citogenetica completa e molecolare maggiore. Nel caso specifico del paziente, visti i risultati dei due test consecutivi, appare giustificato il tentativo dell'aumento del dosaggio di imatinib. Recentemente, un gruppo di esperti ha pubblicato delle riflessioni sull'effettivo peso che il dosaggio della concentrazione plasmatica può avere nel paziente in risposta sub-ottimale o in caso di fallimento terapeutico: considerando l'assenza di studi controllati, suggerisce di tentare la dose escalation anche se il dosaggio supera i 1.002-1.009 ng/ml previsti dalla letteratura, se il paziente ha una buona tolleranza al dosaggio standard [5].

Lo screening mutazionale dovrebbe essere riservato, secondo le raccomandazioni ELN 2006 e successive pubblicazioni in merito, ai pazienti in fallimento terapeutico o risposta sub-ottimale [1]. Le pubblicazioni negli ultimi anni hanno anche evidenziato come un incremento della ratio di 1-2 log, possa essere identificativo di una resistenza a imatinib [6-8]. Il gruppo di ricerca dell'Hammersmith Hospitals Trust, in una recente pubblicazione, ha anche suggerito lo screening mutazionale per i pazienti che non raggiungono mai la risposta molecolare maggiore, pur avendo ottenuto la risposta citogenetica completa [9].

L'incidenza di resistenza a imatinib dovuta a mutazioni è riportata dalla letteratura pari a circa il 40-50% in fase cronica. L'incidenza è più elevata in resistenza secondaria che primaria e in fase avanzata rispetto alla fase cronica. Sono ormai note in letteratura più di 90-100 mutazioni ed è noto l'IC50 di ogni mutazione [10,11].

Il primo tentativo terapeutico eseguito, nel nostro caso, è stato la dose escalation: due recenti pubblicazioni hanno evidenziato i risultati della dose escalation su 109 pazienti dello studio IRIS [12] e su 84 pazienti del gruppo MD Anderson [13]. Ambedue le pubblicazioni hanno dimostrato una sopravvivenza globale e una PFS superiore all'80% e, nel caso dello studio IRIS, un miglioramento del 52% delle risposte iniziali. Dalle due pubblicazioni è emerso come la dose escalation sia una concreta strategia terapeutica nel caso dei pazienti in resistenza/recidiva citogenetica rispetto ai pazienti con resistenza/recidiva ematologica: questi ultimi sono pazienti che si possono giovare di uno switch precoce a un inibitore di seconda generazione.

Nilotinib è un inibitore di seconda generazione, ideato per una maggiore selettività e affinità di legame con il dominio chinasi-co di BCR-ABL: i legami a idrogeno tipici di imatinib sono sostituiti da interazioni lipofiliche, che rendono questo composto apparentemente meno mutageno. L'aggiornamento dei risultati di fase II ha evidenziato una notevole efficacia in 321 pazienti resistenti e/o intolleranti a imatinib. È stato riportato il 94% di risposte ematologiche complete, nel tempo mediano di 1 mese, e il 59% di risposte citogenetiche maggiori, di cui il 44% complete nel tempo mediano di 2,8 mesi di trattamento. La sopravvivenza globale stimata a 2 anni è dell'88% e il 78% dei pazienti ha mantenuto a 2 anni la risposta citogenetica raggiunta [14]. Il 42% dei

pazienti arruolati nello studio di fase II aveva una mutazione: i risultati con un follow-up di 19 mesi hanno dimostrato un'incidenza sostanzialmente simile di risposte tra mutati e non mutati [15]. I risultati dello studio di espansione per la sicurezza e la tollerabilità (ENACT, *Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials*) [16], su una popolazione di

1.217 pazienti in fase cronica, hanno anche evidenziato un'incidenza < 1% di alterazioni elettrocardiografiche (prolungamento dell'intervallo QTc > 500 msec). In conclusione, nel caso del nostro paziente resistente, nilotinib si è dimostrato efficace e sicuro anche con una condizione cardiologica basale di pre-eccitazione ventricolare.

Risposte alle domande emerse nel corso del caso clinico

- *Alla luce della recente letteratura, i pazienti con risposta sub-ottimale a 6 mesi hanno event-free survival (EFS) e transformation-free survival (TFS) paragonabili a quelle dei pazienti in fallimento terapeutico, secondo i criteri stabiliti da ELN nel 2006. Per questa categoria di pazienti è quindi possibile come scelta terapeutica, la dose escalation di imatinib, ma anche in assenza di dati comparativi disponibili, uno switch precoce a un inibitore di seconda generazione più efficace e selettivo*
- *I dati emersi dalla fase II e dal protocollo ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) hanno evidenziato come, nel protocollo di fase II, le alterazioni elettrocardiografiche siano state solo transitorie e aspecifiche, con solo 2 pazienti con un prolungamento dell'intervallo QTc > 450 msec. I risultati dello studio ENACT hanno dimostrato come solo meno dell'1% dei pazienti abbia avuto un'alterazione del QTc*

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al; European LeukemiaNet. 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
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. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 3496-9
4. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T et al; IRIS (International Randomized Interferon vs STI571) Study Group. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 2008; 111: 4022-8
5. 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
6. Hughes T, Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev* 2006; 20: 29-41
7. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108: 28-37
8. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A et al; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7374-9

9. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG, Bua M et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4806-13
10. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93: 161-9
11. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 2242-9
12. Kantarjian H M, Larson R A, Guilhot F, O'Brien SG, Mone M, Rudoltz M et al; International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) Investigators. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009; 115: 551-60
13. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Shan J, O'Brien SG, 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
14. 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: abstr 3238
15. Hochhaus A, Kim DW, Martinelli G, Hughes TP, Soverini S, Branford S et al. Nilotinib Efficacy According to Baseline BCR-ABL Mutations in Patients with Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112: abstr 3216
16. Nicolini F, Alimena G, Shen Z, Al-Ali H K, Turbina A, Smith G et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT) study in adult patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia (CML): updated safety analysis. *Haematologica* 2008; 2: abstr 134