

Efficacia di nilotinib in un giovane paziente affetto da LMC ad alto rischio Sokal in fallimento terapeutico dopo imatinib ad alte dosi

Sabina Russo¹, Giuseppa Penna¹, Arianna D'Angelo¹,
Alessandro Allegra¹, Andrea Alonci¹, Caterina Musolino¹

Abstract

This article describes the case of a 44 year old man, at high-risk according to the Sokal Index, after CML Ph+ diagnosis, started imatinib at the standard dose (400 mg/day). Initially he reached optimal response, but at month 12, because of a loss of cytogenetic response, he was documented as a treatment failure. The mutational screening revealed no mutations and the blood level testing (BLT) showed values of lower limits, therefore he increased imatinib to 800 mg/day. This therapeutic choice did not result in the achievement of an optimal response and the imatinib compliance was deteriorated. So, after nearly 12 months of treatment with high dose imatinib, we considered the treatment as a failure, and he switched to nilotinib, at the dose of 800 mg/day. After only 3 months of treatment, he reached complete cytogenetic response (CCyR) and major molecular response (MMoR), which the patient continues to maintain, as documented by the recent evaluation at month 30.

Keywords: CML; High dose imatinib; Nilotinib

Efficacy of nilotinib in a young patient with high Sokal risk CML Ph+ in treatment failure after high dose imatinib
CMI 2011; 5(Suppl 5): 7-14

CASO CLINICO

Nel febbraio 2007 giungeva alla nostra osservazione un uomo di 44 anni, che presentava da circa un mese sintomatologia caratterizzata da febbre, sensazione di peso post-prandiale, astenia e calo ponderale.

All'esame obiettivo si documentava marcata splenomegalia (20 cm dall'arcata costale sinistra) ed epatomegalia (8 cm dall'arcata costale destra); gli esami ematochimici risultavano tutti nella norma (funzionalità epatica e renale e indagini virali), eccetto un notevole incremento dell'LDH (2071 U/l). Le indagini strumentali (ecografia addome e RX torace) confermavano i reperti evidenziati all'esame obiettivo.

All'esame emocromocitometrico, si rilevava lieve anemia (Hb 12,9 g/dl) e importante leucocitosi (GB 143.000/mm³) con,

allo striscio, presenza di precursori della granulopoiesi.

Nel sospetto di malattia mieloproliferativa, veniva effettuato aspirato midollare,

Perché descriviamo questo caso

Questo caso sottolinea l'efficacia e la tollerabilità di nilotinib, anche in pazienti LMC con caratteristiche prognostiche sfavorevoli e in fallimento terapeutico dopo alte dosi di imatinib e testimonia inoltre l'assenza di tossicità crociata tra nilotinib e imatinib. Da qui l'importanza dell'impiego clinico dei criteri ELN [2], valido supporto per individuare i pazienti in cui sia necessario uno switch precoce, sia nei casi di resistenza sia di intolleranza a imatinib

¹ Divisione di Ematologia, AOU "G. Martino" Policlinico Universitario di Messina

Disclosure

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

Corresponding author

Dott.ssa Sabina Russo
sabinarusso@tiscali.it

che all'esame morfologico documentava ipercellularità con iperplasia della serie granulocitaria; a carico della stessa serie incremento degli elementi più immaturi (mielociti e promielociti 30%), note di lieve ipoplasia della serie eritroide; ipermegacariocitosi. All'indagine di citogenetica convenzionale risultava positività per la presenza del cromosoma Ph nel 100% delle metafasi analizzate senza alterazioni citogenetiche aggiuntive (ACA). Le indagini di biologia molecolare in RT-PCR mostravano il riarrangiamento per il gene di fusione ibrido con giunzione di tipo b3a2 codificante per una proteina di tipo p210 con un rapporto di BCR-ABL% pari a 95,92 (Tabella I). Pertanto veniva posta diagnosi di leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica, con rischio Sokal alto (1,78).

Dal punto di vista anamnestico è importante sottolineare che il paziente presentava turbe caratteriali che lo rendevano poco collaborante, tanto da far ipotizzare una scarsa aderenza al trattamento, dato da tenere in considerazione soprattutto per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia del trattamento con imatinib, come vedremo.

TRATTAMENTO

Per l'importante leucocitosi, veniva inizialmente intrapresa terapia citoriduttiva

con idrossiurea, con progressivo decremento dei globuli bianchi (GB 15.530/mm³ dopo 25 giorni di idrossiurea) e nel marzo 2007 veniva intrapresa terapia specifica con imatinib (IM), inibitore delle tirosin chinasi, al dosaggio standard di 400 mg/die. Dopo un mese di trattamento con IM, alla 5^a settimana si documentava remissione ematologica completa (CHR) e all'esame obiettivo scomparsa dell'organomegalia (fegato e milza non più palpabili); durante il primo mese di trattamento non era comparso nessun effetto collaterale.

La rivalutazione di malattia effettuata dopo 3 mesi di terapia documentava una risposta ottimale secondo le raccomandazioni dell'European LeukemiaNet 2006 [1], poiché si evidenziava CHR, risposta citogenetica completa (CCgR) e notevole decremento del trascritto molecolare (Bcr-Abl% = 1,90). Il paziente proseguiva il trattamento e al 4^o mese si documentava reazione avversa non ematologica di grado II (diarrea). Veniva sospeso il trattamento per circa sette giorni, come da raccomandazioni, ma subito dopo, per febbre da non correlare al trattamento, proseguiva interruzione del trattamento per altri 10 giorni.

La rivalutazione al 6^o mese documentava persistenza della CHR e CCgR, tuttavia all'analisi quantitativa si evidenziava incremento del trascritto molecolare rispetto al 3^o mese (Bcr-Abl% = 4,5). Attribuendo

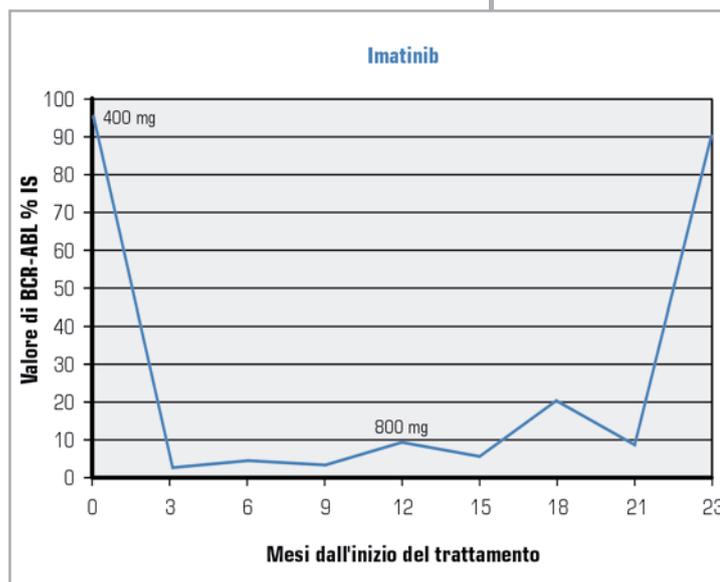
Tabella I. Prospetto riassuntivo degli esami del paziente all'esordio

Esame	Risultato
Esame obiettivo	<ul style="list-style-type: none"> Epatomegalia: 8 cm dall'arcata costale Splenomegalia: 20 cm dall'arcata costale
Esame emocromo	GR: 3.940.000/mm ³ ; Hb: 12,9 gr/dl; PLT: 267.000/mm ³ ; GB: 143.000/mm ³ (N: 37%; E: 1%; B: 4%; Promielociti: 12%; Mielociti 21%; Metamielociti: 18%; Blasti: 7%)
Esami ematochimici	<ul style="list-style-type: none"> Funzionalità epatica e renale nella norma Esami virologici: markers epatite B e C: negativi; HIV: negativo LDH: 2071 U/l
Analisi morfologica su sangue midollare	<ul style="list-style-type: none"> Aspirato con discreto numero di frustoli, ipercellulare Iperplasia della serie granulocitaria rappresentata in tutte le fasi di maturazione, con incremento degli elementi più immaturi (mielociti e promielociti 30%). A carico della stessa serie, note di atipia Lieve ipoplasia della serie eritroide Ipermegacariocitosi
Cariotipo su sangue midollare	Cariotipo: 46,XY t(9;22) (q34;q11) (100% metafasi positive per Ph+)
FISH su sangue midollare	FISH (BM): 95% dei nuclei positivi per BCR/ABL
Analisi molecolare qualitativa su sangue midollare	P210 (b3a2)
Analisi molecolare quantitativa su sangue midollare	Bcr-Abl/ABL: 95,92%

l'incremento del trascritto alla sospensione del trattamento, si decideva di proseguire con la stessa terapia. La rivalutazione al 9° mese documentava persistenza della CHR e, all'analisi molecolare su sangue periferico, decremento del trascritto (Bcr-Abl% = 1,8); pertanto si proseguiva il trattamento. Durante il successivo trimestre non si rendeva necessaria alcuna sospensione della somministrazione di imatinib, tuttavia alla rivalutazione effettuata al 12° mese, nel marzo 2008, si documentava un notevole incremento del trascritto molecolare (Bcr-Abl% = 13,58) e una perdita della CCgR (Ph+ = 30%) rispetto alla rivalutazione precedente, mentre veniva mantenuta la CHR. Pertanto secondo le raccomandazioni dell'ELN 2006, la risposta del nostro paziente era da considerarsi un fallimento terapeutico, per perdita della risposta citogenetica. Veniva pertanto avviato lo studio molecolare per la ricerca di mutazioni BCR-ABL, che non evidenziava mutazioni del dominio tirosin chinasi dell'oncoproteina.

Secondo le raccomandazioni dell'ELN 2006, ancora in vigore nel 2008, dopo fallimento del trattamento di prima linea le opzioni terapeutiche erano lo switch a inibitore di seconda generazione, l'incremento della dose di imatinib in pazienti che non avevano dimostrato intolleranza al farmaco o l'avvio del paziente al trapianto allogenico di midollo osseo. Lo studio HLA dei 5 fratelli del paziente consentiva di trovare due fratelli compatibili, tuttavia il paziente rifiutava questa opzione terapeutica e anche la valutazione psichiatrica in quel momento sconsigliava questa scelta terapeutica. In considerazione della sostanziale buona tollerabilità del paziente all'IM nei 12 mesi di trattamento in prima linea, si decideva di vagliare l'ipotesi della *dose escalation*, previa esecuzione del *Blood Level Testing* (BLT). Venivano pertanto effettuati due prelievi a distanza di un mese che hanno documentato rispettivamente i seguenti dosaggi di imatinib: 900 e 1008 ng/ml, valori ai limiti inferiori (valore soglia 1000 ng/ml). Nel marzo 2009 veniva pertanto intrapreso trattamento con IM ad alte dosi (800 mg/die).

Dopo una iniziale risposta al trattamento con alte dosi di imatinib (notevole decremento del trascritto molecolare dopo 3 mesi di trattamento), dopo 5 mesi, per insorgenza di reazione avversa non ematologica di grado II (edemi), si sospendeva il trattamento per circa 2 settimane, con ripercussione sul dato della molecolare al 6° mese di trattamento,



per notevole incremento del trascritto molecolare Bcr-Abl = 15,7%. Persistevano invece la PCgR (Ph+ 30%) e la CHR. In questa circostanza si sospettava comunque una scarsa aderenza al trattamento, poiché il paziente appariva poco compliant.

Dopo 9 mesi di trattamento con IM ad alte dosi, il paziente rifiutava la valutazione su sangue midollare, per cui si procedeva a valutazione molecolare solo su sangue periferico, che documentava decremento del trascritto molecolare (Bcr-Abl = 6,7%); si proseguiva quindi il trattamento e si rimandava eventuale switch terapeutico alla rivalutazione del trimestre successivo.

Durante il successivo trimestre il paziente lamentava saltuariamente l'insorgenza di disturbi quali edemi, diarrea e crampi muscolari agli arti inferiori. Tuttavia l'entità dei disturbi non richiedeva interruzione del trattamento, ma faceva ipotizzare una scarsa aderenza al trattamento da parte del paziente. Alla luce di tale ipotesi, si decideva di anticipare la rivalutazione di un mese. Pertanto, dopo 23 mesi complessivi dall'inizio del trattamento con IM, 12 mesi al dosaggio standard (400 mg/die) e i successivi 11 mesi ad alte dosi (800 mg/die), nel marzo 2009 la rivalutazione di malattia documentava un fallimento terapeutico per perdita totale della risposta citogenetica, positività della ricerca del cromosoma Philadelphia nel 100% delle metafasi analizzate, senza ACA, e un notevole incremento del trascritto molecolare a valori sovrapponibili a quelli dell'esordio (Bcr-Abl^{IS} = 90,2%). Persisteva tuttavia la CHR, anche se lo studio morfo-

Figura 1. Andamento della risposta molecolare a imatinib secondo i risultati ottenuti con la qRT-PCR: la risposta molecolare non viene mai raggiunta in 23 mesi di trattamento, dapprima alla dose standard e successivamente alle alte dosi

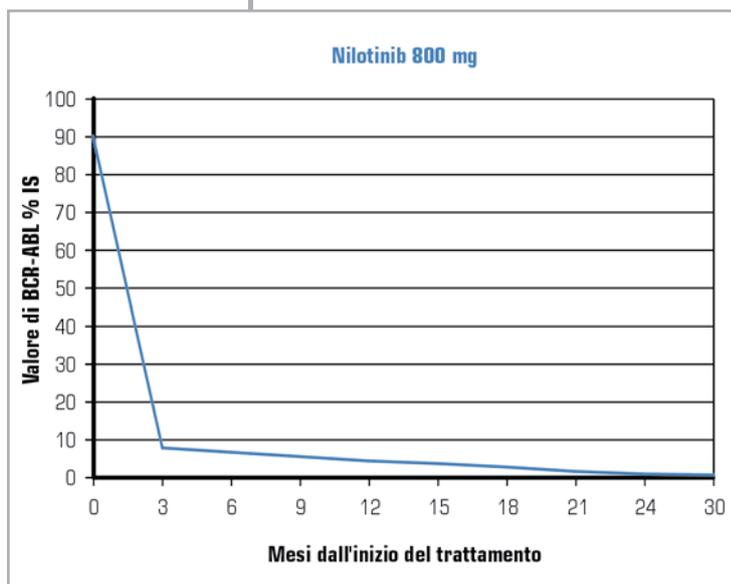


Figura 2. Andamento della risposta molecolare a nilotinib secondo i risultati ottenuti con la qRT-PCR: la risposta molecolare viene raggiunta dopo solo tre mesi di trattamento

Tabella II. Raccomandazioni dell'European LeukemiaNet 2009 [2]. Definizione provvisoria della risposta all'inibitore di seconda generazione TKIs, dasatinib e nilotinib, come seconda linea di trattamento in pazienti affetti da LMC in fase cronica resistenti a imatinib

ACA = Additional Chromosome Abnormalities;
 CCA = Clonal Chromosome Abnormalities;
 CCyR = risposta citogenetica completa;
 CHR = risposta ematologica completa;
 CyR = risposta citogenetica;
 HR = risposta ematologica;
 IM = imatinib;
 MCyR = risposta citogenetica minore;
 MMR = risposta molecolare maggiore;
 NA = non applicabile;
 PCyR = risposta citogenetica parziale

logico su sangue midollare documentava un incremento delle forme più immature della serie mieloide (Figura 1). Clinicamente si rilevava solo lieve incremento volumetrico della milza (2 cm dall'arcata costale). Veniva avviato, ancora una volta, lo screening mutazionale che dava esito negativo per la ricerca di mutazioni del dominio chinasico.

Alla luce di tale dato, si decideva per una radicale modifica dell'approccio terapeutico, per cui, esclusa l'opzione trapiantologica per volere del paziente, veniva avviato il trattamento con inibitore di seconda generazione, nilotinib (NIL), al dosaggio standard di 400 mg 2 volte/die. Da subito la scelta terapeutica si è rivelata efficace: già dopo 3 settimane la milza non era più palpabile e al 3° mese di rivalutazione veniva raggiunta la CCgR e la MMR, quest'ultima mai raggiunta in 23 mesi di trattamento con IM. Nel corso dell'ultima rivalutazione, effettuata nel set-

tembre 2011, al 30° mese dall'inizio dell'inibitore di II generazione, l'analisi molecolare quantitativa evidenziava il seguente trascritto: Bcr-Ab1^{IS}= 0,00003% con persistenza della risposte CHR e CCgR (Figura 2). Si sottolinea, inoltre l'assenza di effetti collaterali durante tutto il corso del trattamento con NIL. Il nostro paziente rispondeva pertanto ai criteri di risposta ottimale al secondo inibitore, in base alle raccomandazioni dell'ELN 2009 [2] (Tabella II), e in atto prosegue il trattamento con buona aderenza e tollerabilità al trattamento.

CONSIDERAZIONI CLINICHE

L'introduzione di IM nel trattamento della LMC Ph+ ha radicalmente modificato lo scenario terapeutico di una malattia che, fino al decennio scorso, si concludeva inevitabilmente con la trasformazione in crisi blastica, consentendo nella maggior parte dei casi il raggiungimento di una risposta al trattamento stabile e duratura. Tuttavia non bisogna dimenticare che questo farmaco necessita un'assunzione indefinita poiché si è dimostrato capace di curare, ma non guarire, i pazienti affetti da LMC Ph+, e inoltre la gestione del monitoraggio della risposta al trattamento è molto complessa e necessita di un'attenta valutazione, in modo da garantire un risultato ottimale della terapia in termini di efficacia e gestione degli effetti collaterali. Dopo l'introduzione degli inibitori delle tirosin chinasi di seconda generazione, nilotinib e dasatinib, appare di fondamentale importanza riconoscere precocemente i pazienti in cui il trattamento con IM non ha un'efficacia ottimale e che sono quindi candidati ad alternative terapeutiche, poiché non bisogna dimenticare che le risposte agli

Tempo	Risposta ottimale	Risposta sub-ottimale	Fallimento	Warnings
Diagnosi	NA	NA	NA	Resistenza ematologica a IM Mutazioni CCA in cellule Ph+ (evoluzione clonale)
3 mesi	PCyR	MCyR	No CyR Nuova mutazione	MCyR
6 mesi	CCyR	PCyR	< MCyR Nuova mutazione	MCyR
12 mesi	MMR	< MMR	< PCyR Nuova mutazione	

inibitori delle tirosin chinasi sono tanto più efficaci e durature quanto più precocemente raggiunte [3,4]. Da qui l'importanza di attenersi alle raccomandazioni dell'European LeukemiaNet (ELN), per la loro attendibilità come guida nel monitoraggio del trattamento della LMC e della definizione della risposta [1,2].

Nel caso clinico illustrato il paziente è stato sottoposto ai controlli ematologici, citogenetici e molecolari previsti, che hanno documentato come, dopo una iniziale risposta ottimale, con risposta citogenetica completa raggiunta al 3° mese e mantenuta anche al 6° mese, si sia avuto un fallimento terapeutico, per perdita al 12° mese della risposta citogenetica precedentemente raggiunta.

Tra le strategie terapeutiche possibili in caso di fallimento con IM nei pazienti ad alto rischio Sokal [5], potevamo scegliere tra tre opzioni: l'allograpianto, il passaggio ad inibitore di II generazione, (nel marzo 2008 in Italia era in commercio solo dasatinib) e le alte dosi di imatinib. Prima di effettuare la nostra scelta terapeutica abbiamo condotto indagini più approfondite per comprendere le cause della resistenza al trattamento con IM mediante analisi mutazionale e lo studio delle concentrazioni plasmatiche di imatinib.

Per quanto riguarda l'analisi mutazionale, nell'era degli inibitori di seconda generazione è ormai un esame indispensabile, infatti è stato riscontrato che l'incidenza di resistenza a imatinib dovuta a mutazioni in fase cronica costituisce circa il 40-50%, e risulta più elevata in caso di resistenza secondaria (> 50%) che primaria e in fase avanzata rispetto alla fase cronica. A tutt'oggi, sono state identificate circa 90-100 mutazioni ed è noto l'IC50 di ogni mutazione. Di tali mutazioni, alcune riducono l'affinità di legame per imatinib, ma rispondono all'incremento di dose del farmaco, altre conferiscono una resistenza completa alla terapia con imatinib, eccetto la mutazione T315I, che non risponde a nessun inibitore delle tirosin chinasi attualmente disponibile; alcune di queste mutazioni, invece, rispondono ai nuovi inibitori [6,7,8]. In particolare, in una recente pubblicazione è stato dimostrato che solo le mutazioni del p-loop e la mutazione del T315I sono clinicamente rilevanti e quindi in grado di avere un impatto su OS (*Overall Survival*) e PFS (*Progression Free Survival*) [9,10].

Da qui la necessità di effettuare l'analisi mutazionale per individuare precocemente possibili mutazioni causa di resistenza [11].

Secondo le nuove linee guida, lo screening mutazionale va riservato ai pazienti in risposta sub-ottimale e in fallimento terapeutico, nei casi di incremento della *ratio* di 1 o 2 log o, secondo dati di letteratura più recenti, in tutti quei casi in cui non viene raggiunta la risposta molecolare maggiore, pur avendo ottenuto la risposta citogenetica completa [12,13].

Per quanto riguarda il *Blood Level Testing* (BLT), tale indagine è un esame per la determinazione della concentrazione plasmatica di IM, utile perché studi di farmacocinetica hanno dimostrato che, alla dose standard raccomandata di IM, la concentrazione plasmatica minima di imatinib è approssimativamente 1.000 ng/ml. In atto infatti, secondo dati di letteratura, la concentrazione plasmatica di 1.002-1.009 ng/ml correla con la CCR e MMR [14], pertanto al di sotto di tale valore è giustificato un incremento di dose in caso di resistenza al trattamento, in pazienti con buona tolleranza al farmaco.

Nel caso del nostro paziente, lo studio mutazionale non evidenziava mutazioni, mentre il BLT effettuato su due campioni, a distanza di circa un mese, risultava ai limiti inferiori: appariva quindi giustificato il tentativo della *dose escalation* di IM a 800 mg/die, anche in considerazione della discreta tollerabilità al farmaco dimostrata dal paziente nei 12 mesi di trattamento precedente. Come emerge dall'analisi di due importanti studi, l'IRIS [15] e quello del M. D. Anderson Cancer Center [16], la *dose escalation* era da considerarsi una concreta strategia terapeutica in grado di migliorare le risposte ottenute con il dosaggio standard di IM. Si deve tuttavia sottolineare che, secondo i più recenti dati di letteratura, sebbene l'incremento di dose sembri essere efficace nel breve periodo, alcuni importanti esperti come Jabbour e Kantarjian mettono in dubbio la capacità di questa strategia terapeutica di mantenere a lungo termine la risposta ottenuta, con conseguente impatto sull'outcome a lungo termine del paziente [17]. A tal riguardo, dati di efficacia sulla *dose escalation* di IM sono stati presentati al recente congresso dell'*European Hematology Association* (EHA, giugno 2011). In particolare, lo studio RE-NICE ha documentato, nei pazienti sub-ottimali, la superiorità dell'inibitore di seconda generazione nilotinib rispetto a imatinib in termini di percentuali di raggiungimento della risposta molecolare e della precocità nel raggiungimento della stessa [18]; e sempre per quanto riguarda i pazienti sub-ottimali è

stato presentato un poster della sottoanalisi dello studio ENESTnd, in cui veniva sottolineato come, nel 60% dei casi, l'incremento di dose di imatinib non determini miglioramento in termini di efficacia, rispetto alla dose standard [19].

In accordo con questi studi, anche nel caso da noi riportato, l'opzione terapeutica dell'incremento di dose di IM, non solo non ha permesso di modificare significativamente la risposta, ma a causa di una maggiore tossicità, ha probabilmente determinato una scarsa compliance da parte del paziente.

Ritornando dunque al caso del nostro paziente, dopo il fallimento terapeutico delle alte dosi di imatinib, si imponeva una nuova strategia terapeutica. Esclusa la presenza di mutazioni e in assenza di comorbilità in grado di condizionare la nostra scelta, abbiamo intrapreso il trattamento con inibitore di II generazione, nilotinib, al dosaggio standard di 400 mg/due volte al giorno.

Nilotinib è un inibitore delle tirosin chinasi di seconda generazione, la cui struttura molecolare deriva da quella di imatinib; come tale nilotinib si lega solo alla conformazione chiusa di Bcr-Abl, da qui l'estrema specificità, come per imatinib, per un numero molto limitato di tirosin chinasi (Abl, c-kit, PDGFR) rispetto ad altri inibitori delle tirosin chinasi che, legandosi alla conformazione aperta, risultano meno selettivi. Tuttavia proprio per alcune peculiari caratteristiche strutturali diverse da imatinib e la conseguente maggiore affinità alla tasca di legame del dominio chinasi, che conferisce stabilità al legame, nilotinib presenta una selettività maggiore per Abl (minore per c-kit e PDGFR), maggiore potenza (circa 30 volte più potente di imatinib), minore mutagenicità (i legami a idrogeno tipici di imatinib sono sostituiti da interazioni lipofili, ciò rende la tasca apparentemente meno soggetta a mutazioni), un ottimale profilo di tollerabilità (perché agisce solo su pochi bersagli e non coinvolge altre molecole causa dell'insorgenza di reazioni avverse) e assenza di cross-intolleranza con imatinib [20-22].

Queste caratteristiche di maggiore specificità, selettività e potenza si traducono in una miglior efficacia clinica di nilotinib rispetto a imatinib. Infatti, come documentato da importanti e recenti studi di efficacia su un'ampia corte di pazienti, tra cui i recenti trials di fase II [23] sull'effi-

cazia di NIL in seconda linea e il più importante studio sulla sicurezza di NIL, lo studio ENACT [24], questo farmaco ha dimostrato di essere capace di superare la resistenza a imatinib, in tutte le fasi della LMC (cronica, accelerata e blastica), sia in presenza sia in assenza di mutazioni sensibili. Ciò, come documentato dai risultati di questi studi, ha consentito il raggiungimento di risposte stabili anche in pazienti considerati difficili perché, ad esempio, in fallimento terapeutico dopo molte linee terapeutiche e in pazienti anziani, e inoltre grazie alla sua selettività ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza.

Anche per quanto riguarda l'impiego di NIL in prima linea, lo studio ENESTnd [25] e lo studio tutto italiano 0307 del gruppo GIMEMA [26] hanno decretato la superiorità di nilotinib rispetto a imatinib, sia in termini di profondità e di stabilità della risposta ottenuta sia in termini di sicurezza. Questi dati hanno certamente contribuito all'approvazione dell'impiego di NIL in prima linea.

Concludendo, nel caso clinico descritto, la nostra scelta è stata premiata dall'eccellente risposta ottenuta dal paziente che, già al 3° mese di trattamento, aveva raggiunto l'importante traguardo della risposta molecolare maggiore (MMR), risposta che non era stata mai raggiunta, in 23 mesi di trattamento con IM. Inoltre in termini di tollerabilità, il nostro paziente non ha mai dovuto interrompere il trattamento.

Ad oggi il nostro paziente mantiene la risposta raggiunta. L'ultima rivalutazione effettuata nel settembre 2011, al 30° mese di trattamento con nilotinib, conferma una risposta stabile e duratura, anzi evidenzia sempre un progressivo decremento del trascritto molecolare.

Certamente questa nostra esperienza testimonia l'importanza dell'applicazione delle linee guida dell'ELN, in grado di individuare pazienti in risposta sub-ottimale, *failure* o con *warnings*, che necessitano di strategie terapeutiche diverse.

Da tutto ciò deriva l'importanza dello switch precoce agli inibitori di seconda generazione in caso di resistenza o intolleranza a imatinib, proprio per l'impatto che il raggiungimento di una precoce risposta molecolare ha sull'outcome a lungo termine dei pazienti, come dimostrato dagli studi di Brandford [27].

Punti chiave del caso

Dose escalation di imatinib

In alcuni pazienti la dose escalation di imatinib si è dimostrata efficace inizialmente nel migliorare alcune risposte ottenute con il dosaggio standard di imatinib in prima linea [15, 16]; tuttavia non sembra in grado di mantenere queste risposte nel tempo.

Alla luce dei dati di efficacia e tollerabilità dimostrate dagli inibitori di II generazione, in caso di resistenza al trattamento appare giustificato uno switch precoce al secondo inibitore, rispetto all'incremento di dose di imatinib, riservando quest'ultima opzione solo ad uno specifico subset di pazienti [17].

Pertanto si conclude che l'incremento di dose di imatinib è un'opzione terapeutica non più indicata, e a tal riguardo le raccomandazioni dell'ELN saranno aggiornate.

Ruolo del BLT (Blood Level Test)

Ad oggi in letteratura non vi è alcuna evidenza clinica che una bassa concentrazione plasmatica di imatinib possa correlare con un'inefficacia terapeutica; inoltre, in caso di valori superiori a 1.000 ng/ml, non vi sono dati in grado di predire l'efficacia terapeutica delle alte dosi di imatinib in caso di resistenza al dosaggio standard.

Infatti, alcuni studiosi si sono interrogati sull'effettivo peso che il BLT possa avere nei pazienti in fallimento terapeutico [28].

In attesa di aggiornamenti sull'adeguata interpretazione clinica dei risultati del BLT, riportiamo quindi le indicazioni in atto riservate per questo test:

- *risposta non soddisfacente al trattamento;*
- *sospetta non aderenza;*
- *sospetta interazione farmacologica;*
- *in caso di severi effetti collaterali per valutare dunque eventuale sovradosaggio causa dell'insorgenza degli avversi.*

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. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Hochhaus A, et al. Chronic Myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-5
3. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17
4. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, Testoni N, Pane F, Amabile M, et al; GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Achieving a major molecular response at the time of complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3037-42
5. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342-50
6. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93: 161-9
7. 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
8. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, Paquette RL, Kuriyan J, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (ST1571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002; 2: 117-25
9. Nicolini FE, Corm S, Lê QH, Sorel N, Hayette S, Bories D, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective

- analysis from the French intergroup of CML (Fi (phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006; 20: 1061-6
10. Chu S, Xu H, Shah NP, Snyder DS, Forman SJ, Sawyers CL, et al. Detection of BCR-ABL kinase mutations in CD34+ cells from chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission on imatinib mesylate treatment. *Blood* 2005; 105: 2093-8
 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. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio, et al. 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
 13. Picard S, Titier K, Etienne G, Teillet 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
 14. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, et al; IRIS 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
 15. Kantarjian H M, Larson RA, 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
 16. Jabbour E, Kantarjian H, 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
 17. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia: A review of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2011; 117: 897-906
 18. Goh HG, Choi SY, Kim D, Kim SH, Lee J, Jang EJ, et al. Efficacy of nilotinib versus high-dose imatinib in early CP chronic myeloid leukemia patients who have suboptimal molecular responses to standard-dose imatinib (RE-NICE multicenter study). *Haematologica* 2011; 96 (s2): abstract 0695
 19. 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. Poster presentation, 16th Congress of EHA, London, June, 2011
 20. 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
 21. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN 107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006; 94: 1765-9
 22. Weisberg E, Manley P, Breitenstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob S, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129-41
 23. 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
 24. Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib resistant or imatinib-intolerant philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2011; doi: 10.1002/cncr.26249
 25. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-9
 26. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 4933-8
 27. Hughes TP, Branford S. Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 477-87
 28. 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