

Leucemia mieloide cronica: un caso di paziente giovane ad alto rischio Sokal in risposta non ottimale a imatinib e trattato efficacemente con nilotinib

Fausto Palmieri¹

Abstract

Here we describe a case of a young patient with chronic myeloid leukemia, at high-risk according to the Sokal index, who started imatinib at standard dose and obtained a sub-optimal response at 12 months. This condition was not automatically an indication to change therapy, but considering the patient as suboptimal, we decided to switch to a second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), nilotinib 800 mg/die, obtaining soon a complete cytogenetic response (CCYR), thereafter a major molecular response (MMoR). Delayed achievement of cytogenetic and molecular is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving imatinib therapy. Therefore we can hypothesize that this kind of patient could be eligible for an early switch to second-generation TKI.

Keywords: chronic myeloid leukemia, sub-optimal response, nilotinib

Chronic myeloid leukemia: successful therapy with nilotinib in a young patient with high Sokal risk and in sub-optimal response with imatinib
CMI 2010; 4(Suppl. 6): 13-16

CASO CLINICO

In data 2 settembre 2008 giungeva alla nostra osservazione un giovane uomo di anni 22, inviato dal medico curante per sospetta emopatia.

Il paziente presentava da 20 giorni febbre, astenia e dimagrimento.

L'esame emocromocitometrico praticato presso il nostro centro evidenziava leucocitosi, lieve anemia e piastrinosi (Tabella I), mentre la formula leucocitaria si configurava come illustrato in Tabella II.

L'esame obiettivo evidenziava marcata splenomegalia, con margine inferiore palpabile a 16 cm dall'arcata costale. All'anamnesi familiare il paziente risultava essere figlio unico. L'esame morfologico del midollo osseo evidenziava una spiccata iperplasia della serie granuloblastica in tutte le fasi maturative compatibile con diagnosi di malattia mieloproliferativa cronica.

Lo studio citogenetico convenzionale presentava la traslocazione t(9;22) (q34;q11) in tutte e 30 le metafasi analizzate.

Lo studio molecolare eseguito con tecnica RT-PCR evidenziava un trascritto ibrido

Perché descriviamo questo caso

Perché questo caso ci mostra come un attento monitoraggio nei pazienti con leucemia mieloide cronica, seguendo i criteri ELN 2009 (European LeukemiaNet), mette in evidenza alcune categorie di pazienti, come quelli in risposta sub-ottimale dopo 12 mesi di terapia con imatinib, con caratteristiche prognostiche sfavorevoli e outcome simile ai pazienti considerati in fallimento terapeutico, che si possono giovare in maniera efficace di un precoce cambio di inibitore

¹ Ematologia e Trapianto Emopoietico, AORN S.G. Moscati, Avellino

Disclosure

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

Corresponding author
Dott. Fausto Palmieri
fausto.palmieri@alice.it

Parametro	Valori rilevati	Valori normali
WBC	315.000/ml	4.000-10.000/ml
Hb	11,1 g/dl	12-16 g/dl
Plts	403.000/mm ³	150.000-400.000/mm ³

Tabella I

Esame emocromocitometrico del paziente alla sua prima visita

BCR-ABL con giunzione di tipo b2a2 codificante per una proteina di tipo p210.

Pertanto veniva posta diagnosi di leucemia mieloide cronica in fase cronica a rischio Sokal alto: 1,78.

Neutrofilii	44%
Linfociti	2%
Eosinofili	4%
Basofili	13%
Metamielociti	4%
Mielociti	10%
Promielociti	16%
Mieloblasti	7 %

Tabella II

Formula leucocitaria del paziente alla sua prima visita

TRATTAMENTO

Il 10 settembre 2008 il paziente iniziava trattamento con imatinib al dosaggio standard di 400 mg/die, ottenendo una risposta ematologica in IV settimana (WBC = 5.600/ml con normalizzazione della formula leucocitaria).

Alla V settimana si evidenziavano una risposta ematologica completa con milza non più palpabile.

Non è stato registrato alcun effetto collaterale durante il trattamento con imatinib.

Dopo tre mesi di trattamento il paziente era in risposta ottimale con risposta ematologica completa e risposta citogenetica parziale (Ph+ nel 15% delle 20 metafasi esaminate). Lo studio molecolare eseguito con RT-PCR quantitativo evidenziava una ratio BCR-ABL/ABL espresso secondo IS (*International Standard*) di 19,6 (il valore all'esordio era pari a 78) [1].

Dopo sei mesi di trattamento il paziente aveva ottenuto una risposta ematologica completa, una risposta citogenetica parziale (Ph+ nel 20% delle 29 metafasi esaminate). Il rapporto BCR-ABL/ABL espresso in IS era pari a 4,07.

Dopo un anno di trattamento con imatinib 400 mg/die il paziente, sempre con risposta ematologica completa, presentava ancora risposta citogenetica parziale (Ph+ 5% delle 20 metafasi esaminate), risultando

pertanto un paziente con risposta sub-ottimale. Lo studio molecolare rivelava ancora un trascritto BCR-ABL/ABL IS = 1,41, quindi un warning.

Il dosaggio plasmatico di imatinib evidenziava un livello di 1.960 ng/ml. Visto il mancato ottenimento della risposta citogenetica completa, la giovane età del paziente, l'alto valore del rapporto BCL-ABL/ABL (IS = 1,41 dopo dodici mesi di trattamento) si decideva di diversificare il trattamento alla luce dei dati pubblicati da Alfonso Quintás-Cardama su *Blood* nel 2009 [4].

Dopo una rivalutazione clinica, laboratoristica e cardiologica completa, comprendente ecocardiogramma con frazione di eiezione ed elettrocardiogramma, nel novembre 2009 il paziente iniziava trattamento con nilotinib 400 mg x 2/die.

Dopo tre mesi di trattamento sempre in risposta ematologica completa il paziente otteneva una risposta citogenetica completa: 46 XY [30], ma una risposta molecolare non ancora maggiore: BCR-ABL/ABL IS = 0,347.

Dopo sei mesi di trattamento sempre in risposta ematologica e citogenetica completa, il paziente otteneva una risposta molecolare maggiore, con BCR-ABL/ABL IS = 0,1% del valore iniziale. Dopo 9 mesi di trattamento, sempre in risposta ematologica e citogenetica completa, il paziente evidenziava un approfondimento della risposta molecolare maggiore, con BCR-ABL/ABL IS = 0,01.

Il paziente è tuttora in trattamento senza alcuna tossicità né ematologica né extraematologica, tollerante ottimamente la terapia con nilotinib (Tabella III).

DISCUSSIONE

I pazienti in risposta sub-ottimale secondo le definizioni dell'European Leukemia-Net del 2006 [1] rappresentano una distinta categoria di pazienti con un outcome che è differente (generalmente peggiore), rispetto a quello dei pazienti in risposta ottimale [2-3]. Inoltre i pazienti in risposta sub-ottimale costituiscono un gruppo eterogeneo nel quale le implicazioni prognostiche sono differenti, a seconda di quando la risposta sub-ottimale è stata evidenziata (6-9-12-18 mesi) [2].

Nel caso clinico presentato, la risposta citogenetica parziale a 12 mesi evidenzia un criterio di risposta sub-ottimale (Tabella IV).

Un lavoro pubblicato da Quintas-Cardama su *Blood* nel 2009 [4] dimostra come i pazienti che a 12 mesi non hanno raggiunto una risposta citogenetica completa (CCyR), abbiano un alto rischio di progressione e come tali possono essere candidati per uno switch terapeutico pur essendo considerati sub-ottimali per le linee guida ELN. Secondo i criteri ELN [1], rivisitati nel 2009 [5], i pazienti in risposta sub-ottimale possono ancora trarre beneficio da imatinib, ma l'outcome a lungo termine potrà non essere ottimale, pertanto per essi si aprono almeno due opportunità terapeutiche: a) incremento della dose di imatinib; b) cambio ad un inibitore di tirosin chinasi di seconda generazione. Secondo gli scarsi dati della letteratura, la *dose escalation* di imatinib (a 600 o 800 mg/die) sembra essere efficace in alcuni pazienti, nel breve periodo [6], ma la maggior parte sembra perdere nel tempo i benefici acquisiti inizialmente [7-8].

Inoltre in un lavoro pubblicato di recente da Baccarani su *Blood* [9], che costituisce il più ampio studio randomizzato pubblicato ad oggi, comprendente 216 pazienti ad alto rischio Sokal, in prima linea di trattamento, l'impiego delle alte dosi non mostrava differenze significative di risposta: infatti la CCyR risultava del 64% nel braccio alte dosi (imatinib 800 mg/die), verso una CCyR del 58% nel braccio dosi standard (imatinib 400 mg/die).

Alla luce di tali dati e considerando che il nostro giovane paziente, con Sokal ad alto

Mese	Trattamento	Risultati
Settembre 2008	Diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> RT-PCR = 78 Milza palpabile
Ottobre 2008	Imatinib 400 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> CHR Milza non più palpabile
Gennaio 2009	Imatinib 400 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> CHR PCyR RT-PCR = 19,6
Aprile 2009	Imatinib 400 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> CHR PCyR RT-PCR = 4,07
Ottobre 2009	Imatinib 400 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> CHR PCyR RT-PCR = 1,41
Novembre 2009 Febbraio 2010	Nilotinib 400 mg x 2/die Nilotinib 400 mg x 2/die	<ul style="list-style-type: none"> CHR CHR CCyR RT-PCR = 0,347
Maggio 2010	Nilotinib 400 mg x 2/die	<ul style="list-style-type: none"> CHR CCyR MMoIR
Agosto 2010	Nilotinib 400 mg x 2/die	<ul style="list-style-type: none"> CHR CCyR MMoIR

rischio, presentava una concentrazione plasmatica di imatinib di 1.960 ng/ml (di gran lunga superiore al valore soglia identificato in 1.000 ng/ml), anche se l'assenza di dati prospettici impedisce, ad oggi, di prendere una decisione in merito al possibile tentativo di aumentare il dosaggio di imatinib, anche quando il *Blood Level Testing* sia maggiore di 1.000 ng/ml, optavamo per una diversificazione del trattamento, passando a nilotinib 800 mg/die, frazionato in 2 somministra-

Tabella III

Sintesi del percorso clinico e terapeutico del paziente

CCyR = risposta citogenetica completa;
CHR = risposta ematologica completa;
MMoIR = risposta molecolare maggiore;
PCyR = risposta citogenetica parziale
RT-PCR = Real Time PCR

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta sub-ottimale	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%)	< MMoIR
18 mesi	MMoIR	< MMoIR	< CCyR	NA
Qualsiasi momento durante la terapia	MMoIR stabile o in via di miglioramento	Perdita di MMoIR Mutazioni	Perdita di CHR/CCyR Mutazioni CCA in cellule Ph⁺	Un aumento nei livelli di trascritto CCA in cellule Ph ⁻

Tabella IV

Raccomandazioni dell'European LeukemiaNet del 2006 [1], integrate con quelle del 2009 [5]: valutazione complessiva della risposta a imatinib in prima linea nella fase cronica iniziale

In grassetto le aggiunte ELN 2009

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

zioni. Questa nostra decisione è stata anche incoraggiata dai dati dello studio di Kantarjian presentato all'ASH 2009 [10], nel quale in 226 pazienti resistenti o intolleranti a imatinib, dopo 24 mesi di trattamento con nilotinib, 800 mg/die, veniva raggiunta una risposta citogenetica completa nel 41% dei pazienti, che saliva al 58% se venivano considerati solo i pazienti che prima di iniziare il trattamento con nilotinib erano già in risposta ematologica completa.

Nilotinib è un inibitore di seconda generazione, molto più potente di imatinib, sia

in vivo sia in vitro, dotato di una maggiore selettività e affinità di legame con il dominio chinasi di BCR-ABL; i legami a idrogeno di imatinib sono sostituiti da interazioni lipofile, che rendono questo composto apparentemente meno mutageno [11].

Nel caso del nostro paziente con risposta sub-ottimale a 12 mesi nilotinib si è dimostrato efficace, rapido nell'ottenere una risposta ottimale e maneggevole. In base a questa nostra esperienza è pertanto possibile prospettare un impiego precoce di tale inibitore in pazienti con queste caratteristiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. Jabbour E, Kantarjian HM, 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
7. Rea D, Etienne G, Corm S, Cony-Makhoul P, Gardembas M, Legros L et al. Imatinib dose escalation for chronic phase-chronic myelogenous leukemia patients in primary suboptimal response to imatinib 400mg daily standards therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1193-96
8. Breccia M, Stagno F, Vigneri P, Latagliata R, Cannella L, Del Fabro V et al. Imatinib dose escalation in 74 failure or suboptimal response chronic myeloid leukemia patients at 3-year follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85: 375-7
9. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, Haznedaroglu I, Porkka K, Pane F et al. Comparison of imatinib 400mg and 800mg daily in front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009; 113: 4497-4504
10. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety, and long-term outcomes. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114:1129
11. 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