

Uno sguardo al paziente sub-ottimale nell'era dei TKI

Antonella Gozzini¹

Nel mondo della leucemia mieloide cronica (LMC) imatinib continua pienamente a rinnovare l'entusiasmo di 10 anni fa: infatti, i risultati dello studio IRIS aggiornati ad 8 anni [1] riportano una sopravvivenza globale (OS) dell'85% e una sopravvivenza libera da progressione (PFS) del 92%, confermando anche per l'ottavo anno di osservazione una percentuale di evoluzione in FA/CB estremamente bassa (0,4%).

Dopo l'iniziale stupore dei dati di efficacia di imatinib gli sforzi si sono concentrati per individuare i pazienti resistenti e per ottimizzare le strategie terapeutiche. Sappiamo dallo studio IRIS che una percentuale dal 15 al 25% dei casi mostrava una resistenza citogenetica primaria a 18 mesi di terapia, con una percentuale di resistenza secondaria dal 7 al 15%. Una recente analisi pubblicata da Lavallade e coll. [2] stima che la possibilità di un individuo in trattamento con imatinib da 5 anni dalla diagnosi di mantenere la risposta citogenetica completa sia del 63%, anche se tale valore può essere sottostimato da un certo numero di pazienti che hanno interrotto la terapia nonostante avessero ottenuto una risposta.

Sappiamo bene che la ragione del successo terapeutico nella LMC risiede nel "target molecolare" e nella possibilità di utilizzare terapie "selettive". La disponibilità di nuove molecole che riescano a bersagliare anche i meccanismi di resistenza sono in continua espansione.

Si conoscono dei meccanismi di resistenza che sono dipendenti da BCR-ABL stesso come l'amplificazione oncogenica delle proteine e l'insorgenza di mutazioni del sito

di legame con imatinib. Nonostante il numero di mutazioni puntiformi individuate continui a crescere, il loro impatto clinico è estremamente variabile tra i singoli pazienti e raramente vi è una correlazione con la sopravvivenza. Nicolini [3] ha dimostrato una diminuzione della PFS e OS per solo quei pazienti con mutazioni del *p-loop* e per quelli con alterazioni T315I. Chu e coll. [4] hanno invece identificato mutazioni nei progenitori LMC in 7 su 8 pazienti in fase cronica con incremento del trascritto, dimostrando soltanto in 2 pazienti una progressione di malattia confermando che non tutte le mutazioni sono clinicamente significative (dati presentati all'ASH 2009, New Orleans).

Tra i meccanismi di resistenza BCR-ABL indipendenti esistono numerosi studi volti all'analisi dei fenomeni che regolano l'efflusso di farmaco, l'*uptake* intracellulare, il legame e la concentrazione plasmatica del farmaco. Mahon e coll. [5] hanno dimostrato un incremento nell'espressione delle P-glicoproteine (Pgp) della pompa di efflusso in cellule di pazienti in crisi blastica che avevano incrementato il dosaggio di imatinib. Questi fenomeni sono ancora oggetto di studio e ci sono pareri discordanti sull'attribuire loro una rilevanza clinica. Anche studi sul polimorfismo *multi-drug resistance* sono molto attivi per individuare caratteristiche biologiche che possano individuare i pazienti rispondenti da quelli non rispondenti a imatinib.

Per capire invece se la concentrazione plasmatica di imatinib correli con la risposta sono necessarie ancora validazioni; al momento non esistono dati prospettici sul-

¹ Divisione di Ematologia, AUO Careggi, Firenze

Disclosure

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

Corresponding author

Dott.ssa Antonella Gozzini
antonella.gozzini@unifi.it

la intensificazione di dose di imatinib per i pazienti con livello sub-ottimale plasmatico di farmaco.

I pazienti che falliscono imatinib dovrebbero essere analizzati sia per la *compliance* sia per l'eventuale presenza di mutazioni puntiformi ed essere considerati per un cambio di atteggiamento terapeutico. Le opzioni a nostra disposizione sono l'incremento di dose, il cambio di inibitore o un trapianto allogenico.

Se siamo di fronte ad una resistenza, magari dovuta ad una esposizione sub terapeutica di imatinib, potremmo tentare di "bypassare" la resistenza con un incremento del dosaggio di farmaco. Ci sono almeno 4 studi clinici [6-9] che valutano l'efficacia di alte dosi di imatinib (600-800 mg/die) in pazienti non trattati in fase cronica, ma soltanto uno [7] ha dimostrato un miglioramento sulla sopravvivenza libera da trasformazione rispetto ad un gruppo di controllo.

Jabbour [10] riporta a 3 anni una *Event Free Survival* (EFS) del 47% e una OS del 76% in 84 pazienti resistenti a imatinib trattati con dosi elevate di imatinib con un 40% di CCyR e un 30% di pazienti che manteneva una CCyR a 5 anni di follow-up. A oggi, avendo a disposizione TKI di seconda generazione che mostrano dati più che incoraggianti, la strada della *dose escalation* è da ritenersi destinata per specifici *setting* di pazienti, ricordando che la decisione terapeutica ottimale deve basarsi su un accurato studio del fenomeno di resistenza.

In particolare nilotinib appare colpire selettivamente la conformazione inattiva di Abl e con un'attività più alta. L'aggiornamento dei dati a 24 mesi di trattamento con nilotinib in pazienti resistenti a imatinib su 226 pazienti presentato all'ASH 2009 da Kantarjan [11] dell'MD Anderson Cancer Center di Houston riporta un 41% di risposte citogenetiche complete. Questo dato sale al 58% se vengono considerati i pazienti che avevano già una risposta ematologica completa prima di cominciare il trattamento con nilotinib in seconda linea. Un ulteriore dato è il raggiungimento della risposta molecolare maggiore nel 58% dei pazienti che avevano una risposta citogenetica completa e una ematologica. L'OS a 24 mesi è del 87%.

Risultati simili sono stati presentati anche sulla vasta popolazione dello studio ENACT [12], 1.793 pazienti resistenti (tutte le fasi) e intolleranti trattati con nilotinib in II linea. Interessanti sono stati i dati presentati sugli anziani > 65 anni, che non mostrano alcuna

differenza per quanto riguarda l'*outcome* o la *safety* rispetto alla popolazione giovane in corso di trattamento con nilotinib.

Nel nostro supplemento troviamo la descrizione di quattro casi clinici di pazienti affetti da LMC che abbiano poi sviluppato resistenza a imatinib.

La dottoressa Luciano, dell'Ematologia dell'Università Federico II di Napoli, riporta un caso di un giovane paziente affetto da LMC in *Early Chronic Phase* con basso rischio Sokal trattato con imatinib dose standard, in risposta sub-ottimale a 18 mesi per non raggiungimento della *Major Molecular Response* (MMoIR) secondo le linee guida ELN 2006, pur essendo in risposta citogenetica completa (CCyR) dal sesto mese di terapia. Dopo un'analisi mutazionale che rivela la presenza della mutazione L248V, il paziente inizia il trattamento con nilotinib 400 mg/bid ottenendo a 3 mesi di terapia una risposta molecolare maggiore (ratio 0,1%).

Anche il caso descritto dal dottor Breccia del Policlinico Umberto I, Università la Sapienza di Roma, riporta il caso di un giovane paziente affetto da LMC in fase cronica trattato con imatinib a dose standard in risposta sub-ottimale a 6 mesi e diventato successivamente resistente a 12 mesi per non raggiungimento della risposta citogenetica parziale (< PCyR secondo le linee guida ELN). Due consecutive analisi mutazionali del dominio chinasi di BCR-ABL non hanno evidenziato la presenza di mutazioni puntiformi e ripetuti dosaggi plasmatici di imatinib non hanno documentato una "concentrazione inadeguata" di farmaco sebbene non vi sia ad oggi alcuna evidenza clinica che una bassa concentrazione plasmatica di imatinib possa correlare con una inefficacia terapeutica.

Questi due casi clinici ci introducono nella "zona grigia" dei pazienti sub-ottimali, per i quali la decisione terapeutica non ha specifiche linee guida da seguire. Di questi pazienti sappiamo che devono essere strettamente sorvegliati perché il loro destino potrebbe essere quello di essere *slow-responders* e di diventare ottimali oppure quello di diventare resistenti.

Dopo 10 anni di imatinib sappiamo che la risposta molecolare ha avuto negli anni momenti molto contraddittori ma che rappresenta comunque un *end-point* importantissimo nella storia della malattia impattando sull'*outcome* a lungo termine. È stato ampiamente descritto come il raggiungimento della MMoIR si associ ad una EFS a 12 mesi del 90% rispetto ad un *rate* del 60% per

coloro che non la raggiungono. Tale dato è confermato a 18 mesi con EFS del 95% per i pazienti in risposta ottimale secondo le linee guida ELN rispetto al 60% dei pazienti sub-ottimali [13]. Sappiamo anche dai dati generati in questi 10 anni come il raggiungimento di una MMolR si associ ad una più lunga durata di una CCyR e a una maggiore PFS [14].

In questi due casi descritti l'applicazione dei criteri ELN (*European LeukemiaNet*) riesce ad evidenziare categorie di pazienti distinte per le quali un cambio della strategia ha prodotto un successo terapeutico. In uno dei due casi descritti l'incremento del dosaggio di imatinib non ha prodotto alcuna modifica della risposta. I dati presenti in letteratura su questo specifico atteggiamento terapeutico sono scarsi e in particolare vi sono segnalazioni su casistiche esigue di nessun vantaggio in termini di raggiungimento della MMolR per pazienti in risposta sub-ottimale molecolare con la *dose escalation* di imatinib [15-16].

Un lavoro pubblicato da Quintas-Cardama su *Blood* nel 2009 [17], citato nel dettaglio nella discussione del caso clinico del dottor Breccia, dimostra come su una casistica di 258 pazienti non in risposta citogenetica la probabilità di raggiungimento della CCyR decresce, mentre aumenta la probabilità di progredire ad ogni singolo *time-point* di 3, 6 e 12 mesi. È interessante notare come i pazienti che a 12 mesi non hanno raggiunto una CCyR abbiano un alto rischio di progressione e come tali possono essere buoni candidati per uno *switch* terapeutico pur essendo di fatto considerati sub-ottimali per le linee guida ELN. A questo proposito il gruppo del dottor Alvarado del MDACC di Houston ha recentemente pubblicato (*Cancer*, 2009) come i pazienti in risposta sub-ottimale a 6 mesi abbiano un EFS e un TFS (*Transforming Free Survival*) simili ai *failure*, mentre a 12 e 18 mesi la TFS dei pazienti sub-ottimali è sovrapponibile a quella degli ottimali [18]. I dati prodotti dal gruppo GIMEMA su una ampia casistica di 423 pazienti individua nei pazienti sub-ottimali una significativa riduzione del *rate* di EFS e FFS (*Failure Free Survival*) sia a 6 che a 12 mesi rispetto ai pazienti in risposta ottimale [19].

Nel caso descritto dalla dottoressa Russo Rossi di Bari viene riportata la storia di una giovane donna di 30 anni affetta da LMC-CP, trattata con imatinib a dose standard

in risposta sub-ottimale a 16 mesi per non raggiungimento di una MMolR e ricorrenza di tossicità ematologica con la comparsa di una anomalia citogenetica aggiuntiva (+8) nel clone Ph- in assenza di mutazioni puntiformi del dominio chinasi BCR-ABL. Alla paziente viene consigliato lo *switch* a TKI di seconda generazione, precocemente rispetto alle raccomandazioni ELN, con ottenimento dopo 3 mesi di terapia con nilotinib 400 mg/bid, della MMolR e della CCyR con scomparsa della trisomia 8 precedentemente riscontrata. È interessante segnalare come il trattamento con nilotinib in questo specifico caso clinico non abbia provocato una tossicità midollare come quella osservata durante il trattamento con imatinib e abbia rapidamente realizzato una *clearance* delle alterazioni cromosomiche aggiuntive come ad indicare una efficacia profonda a livello della cellula staminale.

La relazione della dottoressa Tomaselli di Palermo ci illustra invece il particolare caso di un giovane paziente diabetico affetto da LMC-CP che, a causa di un raro effetto collaterale (emorragia vitrea) di grado 3 dovuto al trattamento con imatinib, sospende la terapia e perde la risposta citogenetica ottenuta a 6 mesi. L'introduzione di nilotinib 400 mg/bid riporta il paziente in CCyR e rapidamente in MMolR. A 18 mesi dall'inizio del trattamento con nilotinib il paziente è in risposta ottimale con un buon compenso della glicemia e senza particolare variazione della terapia antidiabetica in atto.

Nuovi e stimolanti dati dell'utilizzo di TKI di seconda generazione in prima linea dimostrano una velocità di raggiungimento della risposta molecolare sorprendente che ci spinge a pensare che nel prossimo futuro il raggiungimento della risposta molecolare sarà *l'end-point* primario della terapia con TKI.

A più di 10 anni dall'introduzione di imatinib nello scenario della LMC abbiamo assistito a una vera e propria rivoluzione terapeutica. In particolare gli sforzi sono rivolti nella identificazione dei pazienti a rischio di progressione alla diagnosi, nella scelta della migliore terapia *front-line* per questi e nella identificazione di strategie terapeutiche della leucemia mieloide.

Il mondo della mieloide cronica è cambiato radicalmente negli ultimi 10 anni e continuerà a farlo con la speranza di ottenere la terapia adeguata per la totalità dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Deininger M, O'Brien S, 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. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3358-63
3. Nicolini FE, Corm S, Lè 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
4. 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
5. Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, Belloc F, Turcq B, Nicolini F et al. Evidence that resistance to nilotinib may due to BCR-ABL, Pgp or Src kinase overexpression. *Cancer Res* 2008; 68: 9809-16
6. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 2873-8
7. Aoki E, Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Giles F, Garcia-Manero G et al. High-dose imatinib mesylate treatment in patients (Pts) with untreated early chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML): 2.5-year follow-up. *J Clin Oncol* 2006 (ASCO Meeting Abstracts) 24: 6535
8. Hughes TP, Branford S, White DL, Reynolds J, Koelmeyer R, Seymour JF et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood* 2008; 112: 3965-73
9. Baccarani M, Castagnetti F, Simonsson B, Porkka K, Haznedaroglu IC, Nagler A et al. Cytogenetic and molecular response to imatinib in high risk (Sokal) chronic myeloid leukemia (CML): results of an European LeukemiaNet prospective study comparing 400 mg and 800 mg front-line. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: 185
10. 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
11. 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
12. Nicolini FE, Alimena G, Al-Ali HK, Turkina AT, Shen Z, Jootar S et al. Final safety analysis of 1.793 CML patients from ENACT (Expanding Nilotinib Access In Clinical Trials) study in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2009; 94(s2): 255-6
13. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Foroni L, Druker BJ et al. Reduction of BCR-ABL Transcript levels at 6, 12, and 18 months (mo) correlates with long-term outcomes on imatinib (IM) at 72 mo: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) in patients (pts) with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: 334
14. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Huang X, Garcia-Manero G, Faderl S et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008; 112: 837-45
15. Rea D, Etienne G, Corm S, Cony-Makhoul P, Gardembas M, Legros L et al. Imatinib dose escalation for chronic phase-chronic myelogenous leukaemia patients in primary suboptimal response to imatinib 400 mg daily standard therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1193-6
16. Breccia M, Stagno F, Vigneri P, Latagliata R, Cannella L, Del Fabro Vet al. Imatinib dose escalation in 74 failure or suboptimal response chronic myeloid leukaemia patients at 3-year follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85: 375-7
17. Quintas-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 myelogenous leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315-21

18. 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
19. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Sartor D, Cavazzini F, Rupoli S et al. Suboptimal response to imatinib 400 mg daily for CML in early CP: a GIMEMA CML WP analysis of 423 consecutive patients. EHA 2009 #628