

Terapia con nilotinib dopo resistenza e intolleranza a imatinib in paziente con LMC e trisomia del cromosoma 8

Caso clinico

Antonella Russo Rossi¹

Abstract

In this article is presented the case of a 30-year-old woman with chronic myeloid leukaemia (CML) treated with imatinib for 15 months, and then with nilotinib as second-line therapy. Two episodes of grade 3 neutropenia, the detection of the trisomy of chromosome 8 and the failed achievement of a major molecular response (MMoR) in 15 months led to the switch to nilotinib. With nilotinib the patient obtained the lack of the genetic anomaly in 3 months and a complete molecular response (CMoR) in 6 months, all confirmed at 9 months. No haematologic or extra-haematologic adverse events were detected with this second-line agent.

Keywords: chronic myeloid leukemia, nilotinib, intolerance to imatinib, neutropenia imatinib-related

Nilotinib therapy after resistance and intolerance to imatinib in CML patient with trisomy of the chromosome 8

CMI 2010; 4(Suppl. 5): 23-27

¹ UO Ematologia con Trapianto, Bari

CASO CLINICO

Nel febbraio 2008 una donna di 30 anni si presenta alla nostra attenzione per riscontro di leucocitosi e splenomegalia. All'esame emocromocitometrico presenta: WBC 161.000/ μ l, Hb 10,4 g/dl, Plt 543.000/ μ l.

Nell'anamnesi ha familiarità per patologie neoplastiche e assenza di altre comorbilità.

Alla paziente viene posta diagnosi di Leucemia Mieloide Cronica (LMC) Philadelphia-positiva (Ph+) (b3a2) con cariotipo 46, XX, t(9;22) (q34;q11); rischio alto calcolato con il Sokal score. La valutazione molecolare quantitativa (*real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction* = qRT-PCR) dà un risultato di 48,839 (copie di BCR-ABL/ABL x 100) secondo l'International Scale (IS). Viene effettuata la tipizzazione HLA ma la paziente non ha un donatore familiare HLA compatibile.

A marzo 2008 inizia la terapia di prima linea con imatinib 400 mg/die.

Durante il primo mese di trattamento (aprile 2008), però, la paziente presenta neutropenia di grado 3 (cioè con *Absolute Neutrophil Count* o ANC < 1.000/ μ l), per cui il trattamento con imatinib viene interrotto. Al recupero ematologico dopo una settimana di sospensione viene ripreso il trattamento con imatinib allo stesso dosaggio di 400 mg/die (primo episodio di tossicità ematologica di grado 3).

Viene effettuato il monitoraggio della risposta ematologica, citogenetica e molecolare secondo le raccomandazioni dell'*European*

Perché descriviamo questo caso?

Per conoscere le possibilità terapeutiche della LMC in caso di intolleranza a imatinib e per valutare gli effetti di uno switch terapeutico a un agente di seconda linea in tempistiche diverse da quelle raccomandate

Disclosure

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

Corresponding author

Dott.ssa Antonella Russo Rossi
antorussorossi@libero.it

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta sub-ottimale	Fallimento	Warning
Baseline	NA	NA	NA	Alto rischio CCA/Ph+ (era anche del9q+ e ACA in cellule Ph+)
3 mesi	CHR e almeno mCyR (Ph+ ≤ 65%)	No CyR (Ph+ > 95%) (era < CHR)	< CHR (era no HR)	NA
6 mesi	Almeno PCyR (Ph+ ≤ 35%)	< PCyR (Ph+ > 35%)	No CyR (Ph+ > 95%) (era anche < CHR)	NA
12 mesi	CCyR	PCyR (Ph+ 1-35%)	< PCyR (Ph+ > 35%)	< MMolR
18 mesi	MMolR	< MMolR	< CCyR	NA
Qualsiasi momento durante la terapia	MMolR stabile o in via di miglioramento	Perdita di MMolR Mutazioni (era anche ACA in cellule Ph+)	Perdita di CHR/CCyR Mutazioni CCA in cellule Ph+	Un aumento nei livelli di trascritto CCA in cellule Ph-

Tabella I
Raccomandazioni dell'European LeukemiaNet del 2009, confrontate con quelle del 2006 [1]: valutazione complessiva della risposta a imatinib in prima linea nella fase cronica iniziale. In grassetto le aggiunte ELN 2009. Modificato da [2]

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; MMolR = risposta molecolare maggiore; NA = non applicabile; PCyR = risposta citogenetica parziale

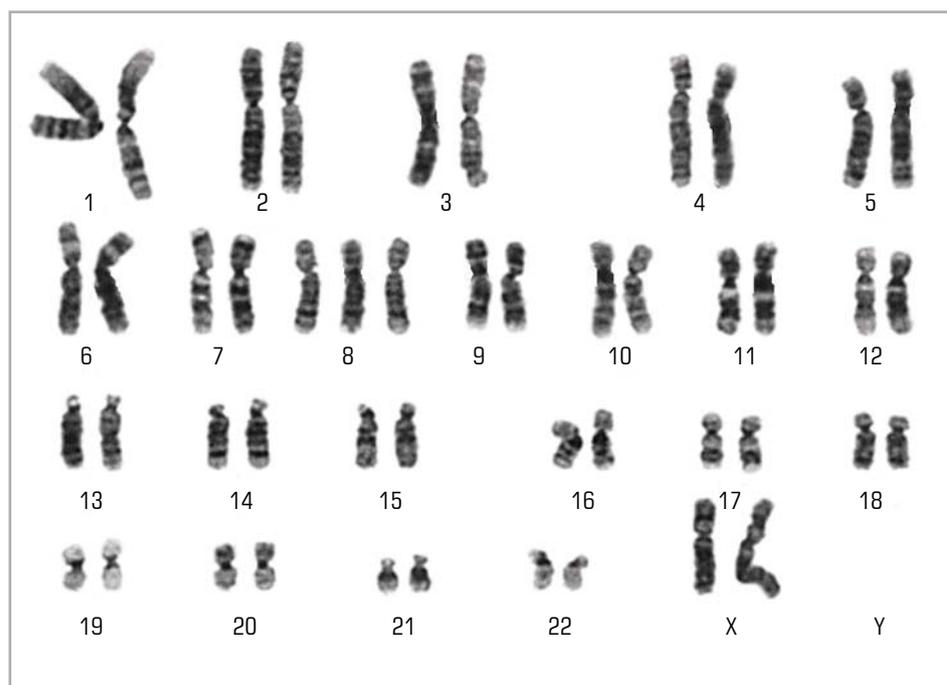
Figura 1
Cariotipo della paziente effettuato a 12 mesi dall'inizio del trattamento con imatinib: in questa metafase è possibile notare la trisomia del cromosoma 8

LeukemiaNet del 2006 [1] e al terzo mese di terapia (giugno 2008) la paziente ottiene la risposta ematologica completa e una risposta citogenetica minore (con 10 metafasi Ph+ su 20 analizzate).

Il mese successivo (luglio 2008), per la ricomparsa della tossicità ematologica (neutropenia di grado 3) la paziente necessita di un'ulteriore sospensione di imatinib. Al recupero ematologico dopo una settimana viene ripreso il trattamento con imatinib allo stesso dosaggio di 400 mg/die (secondo episodio di tossicità ematologica di grado 3).

Al sesto mese (settembre 2008), la paziente presenta una risposta ematologica completa e una risposta citogenetica parziale (RCyP) con 7 metafasi Ph+ su 20 analizzate. La valutazione molecolare quantitativa mediante qRT-PCR dà un risultato di 2,568 (copie di BCR-ABL/ABL x 100) secondo l'International Scale (IS).

Al dodicesimo mese di trattamento (marzo 2009) la paziente raggiunge la risposta citogenetica completa (CCyR), ma l'analisi del cariotipo rivela un'anomalia citogenetica aggiuntiva (ACA), cioè la trisomia del cromosoma 8



	Imatinib	Imatinib	Imatinib	Nilotinib
Tempo	1 mese	3 mesi	11 mesi	9 mesi
Effetti positivi	-	<ul style="list-style-type: none"> • CHR dopo 3 mesi • mCyR dopo 3 mesi con 10/20 metafasi Ph+ 	<ul style="list-style-type: none"> • PCyR dopo 6 mesi con 7/20 metafasi Ph+ • CCyR dopo 12 mesi • Analisi mutazionale negativa dopo 15 mesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimento della CCyR dopo 3 mesi • Scomparsa della trisomia dopo 3 mesi (conferma dopo 6 e dopo 9) • MMolR dopo 3 mesi • CMolR dopo 6 mesi e negatività alla nested PCR • CMolR confermata a 9 mesi e negatività alla nested PCR • Assenza di tossicità ematologica o extraematologica
Effetti negativi	Tossicità ematologica di grado 3 (neutropenia)	Tossicità ematologica di grado 3 (neutropenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia di grado 1-2 • Comparsa di trisomia del cr 8 dopo 12 mesi (4/20 metafasi) • Persistenza della trisomia dopo 15 mesi (5/20 metafasi) 	

soma 8 in 4/20 metafasi analizzate (Figura 1), tutte metafasi Ph-; non presenta ancora la risposta molecolare maggiore (MMolR) (qRT-PCR = 0,622).

Durante questi 12 mesi la paziente continua la terapia con imatinib pur presentando neutropenia di grado 1-2.

Considerando la giovane età della paziente, la comparsa di un clone aggiuntivo nelle cellule Ph-negative (definite *warning* nelle ELN 2006 e del 2009, v. Tabella I), e il mancato raggiungimento della risposta molecolare maggiore al 12° mese (che oggi è inserito come *warning* nelle raccomandazioni ELN 2009), a quindici mesi dall'inizio del trattamento (giugno 2009) viene fatta una nuova valutazione midollare.

L'analisi del cariotipo conferma la CCyR e l'anomalia citogenetica aggiuntiva, cioè la trisomia del cromosoma 8 in 5/20 metafasi analizzate. La paziente non raggiunge la risposta molecolare maggiore (MMolR) (qRT-PCR = 0,552). Viene effettuata l'ana-

lisi mutazionale che non evidenzia alcuna mutazione.

Dopo 16 mesi di trattamento con imatinib abbiamo considerato la risposta della nostra paziente come sub-ottimale (ACA+, no MMolR a 12 e a 15 mesi) e non potendo effettuare una *dose escalation* di imatinib per la persistente neutropenia di grado 1-2 e due episodi di neutropenia di grado 3, nel luglio 2009 abbiamo deciso di passare al trattamento di seconda linea con nilotinib 400 mg BID.

Nell'ottobre 2009 (3° mese) la paziente presenta una risposta citogenetica completa e non è più evidenziabile l'anomalia citogenetica precedentemente riscontrata nel clone Ph-.

Inoltre alla valutazione molecolare quantitativa (qRT-PCR) e semi-quantitativa (nested PCR) si evidenzia una risposta molecolare maggiore (qRT-PCR = 0,030, ma positività alla nested PCR).

Dopo 6 mesi, nel gennaio 2010, l'analisi citogenetica conferma la scomparsa

Tabella II

Schema terapeutico della paziente ed effetti positivi e negativi provocati

|| = sospensione del trattamento per una settimana; CCyR = risposta citogenetica completa; CHR = risposta ematologica completa; CMolR = risposta molecolare completa; cr = cromosoma; mCyR = risposta citogenetica minore; MMolR = risposta molecolare maggiore; PCyR = risposta citogenetica parziale; Ph = cromosoma Philadelphia

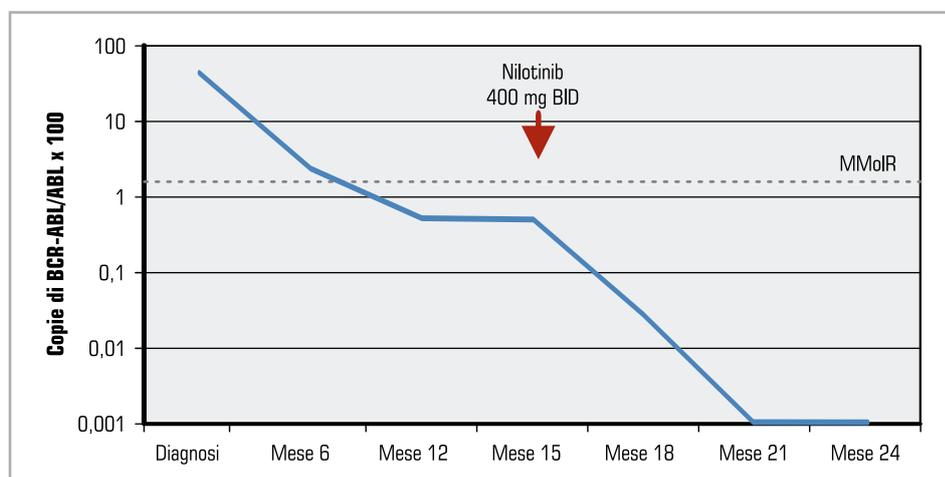


Figura 2

Andamento della risposta molecolare maggiore secondo i risultati ottenuti con la qRT-PCR: la MMolR è stata ottenuta soltanto dopo l'introduzione in terapia di nilotinib (freccia rossa)

dell'anomalia del cromosoma 8; l'analisi molecolare dimostra una ulteriore riduzione del trascritto (negatività alla nested PCR).

Dopo 9 mesi di terapia con nilotinib, nell'aprile 2010, persiste CCyR e l'analisi molecolare conferma la negatività alla nested PCR (Tabella II, Figura 2).

DISCUSSIONE

Benché la terapia con imatinib sia generalmente ben tollerata e le reazioni avverse più comuni (quali edema, nausea e vomito, crampi muscolari e rash cutaneo – tossicità extra-ematologica) si osservino nei pazienti che necessitano di dosaggi più elevati, la tossicità ematologica da imatinib è invece abbastanza frequente. Infatti la neutropenia riscontrata nel nostro caso è riportata in circa il 27% dei pazienti, mentre il 19% va incontro a piastrinopenia [3].

Tutti questi eventi avversi sono generalmente reversibili dopo riduzione del dosaggio e/o dopo la temporanea sospensione del trattamento. Solo rari casi richiedono l'interruzione definitiva.

La nostra paziente ha effettuato i controlli e il monitoraggio seguendo la tempistica delle ELN 2006 [1] raggiungendo una risposta ematologica e citogenetica al 3°, al 6° e al 12° mese. Al 12° mese, però, pur avendo raggiunto la risposta citogenetica completa (CCyR), ci siamo trovati di fronte a tre *warning*:

- rischio Sokal alto;
- la comparsa di una anomalia citogenetica aggiuntiva (ACA), quale la trisomia del cromosoma 8, nel clone Ph-;
- il non raggiungimento della risposta molecolare maggiore (MMoIR) al 12° mese.

Questo ci ha portato a effettuare un monitoraggio più stretto e a ripetere una valutazione midollare e quindi citogenetica dopo tre mesi (15° mese).

La rivalutazione midollare ha confermato la CCyR, l'ACA nel clone Ph-, e una risposta molecolare stabile ma non maggiore.

A questo punto, non potendo incrementare il dosaggio di imatinib per la ricorrente tossicità ematologica (neutropenia G3), e facendo riferimento ai dati di letteratura sull'importanza del precoce raggiungimento della MMoIR insieme alla CCyR negli outcome a lungotermine (EFS, PFS) [4,5], abbiamo avviato la paziente al trattamento con un inibitore delle tirosin-chinasi di seconda generazione.

Vista l'assenza di comorbilità in anamnesi e lo screening mutazionale negativo per la ricerca di mutazioni, la paziente, anche se prima del 18° mese, ha iniziato la terapia con nilotinib al dosaggio di 400 mg BID.

Nilotinib è un inibitore di seconda generazione con una affinità di legame per il dominio chinasi di BCR-ABL da 30 a 50 volte superiore rispetto a imatinib.

Studi clinici di fase II hanno dimostrato un'elevata attività di nilotinib nei pazienti resistenti o intolleranti a imatinib con il raggiungimento di una rapida e stabile risposta citogenetica e molecolare [6,7].

Non è descritta una cross-intolleranza tra imatinib e nilotinib in virtù della maggiore selettività di quest'ultimo e in circa il 10% (*vs* 20%) dei pazienti è descritta tossicità ematologica quale neutropenia e trombocitopenia [8]. La tossicità extra-ematologica di nilotinib è di modesta entità e spesso transitoria (cefalea, rash cutaneo, nausea, incremento sierico di bilirubina, glucosio e lipasi).

Nel nostro caso clinico, alla valutazione midollare del 3° mese di terapia con nilotinib abbiamo ottenuto una CCyR e la non evidenza della trisomia del cromosoma 8 nel clone Ph- precedentemente rilevata. La paziente ha inoltre raggiunto la MMoIR (qRT-PCR = 0,03 con positività alla nested PCR).

La trisomia del cromosoma 8 generalmente si osserva nelle mielodisplasie e nelle leucemie acute secondarie a mielodisplasie (MDS); solo pochi casi di pazienti affetti da LMC sviluppano una MDS probabilmente, secondo quanto ipotizzato da alcuni Autori, a seguito di un danno di una cellula staminale diversa da quella della LMC precedente all'inizio del trattamento con imatinib [9-11].

In alcuni lavori è stata riportata la comparsa di ACA come la trisomia del cromosoma 8 nel clone Ph- durante la terapia con imatinib, ma il significato clinico di queste anomalie citogenetiche non è noto [12].

Dopo 6 mesi di trattamento con nilotinib la paziente ha confermato la risposta citogenetica completa e migliorato la risposta molecolare fino a raggiungere la negatività alla nested PCR confermata anche all'ultima valutazione midollare del 9° mese di trattamento (aprile 2010).

In conclusione, nel caso della nostra paziente la decisione di effettuare uno switch verso nilotinib anche prima della tempistica proposta dalle raccomandazioni ELN ha consentito, in assenza di tossicità ematolo-

gia e/o extraematologica, di ottimizzare la risposta con il raggiungimento della risposta molecolare fino alla risposta molecolare completa e di eradicare il clone anomalo (trisomia del cromosoma 8) emerso dopo 12 mesi di terapia con imatinib indicando una efficacia di nilotinib anche a livello della cellula staminale midollare.

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. 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, Apperley J et al. Chronic Myeloid Leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51
3. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1637-47
4. 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
5. 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 a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3037-42
6. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540-6
7. Swords R, Mahalingam D, Padmanabhan S, Carew J, Giles F. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 89-101
8. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1698-1707
9. Abruzzese E, Gozzetti A, Galimberti S, Trawinska MM, Caravita T, Siniscalchi A et al. Characterization of Ph-negative abnormal clones emerging during imatinib therapy. *Cancer* 2007; 109: 2466-72
10. Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J, Kjeldsen L, Dufva IH, Brøndum-Nielsen K. Clonal Ph-negative hematopoiesis in CML after therapy with imatinib mesylate is frequently characterized by trisomy 8. *Leukemia* 2002; 16: 1390-3
11. Medina J, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Giles F et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome-negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* 2003; 98: 1905-11
12. Verma D, Kantarjian H, Shan J, O'Brien S, Estrov Z, Garcia-Manero G et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2010; 116: 2673-81