

Risposta molecolare profonda e precoce indotta da nilotinib in un paziente con leucemia mieloide cronica (LMC) di nuova diagnosi

Caso clinico

Antonella Russo Rossi¹

Abstract

We report a case of a patient with chronic myeloid leukemia diagnosed in January 2012 and treated with nilotinib 600 mg/die as first line therapy. Patient obtained a complete hematologic response (CHR) and improvement of splenomegaly in 2 weeks. In three months the patient obtained complete cytogenetic response (CCR) and an important transcript level reduction (less than 1%). According to the international recommendations, molecular analysis was performed every three months in a LABNET network laboratory. Treatment was never interrupted or reduced due to any adverse event. After 9 months patient achieved a major molecular response (MMR) and during evaluation a MR4 has been documented.

Keywords: Nilotinib; Chronic myeloid leukemia; BCR-ABL; Standardization
Deep and early molecular response induced by nilotinib in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia (CML)
CMI 2013; 7(Suppl 1): 19-23

¹ U.O. Ematologia con Trapianto, Università degli studi di Bari "Aldo Moro"

CASO CLINICO

A gennaio 2012 è giunto alla nostra osservazione un paziente di 52 anni a seguito di improvvisa comparsa di dolore all'ipochondrio sinistro. L'ecografia dell'addome ha evidenziato la presenza di splenomegalia (milza diametro longitudinale 17 cm, area di superficie 109,6 cm²). L'anamnesi patologica è risultata silente. L'esame obiettivo ha confermato la presenza di splenomegalia con polo splenico palpabile a circa 5 cm dall'arcata costale. L'esame emocromocitometrico ha evidenziato una spiccata leucocitosi con globuli bianchi pari a 191.000/mm³, lieve anemia con Hb 11,1 g/dl e conta piastrinica pari a 341.000/mm³. La valutazione midollare ha mostrato un quadro ipercellulare con incremento degli elementi della serie mieloide e megacariocitaria.

La valutazione citogenetica convenzionale ha evidenziato un cariotipo 46 XY, t(9;22)(q34;q11) su 20 metafasi analizzate (Figu-

ra 1); l'analisi molecolare effettuata su sangue periferico e midollare ha confermato la presenza del trascritto BCR-ABL del tipo p210 (b2a2). Pertanto è stata effettuata diagnosi di leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica, con rischio SOKAL intermedio pari

Perché descriviamo questo caso?

Per confermare l'importanza di ottenere delle risposte precoci e profonde, sottolineando il valore di un monitoraggio molecolare standardizzato e costante che permetta di valutare la risposta al trattamento. Utilizzare nilotinib in prima linea ha permesso di avere una riduzione del trascritto BCR-ABL/ABL inferiore all'1% già a 3 mesi raggiungendo una risposta completa e profonda dopo un anno di trattamento con una costante riduzione del trascritto molecolare nel tempo

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A. L.go Boccioni, 1 21040 Origgio

Corresponding author

Dott.ssa Antonella Russo Rossi
antorussorossi@libero.it

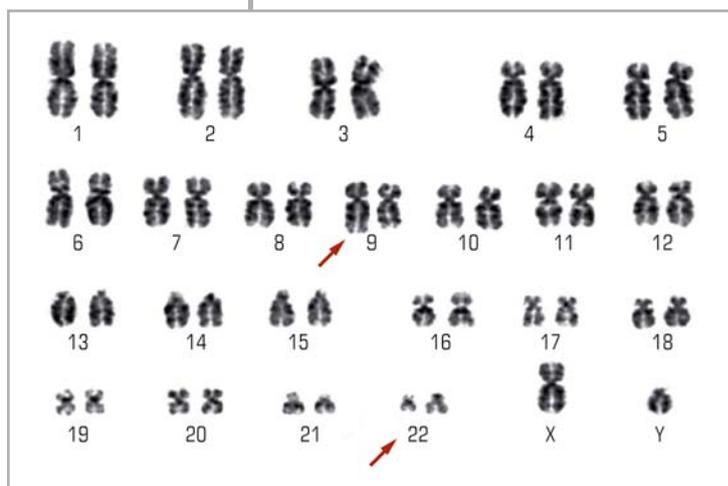


Figura 1. Cariotipo del paziente all'esordio

a 0,989, rischio EURO intermedio pari a 1,322 e rischio EUTOS basso pari a 0,411. In considerazione dell'età del paziente è stata effettuata tipizzazione HLA che ha evidenziato l'assenza di un donatore familiare HLA compatibile.

PERCORSO TERAPEUTICO

A febbraio 2012, dopo un'iniziale citori-duzione con idrossiurea, il paziente ha intrapreso terapia con nilotinib al dosaggio di 600 mg/die (300 mg BID).

Dopo circa due settimane di trattamento, il paziente ha ottenuto una risposta ematologica completa e dopo circa un mese si è osservata una netta riduzione della splenomegalia.

A maggio 2012 (3° mese) il paziente ha confermato la risposta ematologica completa (CHR) e la rivalutazione midollare ha mostrato il raggiungimento di una risposta citogenetica completa (CCR).

Il nostro centro possiede un laboratorio di biologia molecolare standardizzato all'interno del network dei laboratori LABNET. Sin dall'esordio della malattia il monitoraggio molecolare del paziente è stato effettuato ogni 3 mesi fino alla conferma della risposta molecolare maggiore all'interno del network LABNET, in accordo alle raccomandazioni ELN 2009 prima, ed ESMO 2012 successivamente. L'analisi molecolare al 3° mese

effettuata su sangue periferico e midollare ha confermato una risposta ottimale al trattamento con un trascritto non solo inferiore al 10% ma anche inferiore all'1%, con un valore di trascritto BCR-ABL/ABL pari a 0,749 IS quantificabile secondo RT-PCR quantitativa.

Globalmente la terapia è stata ben tollerata, ad eccezione di un transitorio episodio di piastrinopenia di grado 1 comparso dopo un mese di trattamento e successivamente regredito spontaneamente, di un rash cutaneo di grado 1 regredito spontaneamente e di una ri-esacerbazione di crisi emorroidaria regredita con terapia topica e con flavonoidi per via orale.

Successivamente il paziente ha effettuato periodici controlli clinico-ematologici e monitoraggio biochimico.

Ad agosto 2012 (6° mese) la rivalutazione midollare ha confermato la risposta citogenetica completa e la valutazione molecolare in RT-PCR quantitativa ha confermato l'ottenimento di una risposta molecolare ottimale con un valore di trascritto BCR-ABL/ABL pari a 0,21 IS (< 10% e soprattutto < 1% del trascritto).

A novembre 2012 (9° mese) il paziente ha confermato la risposta ematologia completa (CHR) e la risposta citogenetica completa (CCR). Dopo 9 mesi di terapia abbiamo assistito ad un'ulteriore riduzione del trascritto molecolare con un valore di BCR-ABL/ABL pari a 0,044 IS con il raggiungimento di una risposta molecolare maggiore (MMR).

All'ultimo controllo effettuato a febbraio 2013 (12° mese) l'andamento rimane positivo e la valutazione molecolare in RT-PCR quantitativa non solo ha confermato il trend di riduzione del trascritto ma il paziente ha raggiunto una risposta molecolare profonda con una riduzione del trascritto di 4 log (MR4) con un valore di BCR-ABL/ABL pari a 0,01 IS (Figura 2).

DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto ha mostrato la possibilità di ottenere una risposta precoce e profonda in un paziente affetto da LMC in

Domande da porsi

- Qual è l'obiettivo terapeutico da porsi in un paziente di nuova diagnosi?
- È stato corretto nel nostro caso iniziare il trattamento con un TKI di seconda generazione?

fase cronica di nuova diagnosi trattato con nilotinib. Benché sia stato documentato che la terapia con imatinib in prima linea determina il raggiungimento della risposta citogenetica completa (CCR) nella maggior parte dei pazienti con LMC [1], i dati di efficacia ottenuti dagli studi in prima linea hanno dimostrato che nilotinib rispetto a imatinib induce risposte molecolari più rapide e profonde. Lo studio registrativo ENESTnd infatti, nel follow up a 36 mesi ha evidenziato un notevole vantaggio in termini di risposte molecolari maggiori e profonde nel braccio sperimentale con nilotinib 300 mg BID rispetto ad imatinib: MMR 73% nilotinib vs 53% imatinib; MR4 50% nilotinib vs 26% imatinib; MR4,5 32% vs 15%. Il vantaggio del braccio con nilotinib è stato confermato in tutti i rischi SOKAL. Tali evidenze ci hanno quindi supportati nella scelta terapeutica di prima linea indirizzata verso il nilotinib.

Due importanti gruppi, esaminando le risposte e gli outcome di pazienti trattati con imatinib in prima linea e con dasatinib o nilotinib in caso di fallimento terapeutico, hanno dimostrato il valore prognostico, in termini di sopravvivenza, dell'ottenimento di una risposta molecolare rapida e profonda. In particolare, ottenere a tre mesi di trattamento una riduzione del trascritto molecolare fino al 10% correla positivamente con la sopravvivenza globale, con la sopravvivenza libera da progressione e con la possibilità di ottenere risposte citogenetiche complete [3, 4]. Questo importante cut off del 10% a 3 mesi e il suo valore prognostico, indipendentemente dal trattamento d'elezione, è stato valutato anche per i pazienti dello studio registrativo ENESTnd in occasione dell'aggiornamento sia a 36 sia a 48 mesi. Il lavoro ha confermato che ottenere un trascritto inferiore al 10% a 3 mesi e inferiore all'1% a 6 mesi non solo si traduce in un vantaggio in termini di sopravvivenza, ma anche in termini di incidenza cumulativa di risposte molecolari maggiori e profonde a 4,5 log a lungo termine fino a 48 mesi. Il dato interessante è che a 3 mesi il 90,7% dei pazienti in trattamento con nilotinib 300 mg BID aveva raggiunto un trascritto molecolare inferiore ad almeno il 10% con una quota importante di pazienti, pari al 56,2%, che aveva ottenuto un trascritto inferiore perfino all'1%. Nel braccio di trattamento con imatinib invece il 66,7% dei pazienti aveva raggiunto un trascritto inferiore almeno al 10%, in cui il 16,3% aveva ottenuto un trascritto inferiore all'1% [5].

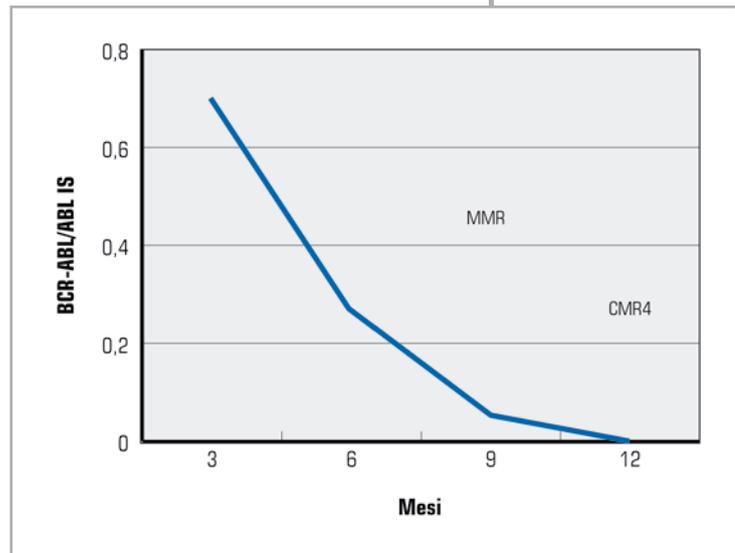


Figura 2. Variazioni del trascritto BCR-ABL/ABL durante il trattamento

Alla luce di queste importanti evidenze, il monitoraggio e la valutazione della risposta al trattamento è stata rivista nelle nuove linee guida ESMO 2012 rispetto alle raccomandazioni ELN 2009 in cui si conferma il valore prognostico di una risposta precoce al trattamento e l'importanza di monitorare e ottenere una riduzione del trascritto pari al 10% nei primi 3-6 mesi per documentare una risposta ottimale [6,7]. Queste nuove raccomandazioni ci hanno guidato verso un attento monitoraggio molecolare del nostro paziente valutando la riduzione del trascritto ogni 3 mesi a partire dal terzo mese.

Il monitoraggio molecolare con una RT-PCR quantitativa permette di valutare la risposta al trattamento con il TKI scelto [8,9]. Vista l'importanza del monitoraggio molecolare nella decisione clinica, è fondamentale non solo avvalersi di un'accurata RT-PCR quantitativa ma anche di un'analisi standardizzata secondo la scala internazionale (IS) e riconosciuta dai laboratori indipendentemente dalle tecniche ed i processi che utilizzano [10]. L'analisi molecolare del nostro paziente, a partire dalla diagnosi e durante tutti i time-point considerati, è stata effettuata attraverso il nostro laboratorio standardizzato all'interno del network LABNET.

Il paziente già dopo tre mesi di trattamento con nilotinib, alla valutazione molecolare, ha evidenziato una riduzione del trascritto inferiore non solo al 10% ma addirittura all'1% che ha consentito di ottenere una risposta molecolare maggiore già dopo 9 mesi di trattamento e una risposta molecolare a 4 log dopo un anno di trattamento.

La nostra considerazione

I dati degli studi e le landmark analysis presentate ad oggi confermano il valore prognostico di risposte precoci e profonde per l'outcome del paziente a lungo termine aprendo la possibilità ad interrompere il trattamento una volta ottenute risposte complete e durature. Per tanto la nostra scelta si è indirizzata verso un TKI di seconda generazione quale nilotinib che ha evidenziato dati di efficacia in prima linea superiori rispetto a imatinib anche in termini di possibilità di raggiungere risposte molecolari precoci e profonde. Adottare questa strategia ci ha permesso di ottenere nei primi tre mesi una risposta rapida e di portare il paziente verso una risposta completa e profonda

A questi dati relativi all'importanza dell'ottenimento di una risposta precoce e profonda se ne aggiunge un altro di non minore rilevanza, ossia la riduzione del rischio di progressioni in fasi avanzate di malattia (Fase Accelerata e Fase Blastica). Nello studio registrativo ENESTnd, dopo il primo anno di trattamento non si è verificato più alcun evento di progressione. Lo 0,7% dei pazienti nel braccio nilotinib a 300 mg/BID vs il 4,2% dei pazienti nel braccio imatinib progredisce nei primi due anni di terapia in

fasi avanzate di malattia e nessuna evoluzione si è osservata fra il secondo e il terzo anno di trattamento [2].

In conclusione il caso clinico del nostro paziente con leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica trattato con nilotinib in prima linea, è indicativo di un eccellente controllo della malattia sia in termini di risposta molecolare precoce e profonda sia sotto il profilo della tollerabilità (assenza di significativi effetti collaterali ematologici e/o non ematologici).

BIBLIOGRAFIA

1. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, 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. 51st ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA, December 5-8, 2009 (abstr 1126)
2. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26: 2197-203. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.134>
3. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 3: 232-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6565>
4. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al; for the SAKK and the German CML Study Group. Early molecular and cytogenetic response is predictive for longterm progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26: 2096-102. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.85>
5. Hochhaus A, Hughes TP, Saglio G, et al; on behalf of the ENESTnd Investigators. Outcome of patients with CML-CP Based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up data from ENESTnd. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: Abstract 167
6. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0779>
7. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2012; 23 (Supplement 7): vii72-vii77
8. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the

- International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116: 3758-65. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-03-273979>
9. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1634-42. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0598>
 10. Branford S, Fletcher L, Cross NC, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008; 112: 3330-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-150680>