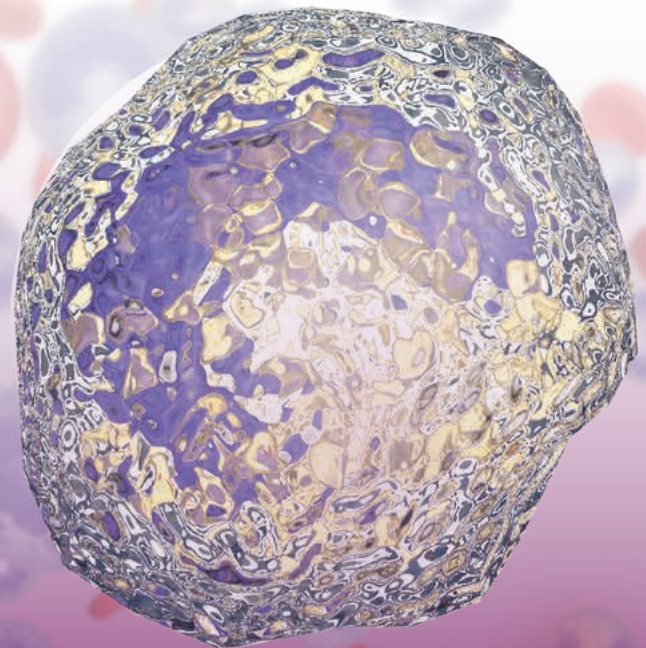


Current **Therapeutics**

Anno XXIV, N. 3, marzo 2021

● ● ● ● ● ● **L'esperienza clinica dell'uso di CPX-351 (daunorubicina/citarabina liposomiale) in adulti con leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC)**



L'esperienza clinica dell'uso di CPX-351 (daunorubicina/citarabina liposomiale) in adulti con leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC)

ISBN 978-88-6756-624-2

ISSN 2035 0236

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/current-therapeutics/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Via Decembrio, 28
20137 Milano
www.springerhealthcare.it

© 2021 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Current Therapeutics. Registrazione del tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997.

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo.

Finito di stampare nel mese di marzo 2021 da Litografia Bruni – Pomezia (RM).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o *Jazz Pharmaceuticals*.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educativo non condizionante di *Jazz Pharmaceuticals*.

L'esperienza clinica dell'uso di CPX-351 (daunorubicina/citarabina liposomiale) in adulti con leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC)

CASI CLINICI

Indice

Nuovi orizzonti nella diagnosi e terapia delle leucemie acute secondarie <i>Alessandro Rambaldi</i>	3
CPX-351: scelta strategica di trattamento per un caso di leucemia mieloide acuta ad alto rischio <i>Luca Frison, Francesca Carobolante, Anna Maria Scattolin</i>	6
Induzione di remissione completa molecolare indotta da un ciclo di CPX-351 in una paziente affetta da carcinoma ovarico e leucemia mieloide acuta therapy-related <i>Elisabetta Todisco</i>	9
Leucemia mieloide acuta secondaria a radioterapia per carcinoma papillifero alla tiroide <i>Prassede Salutari, Marianna D'Aloisio, Stella Santarone, Stefano Pulini</i>	13
Daunorubicina e citarabina liposomiale nel trattamento della leucemia mieloide acuta therapy-related come bridge al trapianto allogenico <i>Domenico Pastore</i>	16

Nuovi orizzonti nella diagnosi e terapia delle leucemie acute secondarie

Alessandro Rambaldi

Università degli Studi di Milano - Direttore Dipartimento di Oncologia-Ematologia
Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Lo scenario dei trattamenti oggi possibili per la Leucemia Mieloide Acuta (AML) sta cambiando rapidamente. Per diversi decenni la classica associazione di un'antraciclina con citarabina (3+7) è stata considerata l'unico trattamento attivo per l'induzione della remissione ematologica. Le variazioni introdotte in merito al tipo di antraciclina utilizzata (daunorubicina, adriamicina, mitoxantrone o idarubicina), alla sua dose (standard o alta) o all'aggiunta di un terzo farmaco (etoposide) hanno modificato poco questo paradigma generale. I progressi raggiunti invece dalla citogenetica e dalla genetica molecolare hanno permesso di definire con sempre maggiore accuratezza i sottotipi biologici della malattia e di conseguenza di definirne meglio la prognosi con i trattamenti fino ad oggi disponibili^[1]. Un gruppo particolare di AML è rappresentato dai casi che si sviluppano a seguito di una precedente mielodisplasia, o che presentano alla diagnosi alterazioni correlabili a mielodisplasia (entrambe definite come AML-MRC), o che si sviluppano come conseguenza di una precedente esposizione a trattamenti genotossici di tipo chemioterapico o radioterapico (t-AML). Per le loro peculiarità cliniche e biologiche questi due gruppi di AML sono stati formalmente riconosciuti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) come entità nosografiche distinte all'interno della classificazione delle neoplasie mieloidi. La capacità di diagnosticare correttamente questi casi è fondamentale per poter offrire al paziente le opportunità migliori di trattamento^[2]. I casi presentati dai colleghi in questa rassegna sono emblematici delle nuove possibilità di diagnosi e cura che oggi possono essere offerte a gruppi di pazienti con AML che fino a poco tempo fa erano quasi sempre considerati incurabili.

Leucemie acute mieloidi e mielodisplasie: un confine non semplice da definire

La diagnosi di AML secondaria (sAML) a una precedente mielodisplasia o malattia mieloproliferativa cronica identifica un gruppo di pazienti a prognosi modesta. Le sAML sono definite dalla presenza di un'antecedente diagnosi di sindrome mielodisplastica, di sindrome mielodisplastica/mieloproliferativa o di malattia mieloproliferativa cronica. In alternativa, in accordo all'attuale classificazione WHO, queste forme secondarie a precedenti disordini ematologici sono incluse nel gruppo delle AML-MRC, che comprende anche entità nosologiche *de novo* caratterizzate, al momento della diagnosi, da evidenze morfologiche di displasia multilineare o da specifiche anomalie citogenetiche correlate a mielodisplasia (**Tabella 1**). Tuttavia, nella pratica clinica quoti-

Tabella 1. Anomalie citogenetiche nelle AML con alterazioni correlate a mielodisplasia. Adattata da Arber DA, et al. 2016^[2]

Cariotipo complesso (3 o più anomalie)	
Anomalie cariotipiche sbilanciate	Traslocazioni cromosomiche bilanciate
-7/del(7q)	t(3;5)(q25.3;q35.1)
del(5q)/t(5q)	t(11;16)(q23.3;p13.3)
i(17q)/t(17p)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
-13/del(13q)	t(1;3)(p36.3;q21.2)
del(11q)	t(2;11)(p21;q23.3)
del(12p)/t(12p)	t(5;12)(q32;p13.2)
idic(X)(q13)	t(5;7)(q32;q11.2)
	t(5;17)(q32;p13.2)
	t(5;10)(q32;q21.2)
	t(3;5)(q25.3;q35.1)



diana la diagnosi di sAML non è semplice, soprattutto quando una precedente storia di mielodisplasia non è adeguatamente documentata o quando la valutazione morfologica non è univoca. Tale condizione, causata spesso dall'inadeguatezza dei preparati oppure dall'eterogeneità interpretativa degli operatori, comporta frequentemente una grande variabilità nella definizione della quota blastica e/o nell'identificazione della presenza di caratteristiche mielodisplastiche.

È possibile tuttavia che anche la citogenetica possa non essere sufficiente a identificare tutti i pazienti con caratteristiche riconducibili a una mielodisplasia. In uno studio recentemente pubblicato, abbiamo valutato la possibilità di identificare, mediante una profilatura molecolare, casi di AML con caratteristiche molecolari che sono frequenti nelle mielodisplasie^[3]. In particolare abbiamo focalizzato la nostra attenzione sui casi di AML a cariotipo normale per evidenziare la presenza di mutazioni sui geni della cromatina (C) e sui geni che controllano lo *splicing* (S) dell'RNA. La presenza di queste mutazioni potrebbe contribuire a definire le caratteristiche biologiche e cliniche di un particolare sottotipo di AML, attualmente non incluso nella classificazione WHO 2016. Abbiamo analizzato il profilo molecolare di una coorte prospettica di 413 pazienti con AML di nuova diagnosi che erano stati arruolati nello studio clinico NILG AML 02/06^[4]. In accordo a quanto descritto da Papaemmanuil^[5], abbiamo selezionato i pazienti che presentavano almeno una mutazione a carico dei seguenti geni: ASXL1, STAG2, BCOR, EZH2, PHF6, SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, RUNX1 e KMT2A-PTD. Abbiamo trovato che il 17% dei pazienti presentava una o più mutazioni in questi geni (CS-AML). Non sorprendentemente, le caratteristiche cliniche di questi pazienti richiamavano quelle più frequentemente osservate nei pazienti con sAML (quali un'età più avanzata, conte di globuli bianchi alla diagnosi più basse e frequenza più elevata di caratteristiche morfologiche di displasia multilineare)^[3]. Questi dati, recentemente riportati anche da ricercatori francesi^[6] indicano quindi che l'approccio integrato basato sulla valutazione clinica, citogenetica e molecolare permette di identificare una ulteriore importante quota di AML con caratteristiche biologiche assimilabili a quelle delle sAML.

Nella nostra esperienza la risposta al trattamento si è confermata essere assai più modesta di quanto osser-

vato nei casi che morfologicamente, citogeneticamente e molecolarmente sono classificabili come *AML de novo*. Infatti in questo gruppo di CS-AML la sopravvivenza è risultata sovrapponibile a quella registrata nei casi di sAML così definiti sulla base dei convenzionali criteri clinici, e ovviamente più modesta rispetto ai casi di *AML de novo* (30% in CS-AML, 17% in sAML e 61% in *AML de novo*, $p < 0,0001$)^[5].

Leucemie acute secondarie a precedenti trattamenti: un problema clinico in espansione?

Le AML secondarie a precedente esposizione ad agenti chemioterapici o a radioterapia (t-AML) costituiscono un'entità clinica molto ben definita. Si stima che circa il 10% di tutti i casi di AML si sviluppino dopo una precedente esposizione del paziente ad agenti chemioterapici, immunosoppressori o a radioterapia per una precedente neoplasia o malattia autoimmune. Il periodo di latenza tra l'esposizione al danno genotossico e l'insorgenza della AML può variare da alcuni mesi a molti anni. Più frequentemente questi casi presentano profili citogenetici ad alto rischio, con anomalie cromosomiche sbilanciate che spesso portano a perdita completa o parziale dei cromosomi 5 e 7. Va segnalato tuttavia che esistono forme di t-AML secondarie all'esposizione ad inibitori della topoisomerasi II, caratterizzate da periodi di latenza brevi e da riarrangiamenti cromosomici spesso bilanciati, coinvolgenti *MLL*, *RUNX1* e *PML-RARA*. La prognosi di questi due gruppi di t-AML è più modesta rispetto alle *AML de novo*, anche se trattandosi spesso di pazienti giovani, contrariamente al passato, non sono oggi ammessi atteggiamenti riduzionistici rispetto alle possibilità di cura^[7]. Appare del tutto chiaro infatti che i casi a biologia favorevole, per esempio le leucemie acute promielocitiche (APL) secondarie, possono giovare degli stessi trattamenti straordinariamente attivi che utilizziamo nei casi *de novo*. Ma anche per i casi caratterizzati da anomalie cariotipiche complesse e coinvolgenti il cromosoma 5 e 7 si aprono oggi prospettive terapeutiche di grande interesse e utilità, considerando che l'incidenza delle t-AML è destinata ad aumentare a causa del significativo incremento della durata della vita media e della probabilità di sopravvivenza dopo un precedente tumore. Inoltre non è da sottovalutare l'imprevedibile tossicità a lungo termine dei numerosi "nuovi farmaci" oncologici.

Un lavoro recentemente pubblicato riporta che l'incidenza di t-AML/sindrome mielodisplastica rappresenta un effetto collaterale a lungo termine significativo nelle donne affette da carcinoma ovarico metastatico trattate con chemioterapici alchilanti e poi con inibitori di PARP per almeno 12 mesi^[9].

Implicazioni terapeutiche della diagnosi di sAML e t-AML

La frequenza sempre maggiore di t-AML e i progressi nella diagnosi di AML secondaria a mielodisplasia o con caratteristiche associate alle mielodisplasie (AML-MRC) hanno importanti implicazioni terapeutiche. In questi pazienti infatti, l'uso della formulazione liposomiale di daunorubicina e citarabina (CPX-351) si è dimostrato particolarmente efficace rispetto alla chemioterapia 3+7. CPX-351 ha indotto un significativo incremento della probabilità di remissione ematologica completa, e soprattutto un incremento della sopravvivenza globale rispetto al braccio di controllo^[9,10]. Nonostante il significativo incremento della durata di neutropenia e piastrinopenia successiva al trattamento, non si è osservata una differenza significativa in termini di tossicità maggiore tra il braccio sperimentale (CPX-351) e quello di controllo (3+7). Inoltre un numero significativamente più elevato di pazienti

assegnati al braccio di trattamento con CPX-351 hanno poi potuto ricevere un trapianto allogenico, suggerendo che questo programma di induzione della remissione completa garantisca un'attività antileucemica più profonda, tale da mantenere la remissione del paziente per un periodo di tempo sufficiente a identificare un donatore e organizzare il trapianto^[9,10]. La maggior efficacia del trapianto nel ridurre il rischio di recidiva leucemica e la necessità di offrirlo alla più ampia fascia di pazienti con sAML e t-AML rappresenta un'urgenza terapeutica che oggi deve essere considerata anche per i pazienti di età avanzata, compresi quelli di oltre 70 anni^[11].

Conclusione

L'enorme progresso compiuto dalla genetica molecolare nella caratterizzazione biologica delle leucemie acute mette a disposizione dei clinici informazioni che devono essere utilizzate per offrire ai pazienti i trattamenti più efficaci per la loro malattia. I nuovi farmaci offrono possibilità terapeutiche prima insperate, ma il loro utilizzo può essere proposto solo a fronte di una caratterizzazione clinica e biologica molto accurata. Quando ciò accade, la stagione della medicina personalizzata non può più considerarsi solo una speranza, bensì una realtà concreta dell'attività clinica quotidiana.

Referenze

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–447.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
3. Caprioli C, Lussana F, Salmoiraghi S, et al. Clinical significance of chromatin-spliceosome acute myeloid leukemia: a report from the Northern Italy Leukemia Group (NILG) randomized trial 02/06. *Haematologica*. 2020; doi: 10.3324/haematol.2020.252825. Epub ahead of print. PMID: 32855275.
4. Bassan R, Intermesoli T, Masciulli A, et al. Randomized trial comparing standard vs sequential high-dose chemotherapy for inducing early CR in adult AML. *Blood Adv*. 2019;3(7):1103 LP – 1117.
5. Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(9):900–901.
6. Gardin C, Pautas C, Fournier E, et al. Added prognostic value of secondary AML-like gene mutations in ELN intermediate-risk older AML: ALFA-1200 study results. *Blood Adv*. 2020;4(9):1942–1949.
7. Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137–2145.
8. Todisco E, Gigli F, Mantiero M, et al. Clinical presentation, diagnosis and management of therapy-related hematological disorders in women with epithelial ovarian cancer treated with chemotherapy and poly-ADP-ribose polymerase inhibitors: A single-center experience. *Int J Cancer*. 2020;Aug 28. doi: 10.1002/ijc.33269. Online ahead of print.
9. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684–2692.
10. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. Five-year final results of a phase III study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):7510.
11. Muffly L, Pasquini MC, Martens M, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood*. 2017;130(9):1156–1164.



CPX-351: scelta strategica di trattamento per un caso di leucemia mieloide acuta ad alto rischio

Luca Frison¹, Francesca Carobolante¹,
Anna Maria Scattolin¹

¹U.O. Ematologia, Ospedale dell'Angelo di Mestre, Azienda ULSS 3 Serenissima, Venezia

Dati del paziente

Uomo, 40 anni, anamnesi lavorativa di pregressa esposizione all'amianto; attualmente lavora come perito tecnico presso azienda di distribuzione di gas metano.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

In anamnesi si segnalano appendicectomia ed episodi recidivanti di tonsillite.

Ad agosto 2017 compariva tumefazione adenopatica laterocervicale destra; a seguito di un'indagine biptica veniva localizzato linfoma linfoblastico T (WHO 2016). Alle indagini di stadiazione mediante TAC toracica e PET-CT si segnalava il riscontro radiologico di massa *bulky* mediastinica; l'esame morfologico e immunofenotipico escludevano il coinvolgimento midollare. Il paziente veniva avviato a programma chemioterapico secondo schema *Northern Italy Leukemia Group* (NILG) 10/07. Il primo ciclo di chemioterapia è stato complicato dall'insorgenza di trombosi venosa all'arto superiore destro, sede di catetere venoso (tipo Midline) e trombosi venosa femorale sinistra. La rivalutazione di malattia eseguita mediante PET-CT nel novembre 2017 documentava una remissione completa. Nel marzo 2019 il paziente iniziava il programma di mantenimento secondo protocollo. Dopo circa 12 mesi, nel corso dei regolari controlli ambulatoriali si rilevava all'emocromo la comparsa di neutropenia moderata ($0,91 \times 10^3/\text{mm}^3$) e piastrinopenia lieve ($91 \times 10^3/\text{mm}^3$) confermate in controlli successivi. A febbraio 2020 il paziente è stato perciò sottoposto a studio midollare.

Esami di laboratorio, indagini strumentali

Si riportano di seguito i risultati degli esami eseguiti.

Emocromo: GB $1,28 \times 10^3/\text{mm}^3$ (N $0,57 \times 10^3/\text{mm}^3$, Ly $0,56 \times 10^3/\text{mm}^3$, Mo $0,11 \times 10^3/\text{mm}^3$), Hb 143 g/dl, piastrine $80 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Esame morfologico di sangue midollare (SM) (Figura 1): cellularità nei limiti, serie eritroblastica discretamente rappresentata, note di diseritropoiesi; serie granuloblastica ridotta, caratterizzata da blocco maturativo, asincronie maturative nucleo-citoplasmatiche e marcata disgranulopoiesi; megacariociti presenti con note di displasia. La popolazione di cellule blastiche è pari al 20% della cellularità totale.

Esame immunofenotipico di SM: marcatori espressi da circa il 15% delle cellule CD45+: CD34, CD117, CD33, CD38, CD56, CD58. Tale popolazione è compatibile con blasti di linea mieloide.

Esame citogenetico (30 metafasi analizzate) di SM: il 90% delle metafasi analizzate è alterato. Sono presenti 3 cloni, due citogeneticamente correlati, il terzo clone rimane distinto, definendo un cariotipo complesso caratterizzato da 5 alterazioni totali. Il primo clone (33% delle metafasi), diploide con 46 cromosomi, presenta un cromosoma dicentrico formato da 2 cromosomi 21 uniti ad anello e un cromosoma 21 aggiuntivo. L'ibridazione *in situ* fluorescente (FISH) esclude il riarrangiamento di RUNX1. Dal primo clone ne deriva un secondo che rappresenta il 24% delle metafasi. Si tratta di un clone iperploide con 47 cromosomi che, rispetto al precedente, acquisisce un marker cromosomico non identificabile al bandeggio, nel quale la FISH dimostra la presenza del

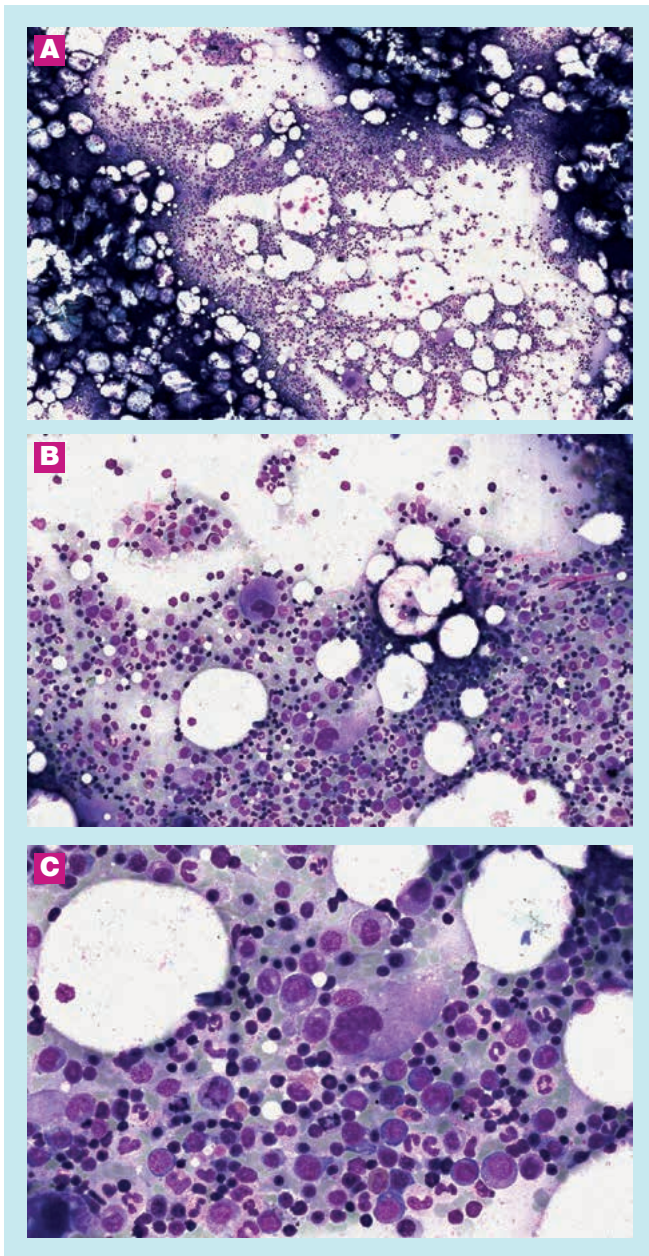


Figura 1. (A) Esame morfologico di sangue midollare caratterizzato da cellularità nella norma, note di diseritropoiesi e dismegacariocitopoiesi, serie granuloblastica ridotta, rappresentata soprattutto nelle fasi precoci di maturazione. Quadro compatibile con AML (blasti mieloidi pari al 20%). (B) Ingrandimento 10x: si segnalano megacariociti atipici/displastici. (C) Particolare della foto (B).

gene RUNX1. Infine, il terzo clone (33% delle metafasi) è diploide con 46 cromosomi ed è caratterizzato da un cromosoma dicentrico formato rispettivamente dai cromosomi 7 e 11: da questa alterazione deriva una delezione del braccio lungo del cromosoma 7 (7q-), un *gain* di 11q e una trisomia del 11. Il restante 10% delle me-

tafasi presenta un cariotipo normale a 46 cromosomi. *Next Generation Sequencing*: è stata identificata una variante patogenetica del gene DNMT3A (VAF = 42,3%).

Conclusioni diagnostiche

Leucemia mieloide acuta *therapy-related* (t-AML secondo WHO 2016)^[1].

Terapia e decorso clinico

Da marzo 2020 il paziente è stato trattato con daunorubicina/citarabina liposomiale, CPX-351, 44 mg/100/m² nei giorni 1,3 e 5, secondo schema d'induzione, con conseguimento di remissione morfologica di malattia. La fase di aplasia, della durata di circa 22 giorni, è stata complicata da mucosite G3 (secondo la scala CTCAE) e neutropenia febbrile, caratterizzata dall'assenza di isolati microbiologici, che ha prontamente risposto alla terapia antibiotica ad ampio spettro (piperacillina/tazobactam). Il paziente, candidato a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE), ha successivamente ricevuto 2 cicli di consolidamento *outpatient*, in assenza di complicanze intercorrenti.

Le condizioni cliniche generali si sono sempre mantenute soddisfacenti e, nonostante il pregresso trattamento chemioterapico intensivo *pediatric-like* per il raggiungimento della remissione del linfoma linfoblastico T, non si sono verificate manifestazioni di cardiotoxicità nel breve-medio termine. Un ecocardiogramma transtoracico eseguito al termine della chemioterapia documentava infatti: "Ventricolo sinistro di normali dimensioni con funzione sisto-diastolica globale e cinetica regionale conservate (FE 60%). Ventricolo destro di normali dimensioni, con funzione globale normale. Atrii e aorta di normali dimensioni. Trascurabile reflusso mitralico, valvola aortica tricuspidale continente. Trascurabile reflusso tricuspide con pressione polmonare nei limiti (34 mmHg). Non versamento pericardico".

A luglio 2020 il paziente è stato sottoposto a trapianto allogenico di CSE.

Discussione

Il caso descritto riguarda un paziente di giovane età, con malattia leucemica mieloide ad alto rischio per "secondarietà", che ha ricevuto un precedente trattamento di tipo intensivo e prolungato, quale quello utilizzato nei protocolli *pediatric-like*. La miglior opzione terapeutica per questa



tipologia di paziente deve necessariamente prevedere l'impiego di una chemioterapia intensiva, finalizzata all'ottenimento di una remissione di malattia, successivamente consolidata da trapianto allogenico di CSE^[2].

In quest'ottica si è scelto di somministrare CPX-351: nelle forme "secondarie" l'utilizzo di questo farmaco si giova di una percentuale di risposta completa alla terapia di induzione superiore allo standard terapeutico^[3]

e di una tossicità extra-ematologica inferiore^[4]. Anche nel caso clinico presentato la maggiore tossicità è stata una citopenia prolungata, fortunatamente non gravata da eventi infettivi maggiori.

Per la maneggevolezza in termini di utilizzo e la bassa tossicità, CPX-351, come nel nostro caso clinico, è da considerare una valida opzione *bridge to transplant* in tutti i pazienti candidabili a tale procedura.

Key Points

- CPX-351 rappresenta una valida alternativa alla chemioterapia tradizionale per l'induzione della remissione nel paziente con t-AML candidato ad allotrapianto.
- La tossicità a breve termine di CPX-351 è comparabile a quella della chemioterapia tradizionale.

Bibliografia

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-2405.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424-447.
3. Maakaron JE, Mims AS. Daunorubicin-cytarabine liposome (CPX-351) in the management of newly diagnosed secondary AML: a new twist on an old cocktail. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(2):127-133.
4. Alfayez M, Kantarjian H, Kadia T, et al. CPX-351 (Vyxeos) in AML. *Leuk Lymphoma*. 2019;61(2):288-297.

●●●●● Induzione di remissione completa molecolare indotta da un ciclo di CPX-351 in una paziente affetta da carcinoma ovarico e leucemia mieloide acuta therapy-related

Elisabetta Todisco

Reparto di Onco-Ematologia, Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano

Dati del paziente

Paziente di 68 anni, donna, professoressa universitaria.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

Nell'ottobre del 2015 è stata posta diagnosi di adenocarcinoma sieroso di alto grado bilaterale dell'ovaio (Staging: pT3c pN0, Grading: G3).

Il trattamento eseguito in prima linea è stato carboplatino-paclitaxel per 6 cicli, seguiti da bevacizumab di mantenimento fino a febbraio 2017, per un totale di 18 cicli. È seguito un intervento chirurgico di citoriduzione secondaria, e successivamente un'ulteriore chemioterapia con carboplatino e doxorubicina cloridrato in una formulazione di liposomi pegilati per 8 cicli. Una volta ottenuta la remissione di malattia la paziente ha proseguito il mantenimento con niraparib a partire dal gennaio 2018. Nel settembre 2019 si è verificata progressione linfonodale di malattia ovarica, trattata con radioterapia delle sedi captanti in PET che ha determinato controllo della malattia ovarica. In concomitanza con la ripresa della malattia la paziente ha sviluppato una grave pancitopenia che ha imposto la sospensione del niraparib. Per tale motivo è stata eseguita una valutazione midollare. Esame obiettivo: negativo.

Esami di laboratorio, indagini strumentali

Di seguito si riportano i risultati degli esami eseguiti.

- Esame emocromocitometrico: GB 910/mm³, emoglobina 9,6 g/dl, piastrine 26.000/mm³

- Aspirato midollare: lo striscio dell'aspirato midollare (AM) era ipocellulato con pochi frustoli valutabili e la biopsia osteomidollare (BOM) mostrava cellularità fortemente ridotta e pari a circa il 20% di quella normale. L'analisi morfologica evidenziava blasti mieloidi non granulati e con elevato rapporto nucleocitoplasmatico e cromatina fine (CD34+) pari al 25%; blocco maturativo della serie granuloblastica con asincronismo nucleo/citoplasmatico e anomalie tintoriali, spostamento a sinistra della curva maturativa con significativo incremento della percentuale di promielociti e mielociti in oltre il 50% delle cellule appartenenti alla serie mieloide. Erano presenti nuclei di tipo pseudo-Pelger; marcata displasia della serie eritroblastica con prevalenza di forme immature e caratterizzata da marcata megaloblastosi, con figure mitotiche, nuclei picnotici, numerosi ponti internucleari e intercitoplasmatici, gemmazione nucleare, sfrangiamento del citoplasma. Tali alterazioni displastiche coinvolgevano più del 60% della filiera eritroide; megacariociti (2 campo) distrofici (micro-megacariociti). Conclusioni: leucemia mieloide acuta *therapy-related* (t-AML secondo la classificazione WHO 2016).
- Analisi citofluorimetrica del materiale midollare: presenza di blasti mieloidi pari al 20% della frazione leucocitaria con il seguente fenotipo: CD45, CD13, CD33, CD38, HLA-DR, Mpo (30%), CD133, CD123, CD45RA CD34+ CD117+.
- Biopsia osteomidollare: cellularità fortemente ri-



dotta e pari a circa il 20% della cellularità normale. Granulopoiesi con precursori: la caratterizzazione immunohistochimica documenta come la quota di precursori CD34+ sia pari al 20% degli elementi nucleati (conta eseguita su 500 cellule). Megacariociti presenti ma distrofici. Trama reticolinica lievemente infittita.

- L'analisi citogenetica dell'aspirato midollare eseguita con bandeggio in quinacrina con risoluzione superiore alle 350 bande aveva consentito l'analisi di 20 metafasi ottenute da coltura di sangue midollare. Tre metafasi hanno presentato una traslocazione bilanciata tra il braccio lungo del cromosoma 3 e il braccio lungo del cromosoma 21.
- L'analisi di ibridazione fluorescente in situ (FISH) evidenziava riarrangiamento dei geni MECOM in 3q26 e RUNX1 in 21q22. Diciassette metafasi hanno presentato un cariotipo femminile normale. Cariotipo: 46, XX,t(3;21)(q26;q22)[3]/46,XX[17].
- L'analisi mutazionale effettuata mediante tecnologia *Next-Generation Sequencing* (IonTorrentS5), utilizzando il pannello diagnostico *Oncomine Myeloid Research Assay*, mostrava la presenza di mutazione del gene SH2B3 c.622G>C p.(Glu208Gln) con VAF 50,65%, la presenza di trascritto di fusione RUNX1(4)-MECOM(2) al 35,6% e la presenza di trascritto di fusione RUNX1(3)-MECOM(2) al 5,73%.

Conclusioni diagnostiche

Leucemia mieloide acuta (AML) *therapy-related* (t-AML, classificazione WHO 2016) con t(3;21) e riarrangiamento RUNX1-MECOM.

Terapia e decorso clinico

Nel mese di ottobre 2019 la paziente è stata sottoposta, in regime di ricovero, a chemioterapia di induzione con daunorubicina/citarabina liposomiale, CPX-351 (daunorubicina 44 mg/citarabina 100 mg/m² nei giorni 1,3 e 5) ottenendo una remissione completa (RC) morfologica, fenotipica, citogenetica e molecolare.

La profilassi è consistita di posaconazolo 300 mg/die per os e levofluoxacina 500 mg/die per os e aciclovir 800 mg/die. Durante la fase di aplasia è comparsa iperpiressia, risoltasi dopo 48 ore di terapia antibiotica a largo spettro per endovena con piperacillina-tazobactam 4,5 g/3 volte al giorno e amikacina 1000 mg/die,

in assenza di segni radiologici di polmonite (TAC torace ad alta risoluzione negativa) e/o positività colturali (emoculture da sangue venoso periferico e catetere venoso centrale e tamponi negativi).

La ricostituzione granulocitaria (granulociti neutrofilici >1000/mm³) si è osservata dopo 30 giorni dalla prima somministrazione di CPX-351 mentre quella megacariocitaria (numero delle piastrine >100.000/mm³) dopo 38 giorni. La paziente è stata trasfusa con 8 unità di emazie concentrate e 10 pool/s piastrinici filtrati e irradiati. È stato somministrato il fattore di crescita granulocitario (filgrastim 30), una fiala/die sottocute, dal giorno +15 dalla prima dose di CPX-351 fino a ricostituzione granulocitaria. In considerazione dell'età della paziente, dei precedenti trattamenti ricevuti e dell'ottenimento della RC molecolare si è deciso di non sottoporla a chemioterapia di consolidamento, ma di avviarla a trapianto di cellule staminali emopoietiche dalla figlia aploidentica, preceduto da chemioterapia di condizionamento a ridotta intensità.

Alla valutazione nel maggio 2020 la signora gode di ottime condizioni cliniche generali e la rivalutazione della AML e dell'adenocarcinoma ovarico dopo sei mesi dal trapianto aploidentico evidenzia RC di entrambe le malattie.

Discussione

La t-AML è una potenziale complicanza tardiva della terapia citotossica che si riscontra con incidenza variabile ma crescente nei pazienti lungo sopravvivenza dopo tumore solido^[1]. Le pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale (EOC) sono esposte a cicli multipli di chemioterapia a base di platino durante il decorso della loro malattia. Un'analisi epidemiologica pubblicata nel 2011 ha mostrato che l'incidenza complessiva di t-AML è dello 0,17%, con una latenza mediana allo sviluppo di leucemia di 4 anni (intervallo 0-27 anni)^[2].

Recentemente sono stati pubblicati due importanti studi, che mostrano un significativo vantaggio nella sopravvivenza libera dalla malattia (DFS) in pazienti affette da EOC sia di nuova diagnosi^[3] sia recidivate^[4] dopo trattamento con l'inibitore della ADP-ribosio polimerasi (PARP-i) olaparib. In questi due studi è stata riportata un'incidenza di t-AML dell'1-2%. Tale incidenza è stata confermata da studi successivi in cui le pazienti erano state trattate con altri PARP-i come niraparib^[5] e rucaparib.^[6]

Tuttavia il dibattito sulla reale incidenza delle t-AML resta aperto e in letteratura mancano dati relativi alla gestione

terapeutica e la prognosi di queste sfortunate pazienti. Notoriamente le t-AML sono neoplasie a elevata complessità mutazionale e cariotipica caratterizzate da estese delezioni cromosomiche, che non ospitano un singolo *tumor suppressor gene* recessivo, ma causano una sindrome genica contigua (CGS) che comporta aploinsufficienza e conseguentemente un microambiente midollare aberrante che contribuisce all'ematopoiesi maligna. Queste caratteristiche biologiche sono responsabili dell'elevata chemiorefrattarietà e della prognosi sfavorevole.

La migliore opzione terapeutica per queste forme di AML a elevato rischio biologico è il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche, a cui le pazienti devono essere avviate il più rapidamente possibile. Come noto la DFS post-trapianto allogenico è fortemente influenzata dallo stato della malattia al momento del trapianto. Pertanto, è di fondamentale importanza ottenere una buona qualità di risposta prima del trapianto allogenico. Questo obiettivo non è facile da ottenere con la chemioterapia convenzionale in considerazione dell'intrinseca chemiorefrattarietà della AML^[7].

CPX-351, formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina (rapporto molare di 5:1) viene interiorizzato preferenzialmente e per un tempo più prolungato dai blasti leucemici rispetto ai progenitori midollari normali e per tale motivo sembra spiegare un'attività antileucemica più efficace^[8].

Lo studio randomizzato di fase 3 di confronto fra CPX-

351 e chemioterapia di induzione standard ha mostrato nei pazienti anziani (età 60-75 anni) con leucemia mieloide acuta ad alto rischio una sopravvivenza globale (OS) significativamente prolungata per i pazienti del braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (OS a 1-anno: 41,5% per CPX-351 vs 27,6% per il regime 3+7; OS a 2-anni: 31,1% per CPX-351 vs 12,3% per 3+7)^[9].

Conclusioni

La AML con t(3;21) e riarrangiamento dei geni MECOM in 3q26 e RUNX1 in 21q22 è tipicamente secondaria a sindrome mielodiplastica, leucemia mieloide cronica e *therapy-related* ed è caratterizzata da chemiorefrattarietà, decorso aggressivo e prognosi sfavorevole^[10].

La chemioterapia di induzione con CPX-351 ha consentito di ottenere un'ottima qualità di remissione della AML (RC molecolare) senza significativa tossicità extraematologica (neutropenia febbrile) e con una tossicità ematologica di durata accettabile.

L'ottenimento della RC molecolare dopo un solo ciclo di induzione con CPX-351 ha reso possibile l'effettuazione in tempi brevi della procedura allotrapiantologica, unica terapia potenzialmente attiva considerando le caratteristiche biologiche ad alto rischio della AML.

In conclusione, il caso descritto conferma che CPX-351 è un farmaco efficace per superare l'intrinseca chemiorefrattarietà di AML con caratteristiche biologiche ad alto rischio e che tale farmaco potrebbe rappresentare la terapia di elezione per le t-AML.

Key points

- Le t-AML sono neoplasie a elevata complessità mutazionale e cariotipica.
- L'incidenza delle t-AML è variabile ma crescente nei pazienti lungo sopravvissuti dopo tumore solido esposti a chemioterapia e a PARP-i.
- CPX-351 è un farmaco efficace per superare l'intrinseca chemiorefrattarietà di AML con caratteristiche biologiche ad alto rischio e potrebbe rappresentare la terapia di elezione per le t-AML.
- Nel caso descritto, l'ottenimento della RC molecolare dopo un solo ciclo di induzione con CPX-351 ha reso possibile l'effettuazione in tempi brevi della procedura allotrapiantologica, unica terapia potenzialmente attiva per le t-AML.



Bibliografia

1. Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, et al: Association of chemotherapy for solid tumors with development of therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in the modern era. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):318-325.
2. Vay A, Kumar S, Seward S, et al. Therapy-related myeloid leukemia after treatment for epithelial ovarian carcinoma: an epidemiological analysis. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):456-60.
3. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505.
4. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284.
5. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164.
6. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-1961.
7. Chua CC, Fleming S, Wei AH. Clinicopathological aspects of therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(1):3-12.
8. Riassunto della Caratteristiche del Prodotto - Vyxeos Liposomal
9. Lancet EJ, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine Plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2684-2692.
10. Maki K, Yamagata T, Kinuko M. Role of the RUNX1-EVI1 fusion gene in leukemogenesis. *Cancer Sci.* 2008;99(10):1878-1883.

●●●●● Leucemia mieloide acuta secondaria a radioterapia per carcinoma papillifero alla tiroide

Prassede Salutari¹, Marianna D'Aloisio¹,
Stella Santarone¹, Stefano Pulini¹

¹Dipartimento Oncologia Ematologia, Ospedale Civile Spirito Santo, Pescara

Dati della paziente

Donna caucasica di 52 anni, impiegata.

Anamnesi patologica remota e prossima

Nel 2003 la paziente è stata sottoposta a tiroidectomia totale per carcinoma papillifero della tiroide, trattato successivamente con radioterapia metabolica terminata nel settembre 2003. Nel mese di ottobre 2019 per un episodio di iperpiressia è stata trattata a domicilio con antibiotico terapia come da indicazione del medico curante per circa 7 giorni.

Esami di laboratorio, indagini strumentali

Viene effettuato un controllo radiologico, che risulta negativo per lesioni pleuroparenchimali.

In data 16/11/2019, per persistenza di febbre vengono effettuati esami ematochimici: GB 6700/mm³ (N 400/mm³, linfociti 1700/mm³, M 200/mm³) piastrine 4000/mm³. All'esame morfologico viene segnalata la presenza di elementi blastici.

In data 18/11/2019 la paziente viene ricoverata nel reparto di ematologia dopo essersi recata in Pronto Soccorso. Emocromo: GB 6400/mm³ (N 300/mm³), emoglobina 8,6 g/dl, piastrine 72.000/mm³, LDH 529 U/l. All'esame obiettivo: non epatosplenomegalia. La paziente esegue agoaspirato midollare: cellularità ricca, frustoli presenti. Serie mieloide normomaturante apparentemente assente. Serie eritroide 25% con diseritropoiesi. Megacariociti ridotti di numero e distrofici. Blasti presenti per il 65% della cellularità con elevato rapporto nucleo/citoplasma, occasionale presenza di fini granu-

lazioni azzurofile, nucleoli evidenti. In citofluorimetria: 70% di blasti CD13- CD33+ CD34+ CD117+ HLA-DR+ CD123+ CD135+ CD14- CD56-. Assetto immunofenotipico suggestivo di leucemia mieloide acuta (AML) senza maturazione. Biologia molecolare: IDH1 (R132G) mutato. Citogenetica: 46XX. Ecocardiogramma: frazione di eiezione 72%. Cavità ventricolari di normali dimensioni, morfologia e funzione.

Conclusioni diagnostiche

AML senza maturazione, *therapy-related* AML (t-AML) secondo la classificazione WHO.

Trattamento e decorso clinico

In data 30/11/2019 dopo posizionamento di un catetere venoso centrale a inserzione periferica (*Peripherally Inserted Central Catheter*, PICC) la paziente inizia la terapia con daunorubicina/citarabina liposomiale, CPX-351 (44 mg/100 mg/m²) nei giorni 1,3 e 5. La paziente lamenta nausea con inappetenza, comparsa di lieve rash cutaneo non pruriginoso in regione inguinale. Compare iperpiressia in 7° giornata e viene avviata terapia antibiotica con tazobactam. In 10° giornata si osserva un'estensione del *rash* che appare più intenso e pruriginoso e richiede terapia con corticosteroidi, che ne induce una rapida risoluzione. In 18° giornata viene modificata la terapia antibiotica con meropenem. Alla radiografia del torace si riscontra ipodiafania basale bilaterale. L'emocoltura risulta positiva per *Pseudomonas aeruginosa*. I giorni di iperpiressia sono complessivamente 12. Viene prescritta terapia antibiotica e antifungina su base



empirica. In 25° giornata si osserva recupero granulocitario ($>500/\text{mm}^3$ polimorfonucleati) e in 31° giornata recupero piastrinico ($>50.000/\text{mm}^3$). Viene fornito supporto trasfusionale: emazie (GR) 13 e piastrine (PLT) 10 unità. Risposta alla terapia: RC ematologica.

In data 23/1/2020 inizia il secondo ciclo di CPX-351 (29 mg/65 mg/m²). La paziente lamenta nausea; non si riscontrano né febbre, né rash cutaneo. Supporto trasfusionale: GR 2 e PLT 2 unità. *Take* granulocitario in 11° giornata, piastrine in 13° giornata.

In data 26/2/2020 viene eseguito controllo con agoaspirato midollare. RC ematologica e immunofenotipica.

In data 16/4/2020 viene eseguito trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche HLA aploidentico (donatrice la figlia). Condizionamento: TBC-MAC.

Discussione

Il termine neoplasia secondaria a precedente chemio e radioterapia deve probabilmente essere meglio definita. Il cancro sfortunatamente è una patologia molto frequente ed è chiaro che averne avuto uno non protegge da un'altra neoplasia^[1]. È pertanto difficile sancire un nesso causale tra una seconda neoplasia e il trattamento chemio e/o radio effettuato per la prima. Il ruolo della radioterapia spesso utilizzata in associazione con la chemio in relazione alle forme secondarie è ancora di più oggetto di dibattito^[2]. Tuttavia, senza alcun dubbio, la radioterapia come la terapia alchilante induce danni alla doppia elica del DNA. Studi pubblicati hanno confrontato popolazioni di pazienti affetti da tumore della tiroide che avevano o non avevano effettuato radioterapia, valutando il rischio relativo di incorrere in una seconda neoplasia. Tale rischio è risultato maggio-

re nel gruppo che era stato sottoposto a radioterapia, soprattutto in termini di insorgenza di leucemia mieloide acuta e leucemia mieloide cronica. La latenza in genere è breve, 3 anni di media per la forma acuta e 10 anni per la forma cronica, ma può essere anche più lunga. La prognosi di queste forme secondarie è peggiore di quella delle forme *de novo* in termini di percentuale di remissione completa, sopravvivenza senza recidiva, e sopravvivenza globale^[3]. Le ragioni includono la presenza di cariotipi avversi, danno diretto sulla riserva midollare per l'effetto *stem cell poison* delle precedenti terapie, danno sull'ambiente emopoietico, che può facilitare l'espansione del clone maligno e talora, persistenza e attività della precedente neoplasia. CPX-351 è l'associazione citarabina-daunoubicina in rapporto molare fisso 5:1 in formulazione liposomiale, approvata per la leucemia mieloide acuta con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC) e t-AML. Tale formulazione possiede proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche che favoriscono la diffusione dei farmaci nel midollo osseo e quindi un'azione selettiva sulle cellule leucemiche, probabilmente superando meccanismi di farmacoresistenza tipici delle forme secondarie^[4,5]. Questo potrebbe spiegare anche la mielosoppressione più profonda e prolungata che i pazienti ricevuti CPX-351 sperimentano rispetto ai pazienti che ricevono il tradizionale schema 3+7^[6]. Nel caso descritto il recupero emopoietico è stato infatti più lungo di quello atteso nel primo ciclo. Completamente diverso è stato invece l'andamento nel ciclo di consolidamento. Ottenere una buona e profonda remissione della malattia è fondamentale in queste forme secondarie, in quanto il trapianto allogenico rimane l'unica ragionevole possibilità di guarigione.

Key points

- La t-AML è una forma di AML dalla prognosi sfavorevole.
- CPX-351 aumenta la percentuale di risposta nei pazienti con t-AML.

Bibliografia

1. Langballe R, Olsen JH, Andersson M, Møller M, Møller L. Risk for second primary non-breast cancer in pre- and postmenopausal women with breast cancer not treated with chemotherapy, radiotherapy or endocrine therapy. *Eur J Cancer*. 2011;47(6):946-952.
2. Cosset J-M, Hetnal M, Chargari C. Second cancers after radiotherapy: update and recommendations. *Radioprotection*. 2018, 53(2):101-105.
3. Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differ-

- entiated thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1831-1839.
4. Cheung E, Perissinotti AJ, Bixby DL, et al The leukemic strikes back: a review of pathogenesis and treatment of secondary AML. *Ann Hematol.* 2019;98(3):541-559.
 5. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2684-2692.
 6. Alfayez M, Kantarjan H, Kadia T, Ravandi F. Emerging drug profile: CPX-351 (Vyxeos) in AML. *Leukemia & Lymphoma* 2019;61(4):1-10.



Daunorubicina e citarabina liposomiale nel trattamento della leucemia mieloide acuta therapy-related come bridge al trapianto allogenico

Domenico Pastore

UOC Ematologia con Trapianto, Ospedale A. Perrino, Brindisi

Dati del paziente

Paziente di 61 anni, di sesso femminile, non fumatrice.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

Nel settembre 2019 giunge alla nostra osservazione una paziente di 61 anni con citopenia e febbricola; l'esame emocromocitometrico evidenziava globuli bianchi $1,2 \times 10^9/l$, emoglobina 8 gr/dl, piastrine $10 \times 10^9/l$ e alla formula leucocitaria presenza di blasti mieloidi pari al 25%. All'anamnesi si documentava isterectomia all'età di 43 anni, ipertensione arteriosa, ipotiroidismo. Alla paziente era stato diagnosticato un carcinoma ovarico nel 2012, trattato con terapia chirurgica e chemioterapia (taxolo e carboplatino).

Nel 2019, per recidiva della neoplasia ovarica, la paziente veniva sottoposta a intervento chirurgico e veniva evidenziata la citopenia periferica.

L'esame obiettivo evidenziava margine inferiore epatico palpabile a 2 cm all'arcata costale, milza nei limiti, linfonodi superficiali non palpabili nelle comuni sedi di reperi.

Esami di laboratorio, indagini strumentali

La valutazione dell'aspirato midollare evidenziava 35% di blasti con morfologia mieloide (**Figura 1**), con linea eritroide diseritropoietica, assenza di megacariociti; il cariotipo secondo ISCN era 46,XX,-7,+mar[15]/46,XX[5]. L'analisi molecolare del gene NPM1 non evidenziava presenza di mutazione e risultava negativa la ricerca del riarrangiamento del gene FLT3 (ITD e mut. 835).

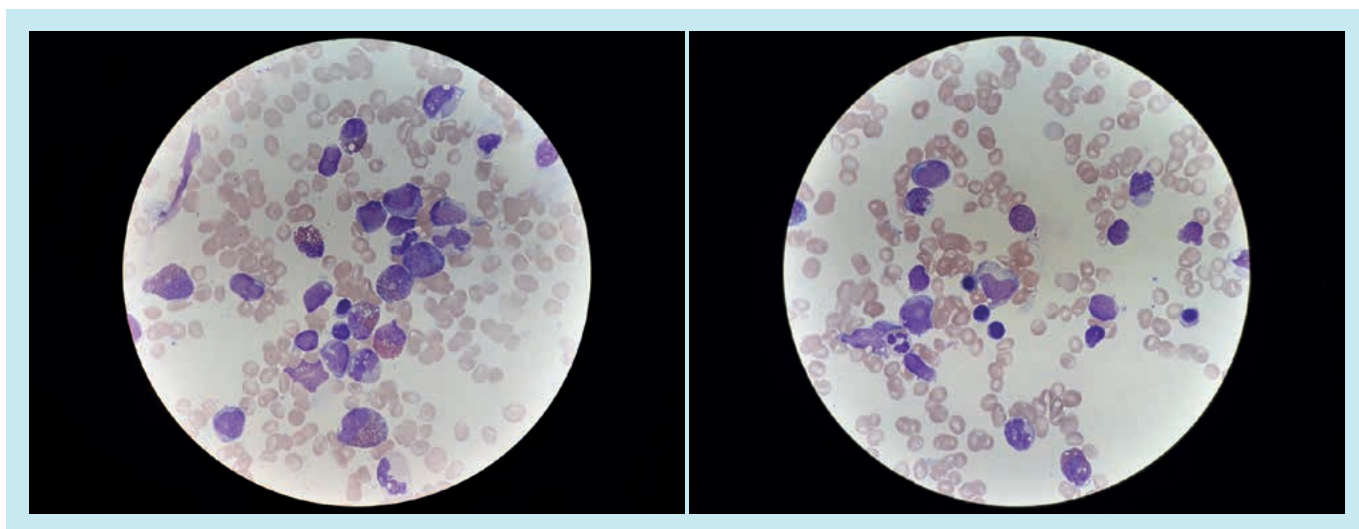


Figura 1. Agoaspirato midollare.

L'analisi di sequenza dei geni IDH1 e IDH2 risultava normale. L'ecocardiogramma mostrava una frazione di eiezione ventricolare sinistra del 56%.

Conclusioni diagnostiche

A seguito delle analisi sopra descritte veniva formulata diagnosi di leucemia mieloide acuta *therapy-related* (t-AML) con cariotipo 46, XX, -7.

Terapia e decorso clinico

La paziente veniva trattata con daunorubicina (44 mg/m²) e citarabina liposomiale (CPX-351) [100 mg/m²] nei giorni 1, 3 e 5. Essendo portatrice occulta di HBV, veniva realizzata profilassi con lamivudina. L'aplasia post-chemioterapia era caratterizzata da 2 giorni di febbre di origine sconosciuta (FUO) a 14 giorni dall'inizio della chemioterapia e una mucosite di II grado; il recupero dei neutrofili (>500 × 10⁹/l) e delle piastrine (>50 × 10⁹/l) si verificava a 33 e 42 giorni dall'inizio della chemioterapia, rispettivamente; durante la fase di aplasia la paziente veniva trasfusa con 8 unità di globuli rossi concentrati e 10 unità di concentrati piastrinici da aferesi.

La valutazione midollare, effettuata a 45 giorni, evidenziava un quadro di remissione completa con recupero incompleto delle piastrine (<100 × 10⁹/l) e la paziente effettuava terapia di consolidamento (novembre 2019) con daunorubicina (29 mg/m²) e citarabina (65 mg/m²) liposomiale nei giorni 1 e 3. A +15 giorni dall'inizio del consolidamento si manifestava una batteriemia da *S. haemolyticus*, regredita con antibiotico-terapia. La valutazione del midollo osseo post-consolidamento mostrava un quadro di remissione completa.

La tipizzazione tissutale HLA non mostrava donatori familiari HLA-compatibili e come donatore veniva selezionata

la figlia di 49 anni, con *mismatched* antigenico ai loci B e DR; l'indagine sierologica per citomegalovirus era: ricevente positivo, donatore positivo. Il rischio trapiantologico era: HCT-CI=4; rischio EBMT=4.

La paziente veniva avviata a trapianto allogenico di cellule staminali periferiche dopo condizionamento secondo schema TBF (tiotepa, busulfano, fludarabina) a intensità ridotta, infusione di CD34+ pari a 4,6 × 10⁶/kg, CD3 142 × 10⁶/kg (febbraio 2020) e profilassi della malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) con ciclofosfamide (giorni +3, +4) e ciclosporina e micofenolato mofetile dal giorno +5.

L'attecchimento dei neutrofili è avvenuto a circa 17 giorni dal trapianto, mentre quello piastrinico si è verificato a circa 38 giorni. L'aspirato midollare effettuato nell'aprile 2020 ha mostrato una remissione completa con un *donor chimerism* del 100%.

Discussione

Le leucemie mieloidi acute *therapy-related* (t-AML, classificazione WHO 2016) costituiscono un gruppo distinto di AML che insorgono dopo una documentata esposizione a chemio- e/o radioterapia. Gli agenti chemioterapici che possono determinare le t-AML sono gli agenti alchilanti e gli inibitori di topoisomerasi; se nella prima formulazione della classificazione WHO i due sottotipi erano stati distinti per caratteristiche cliniche e biologiche (**Tabella 1**), nell'aggiornamento più recente della WHO questa sotto-classificazione è stata eliminata, in quanto è prevalso il concetto della omogeneità citogenetica tra le 2 entità^[1]. Pur non essendoci alterazioni citogenetiche specifiche delle t-AML, in questi pazienti le aberrazioni cromosomiche sfavorevoli (soprattutto anomalie del cromosoma 7 e/o cariotipi comples-

Tabella 1. Differenze biologiche e cliniche tra t-AML secondarie ad alchilanti o inibitori della topoisomerasi II. Elaborazione grafica da Googley et al. 2008^[5]

	t-AML secondarie ad alchilanti	t-AML secondarie a inibitori della topoisomerasi II
Tempo esposizione e diagnosi di t-LAM	5-7 anni	2-3 anni
Displasia	+++	+++
Citogenetica	Anomalie cromosomi 5 e 7	21q22
Leucocitosi	No	+
Sensibilità a chemioterapia	+	++



si) sono più frequenti rispetto alle forme *de novo* e ciò rende ragione della prognosi spesso infausta. Inoltre, una scarsa riserva midollare per effetto *stem cell poison* delle precedenti chemioterapie, e talora la persistenza della precedente neoplasia, rende ragione delle basse percentuali di remissioni complete (inferiori al 30%) e della mediana di sopravvivenza inferiore a 1 anno anche in pazienti con età inferiore a 60 anni. In questi pazienti il trapianto allogenico rimane l'unica ragionevole possibilità per migliorare l'*outcome*^[2,3].

Il caso descritto riguarda una paziente con diagnosi di t-AML trattata con daunorubicina/citarabina liposomiale, CPX-351, come *bridge* al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.

Le t-AML hanno una prognosi infausta; l'unica procedura in grado di migliorare l'*outcome* di questi pazienti è il trapianto allogenico nei pazienti eleggibili che ottengono

una remissione completa. È evidente, pertanto, il ruolo fondamentale di una chemioterapia di induzione che permetta al paziente di essere eleggibile per il trapianto allogenico. CPX-351 è una formulazione liposomiale di daunorubicina e citarabina coincapsulate con rapporto molare fisso di 1:5 tra i 2 farmaci. La terapia con CPX-351 è in grado di indurre un *overall response rate* maggiore rispetto alla daunorubicina più citarabina convenzionali (47% vs 33% nello studio di fase III pubblicato da Lancet JE nel 2018^[4]) con una più lunga mielosoppressione (soprattutto piastrinica) legata al meccanismo di azione del farmaco, ma con mortalità minore (anche se in misura non statisticamente significativa). L'aspetto più importante è tuttavia costituito dalla maggiore percentuale di pazienti (34% vs 25%) che dopo una chemioterapia di induzione e consolidamento può essere avviata a trapianto allogenico.

Key Points

- La scelta della chemioterapia di induzione gioca un ruolo importante nel consentire al paziente con t-AML di essere eleggibile per il trapianto allogenico.
- CPX-351 si associa a un *overall response rate* maggiore rispetto a daunorubicina più citarabina convenzionali, con una più lunga mielosoppressione.

Bibliografia

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 Revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
2. Shea LK, Uy GL. Choosing induction chemotherapy in therapy-related acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(1):89-97.
3. Takami A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018;107(5):513-518.
4. Lancet JE, Uy GL, Cortes J, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692.
5. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008 Aug;35(4):418-29.

Contiene Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

VYXEOS LIPOSOMAL "44 mg/100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino"

AIC n. 046965012/E

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 5.200,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 8.582,08

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

