

# Efficacia della terapia con nilotinib impiegato in seconda linea

Caso clinico

Raffaele Porrini<sup>1</sup>, Enrico Montefusco<sup>1</sup>

## Abstract

*In this article we present the case of a 43-year-old man with chronic myeloid leukemia (CML) successfully treated with nilotinib. At presentation we started him on imatinib at standard dose of 400 mg/day but after 36 months of treatment the patient didn't achieve a molecular response. We switched him on second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), nilotinib, at the dose of 800 mg/day. After twelve months on nilotinib the patient obtained a complete molecular response. During treatment with nilotinib we did not observe any drug-related toxicity.*

**Keywords:** Chronic myeloid leukaemia; Nilotinib; Resistance to imatinib  
*Nilotinib therapy after resistance to imatinib*  
CMI 2012; 6(Suppl 2): 7-10

<sup>1</sup> Ematologia "Sapienza" Università di Roma, Facoltà di Medicina e Psicologia

## CASO CLINICO

Il caso clinico è relativo ad un uomo di 43 anni affetto da leucemia mieloide cronica (LMC) che ha ottenuto una risposta ottimale al trattamento con nilotinib impiegato in seconda linea.

Il paziente è giunto alla nostra osservazione nel luglio del 2004 per astenia e dolore all'ipocondrio sinistro. L'anamnesi era negativa per malattie oncoematologiche mentre l'esame obiettivo evidenziava la presenza di splenomegalia (diametro traverso della milza all'ecoaddome 18 cm). L'esame emocromocitometrico mostrava: Hb 11,7 g/dl, PLTS 184.000/mm<sup>3</sup>, globuli bianchi 176.500/mm<sup>3</sup>, presenza di precursori mieloidi all'esame morfologico del sangue venoso periferico, basofili 5%, eosinofili 6%, senza blasti (Tabella I e II).

L'aspirato midollare era caratterizzato da iperplasia granuloblastica in assenza di blasti. L'indagine citogenetica mostrava 25 metafasi con l'assenza del cromosoma Philadelphia (Ph<sup>+</sup>), mentre all'analisi molecolare il trascritto (b3a2) era quantificabile secon-

Parametro	Valori rilevati	Valori normali
WBC	176.500/ml	4.000-10.000/ml
Hb	11,7 g/dl	12-18 g/dl
PLTS	184.000 mm <sup>3</sup>	150.000-400.000

do l'*International Scale* (IS) ad un livello di bcr-abl del 33%: veniva posta diagnosi di leucemia mieloide cronica Ph<sup>+</sup>, bcr-abl positiva e i dati alla diagnosi permettevano di classificare il paziente nella categoria a basso rischio secondo la valutazione prognostica sia Sokal sia Hasford.

Dopo terapia citoriduttiva con idrossiurea, il paziente, arruolato nel protocollo "GI-

**Tabella I.** Esame emocromocitometrico del paziente alla sua prima visita

### Perché descriviamo questo caso

*Questo caso sottolinea i benefici di uno switch terapeutico in un paziente resistente a imatinib e conferma l'efficacia e la sicurezza di nilotinib*

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dott. Raffaele Porrini  
porrini\_raffaele@alice.it

Parametri	Valori (%)
Neutrofilii	50
Linfociti	10
Eosinofili	6
Basofili	5
Metamielociti	8
Mielociti	7
Promielociti	5
Mieloblasti	4

**Tabella II.** Formula leucocitaria del paziente alla sua prima visita

MEMA CML023”, iniziava trattamento con imatinib 400 mg/die, ottenendo una remissione ematologica completa in terza settimana.

A 6 e 13 mesi dall’inizio di imatinib veniva evidenziata una risposta molecolare sub-ottimale (IS ratio 7%) che, in accordo con le linee guida dell’European Leukemia-Net (ELN) [1], corrisponde ad un “warning”.

Alla valutazione di 18 e 24 mesi, era presente un trascritto bcr/abl con IS ratio di 5,7%, (risposta sub-ottimale secondo ELN), per cui la dose giornaliera di imatinib veniva incrementata a 800 mg/die. Tale posologia ben tollerata, risultava invariata sino al mese +36 dall’inizio della terapia con alte dosi di imatinib, quando la strategia terapeutica era nuovamente rivalutata perché l’analisi molecolare evidenziava un trascritto bcr/abl con una ratio del 66%.

Al fine di indagare su eventuali cause di risposta non ottimale, si procedeva allo screening mutazionale, veniva misurato il livello plasmatico di imatinib e analizzata la possibilità di eventuali cause di ridotta aderenza al trattamento. Tali valutazioni non consentivano di acquisire elementi utili a spiegare una risposta non favorevole e il paziente era arruolato nel protocollo ENACT (*Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials*) iniziando il trattamento con nilotinib alla dose di 400 mg due volte al giorno.

**Tabella III.** Evoluzione dei trattamenti terapeutici somministrati al paziente e risultati ottenuti

CHR = risposta ematologica completa  
 mMolR = risposta molecolare sub-ottimale  
 MMolR = risposta molecolare maggiore

Terapia	Dosaggio	Periodo	Risultati clinici
Idrossiurea	3 gr/die	Luglio 2004-agosto 2004	CHR
Imatinib	400 mg/die	Settembre 2004-Settembre 2006	CHR/mMolR
Imatinib	800 mg/die	Ottobre 2006-Ottobre 2007	CHR/mMolR
Nilotinib	800 mg/die	Novembre 2007-Marzo 2012	CHR/MMolR

Dopo 3 mesi di trattamento con nilotinib, l’analisi molecolare evidenziava un livello di trascritto b3a2 <0,1% come da risposta molecolare maggiore.

A 12 mesi di trattamento, il trascritto bcr/abl era dello 0,04%.

Nel novembre 2010 (+24 mesi dall’inizio della terapia con nilotinib) il paziente ottiene una risposta molecolare completa, confermata a + 40 mesi dall’inizio del nilotinib.

Da sottolineare che durante la terapia con nilotinib, tuttora in corso, non sono stati osservati sintomi clinici o alterazioni di laboratorio secondari a tossicità ematologica o extraematologica.

## DISCUSSIONE

La resistenza ad imatinib, come dimostrato dallo studio IRIS, può verificarsi nel 10-15% circa dei pazienti. In questi casi la disponibilità di nuove molecole ha permesso di ottimizzare la strategia terapeutica. In particolare nilotinib è un inibitore tirosin chinasi (TKI) di seconda generazione strutturalmente derivato da imatinib ma con un’affinità di legame per bcr-abl da 20 a 30 volte superiore a causa della sua particolare conformazione biochimica, che si traduce nella formazione di legami lipofili con la “tasca chinasica”, che sono più stabili e meno soggetti a mutazioni di quelli a idrogeno, caratteristici di imatinib [6]. Questa molecola ha inoltre dimostrato in vitro, con l’eccezione della mutazione T315I, attività inibitoria verso la maggioranza delle mutazioni resistenti a imatinib.

L’aggiornamento 2011 dei risultati del protocollo “ENACT”, che valuta l’impiego del nilotinib in seconda linea in un’ampia casistica di pazienti (intolleranti, resistenti, in fase accelerata o crisi blastica), ha dimostrato, ed era un “end-point non primario”, una significativa risposta citogenetica completa e citogenetica maggiore (rispettivamente 34% e 45% rispettivamente) ad una mediana di 18,7 mesi nella categoria dei pazienti in fase cronica resistenti o intolleranti ad imatinib.

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta sub-ottimale	Fallimento	Warnings
Baseline	NA	NA	NA	Alto rischio CCA/Ph <sup>+</sup>
3 mesi	<b>CHR e almeno mCyR (Ph<sup>+</sup> ≤ 65%)</b>	<b>No CyR</b> (Ph <sup>+</sup> > 95%)	<b>&lt;CHR</b>	NA
6 mesi	<b>Almeno PCyR (Ph<sup>+</sup> ≤ 35%)</b>	< PCyR (Ph <sup>+</sup> > 35%)	No CyR (Ph <sup>+</sup> > 95%)	NA
12 mesi	<b>CCyR</b>	PCyR (Ph <sup>+</sup> 1-35%)	<PCyR (Ph <sup>+</sup> > 35%)	< MMolR
18 mesi	<b>MMolR</b>	< MMolR	< CCyR	NA
Qualsiasi momento nel corso della terapia	<b>MMolR stabile o in miglioramento</b>	Perdita di MMolR Mutazioni*	Perdita di CHR Perdita di CCyR Mutazioni** <b>CCA/Ph<sup>+</sup></b>	Aumento nei livelli di trascritto CCA/Ph <sup>-</sup>

La sopravvivenza globale a due anni è stata dell'87%, con una EFS (*Event Free Survival*) del 64%. Non è stata descritta cross-intolleranza tra imatinib e nilotinib in virtù della maggiore selettività di quest'ultimo, e solo nello 0,5% dei pazienti è stata descritta tossicità extraematologica quale rash cutanei e dolori muscolari. Come abbiamo documentato nel caso in esame, la risposta sub-ottimale a 24 mesi dall'inizio del trattamento con imatinib deve suggerire un attento follow-up del paziente candidato ad una elevata probabilità di non rispondere in maniera ottimale e/o di sviluppare resistenza, come già dimostrato in

numerosi studi clinici. L'impiego di imatinib ad alte dosi, giustificato in passato dall'assenza di terapie alternative, non trova più attualmente indicazione, considerata la possibilità dell'impiego di TKI di seconda generazione.

In questi casi, come suggerito dalla letteratura e dalla storia del caso clinico descritto, è mandatario uno switch a un inibitore di II linea quale nilotinib, che può garantire risposte citogenetiche e molecolari precoci in assenza di fenomeni di tossicità rilevanti.

Nel nostro paziente, nilotinib si è dimostrato efficace e rapido nel determinare una risposta ottimale.

#### Tabella IV.

*Raccomandazioni dell'European LeukemiaNet (ELN) 2009 confrontate con quelle del 2006: valutazione complessiva della risposta ad imatinib in prima linea nella fase cronica iniziale. In grassetto le aggiunte ELN 2009*

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

\* Bassi livelli di insensibilità a imatinib

\*\* Alta insensibilità a imatinib

## BIBLIOGRAFIA

1. 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; doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779
2. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukaemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1637-47; doi: 10.1200/JCO.2003.11.143
3. Swords R, Mahalingam D, Padmanabhan S, et al. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukaemia and resistance and intolerance to imatinib. *Drug Des Devel Therapy* 2009; 3: 89-101
4. Tasigna®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
5. Glivec®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
6. Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: definitions and clinical implications. *Cancer* 2011; 117: 688-97; doi: 10.1002/cncr.25648
7. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Leukaemia* 2009; 23: 1698-707; doi: 10.1038/leu.2009.111

8. Weisberg E, Manley P, Mestan J, et al. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006; 94: 1765-9; doi: 10.1038/sj.bjc.6603170
9. Kantarjian H, Giles F, Bhalla KN, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CMLCP) with imatinib resistance or intolerance: 2 years follow up results of a phase 2 study. *Blood* 2008; 112: abstr 3238