

# Efficacia di nilotinib in un paziente ricaduto dopo 9 anni di terapia con imatinib e in risposta citogenetica completa stabile

Caso clinico

Marzia Defina<sup>1</sup>

## Abstract

*We report a case of a patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase who was treated with interferon- $\alpha$  plus low dose of cytarabine for 5 years, achieving a partial cytogenetic response. In 2000, he started imatinib at 400 mg/day obtaining rapidly a complete cytogenetic response (CCyR) (after 6 months of treatment) and a "near" major molecular response (MMoR) with BCR-ABL transcript level waving from 0.13 to 0.15% (BCR-ABL/ABL%) during molecular follow-up performed in the subsequent 6 years. To further improve his molecular response, we associated to TKI an immune target therapy with a BCR-ABL derived peptide vaccine developed by us, obtaining a MMoR, confirmed during the following 12 months from the beginning of the vaccinations. Surprisingly, at 9 years from starting imatinib, we documented the loss of MMoR and CCyR. Clonal evolution, kinase domain mutations and reduced drug intake were excluded, thus the patient switched to nilotinib at 400 mg/BID: after 3 months of treatment he achieved CCyR and MMoR and after 6 months we documented also a complete molecular response (CMoR).*

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Imatinib; Late relapse; Nilotinib  
*Efficacy of nilotinib in a patient relapse after 9 years of imatinib treatment and in stable complete cytogenetic response*  
CMI 2011; 5(Suppl 3): 7-11

## CASO CLINICO

Nel 1995 un uomo di 45 anni è giunto alla nostra osservazione per il riscontro occasionale di leucocitosi neutrofila e piastrinosi. L'esame emocromocitometrico da noi eseguito ha confermato tali alterazioni ematologiche e in particolare ha evidenziato: Hb 15,2 g/dl; PLT 750 x 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L; GB 94 x 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L. Dopo aver eseguito la valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico e dell'aspirato midollare, nonché l'analisi citogenetico-molecolare, è stato possibile porre diagnosi di leucemia mieloide cronica in fase cronica (tipo di breakpoint b3a2) con Sokal score basso. A questo punto il paziente ha iniziato trattamento con interferone- $\alpha$  e basse dosi di citarabina che ha proseguito per 5 anni ottenendo una risposta ematolo-

gica completa e citogenetica parziale. Nel 2000 è passato al trattamento con imatinib al dosaggio standard di 400 mg al giorno,

### Perché descriviamo questo caso

*Per sottolineare che non sempre è possibile chiarire le cause di ricaduta citogenetico-molecolare nei pazienti in trattamento con TKI e che le ricadute tardive, anche a distanza di molti anni di trattamento e in pazienti altrimenti considerati dei "good responders" possono comunque verificarsi. Da qui, l'importanza di continuare il monitoraggio molecolare anche in quei pazienti con risposta ottimale e stabile negli anni*

<sup>1</sup> Divisione di Ematologia  
Università di Siena, Siena

### Disclosure

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

**Corresponding author**  
Dott.ssa Marzia Defina  
marziadefina@libero.it

**Tabella I**

Riassunto della storia clinica del paziente

\* risposta citogenetica completa

° risposta molecolare maggiore

# risposta molecolare completa

Periodo	Trattamento	Risultati
1995	Diagnosi di LMC in fase cronica Inizia interferone alfa+ basse dosi di citarabina	Risposta citogenetica parziale
2000	Inizia imatinib 400 mg/die	RCC* dopo 6 mesi Risposta molecolare "quasi maggiore"
2006	Imatinib 400 mg/die + vaccinoterapia con CMLVAX100 (vaccinazioni bisettimanali)	RMM°
2007	Imatinib 400 mg/die + boosts di mantenimento del vaccino ogni 6 mesi	Mantenimento della RMM
Fine 2008	Perdita della RMM e della RCC → Inizia nilotinib 800 mg/die	RCC e RMM dopo 3 mesi RMC# dopo 6 mesi

ottenendo, questa volta, la risposta citogenetica completa (RCC) dopo soli 6 mesi di trattamento. In aggiunta alla RCC, ha raggiunto una risposta molecolare "quasi" maggiore con valori di trascritto BCR-ABL/ABL oscillanti tra 0,13 e 0,15% durante il regolare follow-up eseguito nei successivi 6 anni di terapia. Per migliorare questa risposta molecolare, abbiamo tentato di aumentare il dosaggio di imatinib a 600 mg/die, ma il paziente ha mostrato scarsa tolleranza per crampi muscolari e mialgie (eventi avversi segnalati al responsabile di farmacovigilanza della struttura). Pertanto, dopo 6 anni di RCC stabile, nell'ottica di ridurre ulteriormente il residuo molecolare, abbiamo aggiunto al trattamento convenzionale con imatinib una "target-therapy" immunologica con un vaccino peptidico derivato dalla proteina di fusione p210 (CMLVAX100) da noi sviluppato [1]. Dopo 6 vaccinazioni bisettimanali abbiamo documentato la risposta molecolare maggiore (RMM) che è stata poi confermata nei successivi 12 mesi, periodo in cui il paziente ha proseguito sia imatinib sia "boosts" di mantenimento del vaccino ogni 6 mesi. In modo del tutto inaspettato, dopo quasi 9 anni dall'inizio della terapia con imatinib, abbiamo osservato un significativo incremento del trascritto BCR-ABL associato alla perdita sia della RMM sia della RCC. L'analisi citogenetica ha escluso un'evoluzione clonale della malattia, così come sono stati esclusi sia mutazioni del gene abl che una riduzione dell'assunzione e/o dell'assorbimento di imatinib con il Blood Level Test (BLT) documentando un livello plasmatico di imatinib di 1183 ng/ml. A questo punto, dopo aver attivato la ricerca di un donatore volontario HLA compatibile, in quanto figlio unico e di età < 60 anni, il paziente è passato al trattamento di seconda linea con nilotinib al dosaggio di 800 mg/die e dopo 3 mesi di terapia ha ottenuto non solo la

RCC ma anche la RMM. Inaspettatamente, dopo ulteriori 3 mesi di trattamento è stata documentata anche la risposta molecolare completa. Nel frattempo è stato identificato un donatore HLA compatibile ma per il momento, data la rapida e ottimale risposta al nilotinib, abbiamo deciso di proseguire la terapia con il TKI e rilasciare il donatore.

In Tabella I riportiamo il riassunto della storia clinica del paziente.

**DISCUSSIONE**

La terapia di prima linea con imatinib determina il raggiungimento della RCC nella maggior parte dei pazienti con LMC, anche se, nonostante queste iniziali buone risposte, qualche paziente ricade. Per i pazienti in fase cronica precoce la perdita della RCC è indubbiamente più frequente dopo un periodo di trattamento breve, al contrario le ricadute tardive costituiscono un evento raro. Infatti l'analisi dei dati dello studio IRIS mostra che le RCC ottenute durante terapia con imatinib sono sostanzialmente durature con percentuali di *Event Free Survival* (EFS) e di *Overall Survival* (OS) pari al 81% e 86% a 7 anni [2]. Il trattamento con imatinib si è dimostrato altrettanto efficace nei pazienti con LMC in fase cronica tardiva dopo aver fallito la terapia con interferone-alfa, con percentuali di RCC variabili tra il 41 e il 63% [3]. Come per i pazienti in fase cronica precoce, il raggiungimento di una RCC stabile in pazienti in fase cronica tardiva rappresenta il principale fattore predittivo di un *outcome* a lungo termine, infatti sia la *Progression Free Survival* (PFS) sia la OS dei pazienti in RCC rimane superiore al 90% dopo un periodo mediano di osservazione di 6 anni [4]. In effetti, le RCC ottenute in questo *subset* di pazienti si sono dimostrate altrettanto stabili, in quanto il 77% di essi è

ancora in RCC dopo 6 anni di terapia con imatinib; possiamo aggiungere inoltre che, come nei pazienti in fase cronica precoce, il tasso di risposte non tende ad aumentare nel tempo, bensì a ridursi [4]. Un altro aspetto da considerare è il tempo di raggiungimento della RCC perché, come nei pazienti in fase cronica precoce, anche in quelli in fase cronica tardiva l'ottenimento della RCC a 12 mesi dall'inizio del trattamento con imatinib correla significativamente con la PFS e la OS, in particolare i tassi di PFS e OS stimati a 6 anni sono del 88% e 92% per i pazienti con RCC a 12 mesi rispetto a 36% e 63% per quelli non in RCC [2]. Oltre a raggiungere la RCC, i pazienti in fase cronica tardiva possono ottenere con imatinib anche la RMM, infatti le percentuali di RMM in questo *subset* di pazienti vanno dal 60% al 74%, anche se, paragonati all'altro gruppo di pazienti (fase cronica precoce), una più elevata percentuale di casi in RCC stabile non ottiene la RMM (38% *versus* 7%) [5].

Basandoci su tutti questi dati, possiamo ora inquadrare il nostro caso clinico. Innanzitutto, partiamo dal dato che il paziente ha ottenuto rapidamente (in 6 mesi) la RCC con imatinib, mantenendo tale risposta per un lungo periodo e avendo, quindi, scarsa probabilità di andare incontro a progressione di malattia [2,4]. D'altra parte, però, il paziente ha raggiunto la RMM solo dopo 7 anni di trattamento con imatinib e apparentemente solo dopo l'aggiunta della vaccinoterapia, mentre sappiamo che nei pazienti in fase cronica tardiva l'ottenimento della RMM al momento della prima RCC

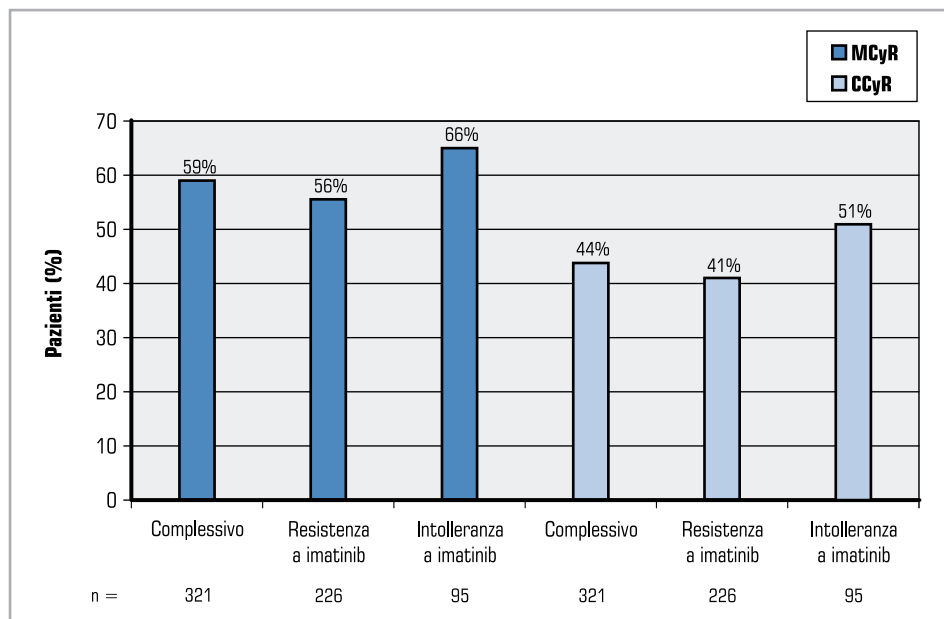
[6] rappresenta un fattore predittivo di una RCC più duratura.

Un altro aspetto da considerare è la non chiara causa della ricaduta; infatti la persistenza della malattia molecolare, unitamente alla prolungata esposizione a imatinib, avrebbero potuto favorire lo sviluppo di mutazioni responsabili di resistenza acquisita, ma in realtà queste ultime, al momento della documentata perdita della RCC, non sono state evidenziate. Un'altra causa di progressione avrebbe potuto essere la ridotta *compliance* a imatinib dopo un lungo periodo di trattamento, come già riportato in letteratura [7]; in realtà nel nostro caso questa evidenza è stata esclusa avendo documentato un livello plasmatico di imatinib congruo rispetto al dosaggio giornaliero di 400 mg, e avendo così escluso anche un ridotto assorbimento del farmaco.

Da ultimo, è interessante considerare e analizzare la rapida e ottimale risposta a nilotinib, ragione per cui abbiamo deciso di proseguire con questa opzione terapeutica preferendola al trapianto MUD, anche in considerazione dell'età ormai al limite del paziente (59 anni).

#### Domande da porsi

- *Quale è l'outcome dei pazienti trattati con nilotinib in seconda linea?*
- *Quali fattori hanno influenzato maggiormente la perdita della RCC nel nostro caso?*

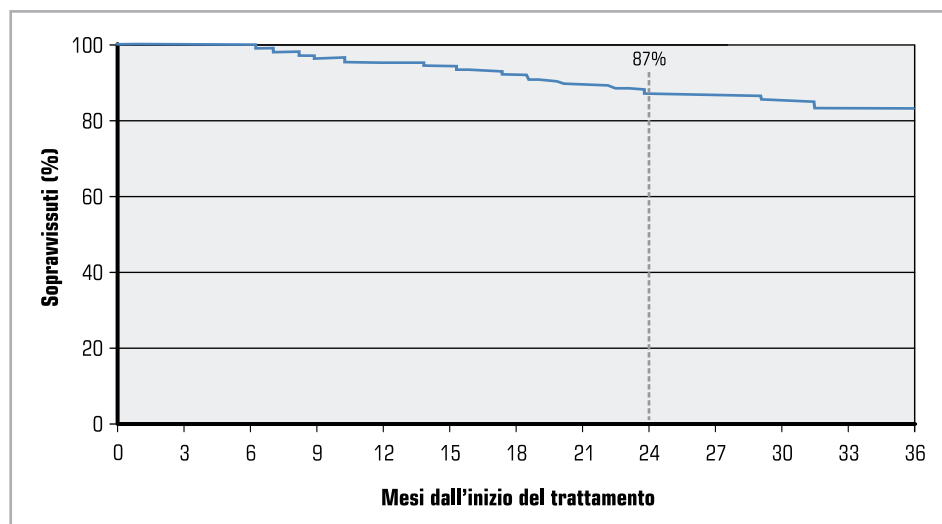


**Figura 1**

*Risposte citogenetiche maggiori (MCyR) e risposte citogenetiche complete (CCyR) nei pazienti con follow-up minimo di 24 mesi (modificata da [8])*

**Figura 2**

Curva di OS a 24 mesi  
(modificata da [8])



### Risposte alle domande

- L'analisi del follow-up a 24 mesi dei pazienti in trattamento con nilotinib in seconda linea [8] mostra che la percentuale di RCC è pari al 44%, e in particolare al 41% (Figura 1) considerando solo il gruppo di pazienti resistenti ad imatinib, con RCC che risultano, inoltre, durature, in quanto il 84% dei pazienti mantiene tale risposta dopo 24 mesi di trattamento. Per quanto riguarda invece la risposta molecolare, le percentuali di RMM si attestano attorno al 28%, con una OS stimata a 24 mesi del 87% (Figura 2). Visti questi dati incoraggianti, abbiamo preferito, nel nostro caso, continuare il trattamento con il nilotinib piuttosto che avviare il paziente al trapianto MUD.
- Nonostante la RCC sia stata ottenuta rapidamente e sia stata sempre confermata durante i primi 6 anni di trattamento con imatinib, il mancato raggiungimento della RMM in tempi rapidi avrebbe potuto predire la successiva, anche se tardiva, perdita della RCC. Questo caso conferma quindi l'importanza di ottenere in tempi rapidi una risposta molecolare maggiore.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bocchia M, Defina M, Ippoliti M, Amabile M, Breccia M, Iuliano F et al. BCR-ABL derived peptide vaccine in chronic myeloid leukemia patients with molecular minimal residual disease during imatinib: interim analysis of a phase 2 multicenter GIMEMA CML Working Party Trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: 648
2. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054-61
3. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Shan J, Rios MB et al. Survival advantage with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) after IFN-alpha failure and in late CML-CP, comparison with historical controls. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 68-75
4. Palandri F, Iacobucci I, Martinelli G, Amabile M, Poerio A, Testoni N et al. Long-term outcome of complete cytogenetic responders after imatinib 400 mg in late chronic phase, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: the GIMEMA working party on CML. *J Clin Oncol* 2008; 26: 106-11
5. Palandri F, Iacobucci I, Quarantelli F, Castagnetti F, Cilloni D, Baccarani M et al. GIMEMA Working Party on CML. Long-term molecular response to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia: comparison between complete cytogenetic responders treated in early and late chronic phase. *Haematologica* 2007; 92: 1579-80

6. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, Testoni N, Pane F, Amabile M et al. 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
7. Noens L, van Lierde NA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z et al. Prevalence, determinants, and outcomes of non adherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401-11
8. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117: 1141-5