

# Rapida e duratura risposta molecolare con nilotinib in una paziente in risposta non ottimale a imatinib

Caso clinico

Mario Annunziata<sup>1</sup>

## Abstract

*We describe here the case of a 40-years-old woman diagnosed as having chronic phase chronic myeloid leukemia and treated with standard dose of imatinib; the patient obtained the complete cytogenetic remission in 7 months, but she failed to achieve major molecular response (MMoR) after more than 18 months of imatinib therapy. Sub-optimal response, defined according European LeukemiaNet guidelines, persisted despite of increasing imatinib dose to 600 mg daily. No BCR-ABL mutations were detected. Three months after switching to nilotinib 800 mg bid, the patient obtained MMoR. She experienced any toxicities due to nilotinib. We speculate about use of nilotinib in patients classified as sub-optimal at 18 months from imatinib.*

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Imatinib; Nilotinib; Sub-optimal response; Early switch  
*Rapid and sustained molecular response to nilotinib in a patient with sub-optimal response to imatinib*

*CMI 2011; 5(Suppl 3): 25-28*

<sup>1</sup> Divisione di Ematologia con Trapianto, AO Cardarelli, Napoli

## CASO CLINICO

Nel gennaio 2006 una donna di 40 anni viene inviata dal medico curante presso l'ambulatorio di Ematologia per il riscontro di notevole leucocitosi all'esame emocromocitometrico, eseguito per marcata astenia.

La paziente si presenta in discrete condizioni cliniche generali; l'anamnesi patologica remota è completamente negativa; l'anamnesi familiare è negativa per patologie oncoematologiche. Non ha germani. Riferisce febbre, astenia e tensione addominale, presenti da alcune settimane.

All'esame obiettivo sono presenti alcune ecchimosi agli arti inferiori e splenomegalia, con milza palpabile a 12 cm dall'arcata costale.

Gli esami di laboratorio confermano la notevole leucocitosi (WBC 454.000/mm<sup>3</sup>, Hb 9,5 gr/dl; Plts 279.000/mm<sup>3</sup>, allo striscio di sangue periferico: neutrofilo 47%, linfociti 8%, monociti 6%, basofili 3%, metamielociti 11%,

### Perché descriviamo questo caso

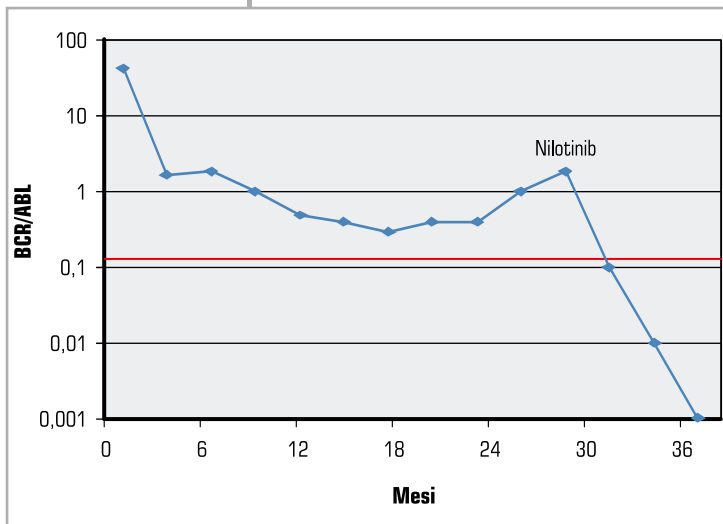
*I pazienti in risposta sub-ottimale rappresentano un gruppo eterogeneo nei quali la prognosi dipende anche dal momento in cui è presente la risposta sub-ottimale. I pazienti in risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi sono spesso considerati per uno switch precoce a un secondo inibitore di TK, mentre quelli con risposta sub-ottimale a 18 mesi sono paragonati prognosticamente ai pazienti in risposta ottimale. Il caso clinico descritto evidenzia come una risposta sub-ottimale a 18 mesi di terapia con imatinib abbia avuto un significativo incremento della quota di trascritto a dispetto anche dell'incremento di dose di farmaco. Anche in questo sottogruppo di pazienti potrebbe essere preso in considerazione lo switch precoce a un secondo inibitore di TK*

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dott. Mario Annunziata  
annunziatam@libero.it



**Figura 1**  
Andamento BCR-ABL/ABL della paziente

mielociti 12%, promielociti 11%, mieloblasti 2%); si pratica, quindi, il mieloaspirato. L'esame morfologico del preparato mostra marcata ipercellularità della serie granulocitaria e blasti mieloidi valutabili intorno al 2%; viene avviata dunque terapia con idrossiurea in attesa delle indagini di citogenetica e biologia molecolare.

La presenza del cromosoma Philadelphia in tutte le metafasi analizzate e del trascritto ibrido bcr/abl p210 b2a2 conferma la diagnosi di leucemia mieloide cronica in fase cronica (Rischio Sokal 1,03 - Euro score 824) e viene iniziata terapia con imatinib 400 mg/die.

La paziente tollera bene la terapia e in 28a giornata si ottiene la remissione ematologica completa.

Nel maggio 2006, a +3 mesi dall'inizio di imatinib, viene eseguito il mieloaspirato di controllo che evidenzia remissione citogenetica completa (CCyR), con nessuna metafase Ph positiva su 20 analizzate, ma assenza di risposta molecolare maggiore (MMoIR) (rapporto BCR-ABL/ABL 1,76).

Nel settembre 2006, il monitoraggio al mese +7 dall'inizio della terapia in corso conferma la CCyR, ma ancora assenza di risposta molecolare (BCR-ABL/ABL IS 1,97).

Al mese +12 e al mese +18 dall'inizio di imatinib la paziente, ai rispettivi controlli, presenta ancora CCyR, ma assenza di risposta molecolare, con trascritto ibrido in entrambi i casi superiore a 0,1%IS (ratio 0,5 e 0,3). Sulla base delle raccomandazioni ELN 2006, allora disponibili, la paziente viene classificata come "sub-optimal" [1].

La paziente è perfettamente aderente alla terapia, come dimostrato anche dal do-

saggio plasmatico di imatinib, effettuato al mese +18.

Si decide quindi di incrementare la dose di imatinib a 600/mg die.

Nel febbraio 2008 (+24 mesi dall'inizio di imatinib e 6 mesi a dosaggio di 600 mg/die) viene eseguita nuova rivalutazione midollare; la citogenetica convenzionale conferma la remissione completa e l'analisi molecolare in RQ-PCR è sostanzialmente invariata rispetto al precedente controllo (0,2% IS); prosegue quindi imatinib 600 mg/die. Il controllo al mese +30 invece mostra un incremento di circa 1 log del trascritto bcr/abl rispetto alla valutazione precedente. Si decide quindi di eseguire uno screening mutazionale che risulta negativo.

Si opta per una diversione terapeutica con un inibitore di seconda generazione, e la scelta cade su nilotinib, per cui, nel settembre 2008, la paziente inizia terapia con nilotinib a 400 mg / 2 volte al giorno.

La paziente tollera bene la terapia ematologica; non è presente alcuna tossicità ematologica né extraematologica.

Nel dicembre 2008, a +3 mesi dall'inizio di nilotinib, viene eseguito il mieloaspirato di controllo che conferma la CCyR (nessuna metafase Ph positiva su 20 analizzate) e attesta anche la MMoIR (BCR-ABL/ABL IS 0,1). Il controllo in RQ-PCR a +6 mesi dall'inizio di nilotinib mostra una ulteriore riduzione del trascritto (BCR-ABL/ABL IS 0,01); la MMoIR viene confermata a tutti i successivi controlli (Figura 1).

La MMoIR rimane confermata all'ultimo controllo del dicembre 2010, a +27 mesi dall'inizio della terapia con un inibitore di seconda generazione; la paziente prosegue la terapia con nilotinib 400 mg due volte al di senza alcuna tossicità ematologica né extraematologica; tutti i parametri di laboratorio eseguiti sono risultati sempre nella norma.

**Domanda**

*Si doveva evitare l'incremento di dose di imatinib utilizzando un secondo inibitore al 18° mese?*

**DISCUSSIONE**

Lo studio IRIS ha dimostrato che imatinib permette di ottenere elevate percentuali di risposte ematologiche e citogenetiche

complete, oltre che risposte molecolari maggiori, che si traducono nell'85% di sopravvivenza globale stimata a 8 anni e nel 92% di sopravvivenza libera da progressione [2].

Lo stesso studio evidenzia anche che il 20-25% circa dei pazienti presenta una resistenza citogenetica primitiva a imatinib, più raramente secondaria.

Il meccanismo di resistenza più conosciuto e studiato è rappresentato dalle mutazioni.

Le risposte cosiddette sub-ottimali, così come definito secondo i criteri dell'European LeukemiaNet (ELN), sono espressione comunque di un certo grado di resistenza della malattia al farmaco, e possono influire sulla prognosi del paziente.

Le recenti linee guida ELN 2009 indicano che i pazienti in risposta sub-ottimale possono ancora ricevere beneficio dalla terapia con imatinib, ma poiché la prognosi a lungo termine potrebbe non essere ottimale, il paziente è eleggibile per altri trattamenti (Tabella I) [3].

Gli studi recenti suggeriscono però che pazienti con risposta sub-ottimale rappresentano una categoria di pazienti distinta per outcome differente, tenendo anche conto che la risposta sub-ottimale è una risposta dinamica. I pazienti in risposta sub-ottimale sono infatti un gruppo eterogeneo nel quale la prognosi dipende anche dal momento in cui è presente la risposta sub-ottimale. Infatti in una recente casistica, pazienti con risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi hanno avuto una prognosi simile ai pazienti in failure, a differenza di quelli in

risposta sub-ottimale a 18 mesi che avrebbero un outcome simile a quelli con risposta ottimale [4]. Su questa base i pazienti in risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi sono candidati ad uno switch precoce a un secondo inibitore di TK.

Il caso clinico in discussione descrive una paziente in risposta sub-ottimale a imatinib oltre i 18 mesi di trattamento. L'incremento del dosaggio a 600 mg die, seppur ben tollerato dalla paziente, si è rivelato inefficace, traducendosi, dopo oltre 12 mesi, in un aumento del trascritto di oltre un log, seppure ancora in presenza di CCyR.

L'assenza di mutazioni puntiformi del trascritto ibrido fa presupporre meccanismi di resistenza a imatinib differenti dalle mutazioni.

Nilotinib, un inibitore di TK di seconda generazione, che presenta maggiore affinità di legame con il dominio chinamico di BCR-ABL, oltre a maggiore selettività, si è dimostrato altamente efficace nei pazienti in fase cronica resistenti a imatinib. I risultati, recentemente aggiornati, dello studio di fase II in questo setting di pazienti ha evidenziato il 94% di risposte ematologiche complete, il 59% di risposte citogenetiche maggiori e una sopravvivenza globale stimata a 2 anni dell'88% [5-6].

Anche nel nostro caso nilotinib ha dimostrato efficacia in tempi brevi: la paziente, in sola CCyR con imatinib a 30 mesi, ha ottenuto una MMolR a 3 mesi dall'inizio del secondo inibitore, e la quota di trascritto si è ridotta ulteriormente ai controlli successivi.

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta subottimale	Fallimento	Warnings
Baseline	<b>NA</b>	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>

**Tabella I**

*Raccomandazioni ELN 2009[3] (in grassetto le aggiunte rispetto alla versione 2006 [1])*

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

La tossicità sia ematologica che extra-ematologica da nilotinib è stata del tutto trascurabile.

In conclusione, considerando l'andamento clinico del caso descritto, sarebbe possibile prendere in considerazione l'uso di nilotinib come alternativa precoce anche in pazienti in risposta sub-ottimale a imatinib già a 18 mesi di trattamento, riducendo il rischio di progressione della malattia.

#### *Considerazioni finali*

- *Le alte dosi di imatinib sono generalmente mal tollerate*
- *L'incremento di dose a 600 mg/die può non essere efficace anche in un paziente con risposta sub-ottimale*
- *Lo switch precoce a nilotinib anche in pazienti con risposta sub-ottimale a 18 mesi dovrebbe essere preso in considerazione*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of Chronic Myeloid Leukaemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien S, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17
3. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Neiderwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic Myeloid Leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51
4. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Borthakur G, Burger J et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by European LeukemiaNet, in the long term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009; 115: 3709-18
5. Kantarjian H, Giles F, Bhalla KN, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia patients in chronic phase with imatinib resistance or intolerance: 2-years follow-up results of phase II study. *Blood* 2008; 112: 3238
6. Swords R, Mahalingam D, Padmanabhan S, Carew J, Giles F. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib. *Drug Des Devel Ther* 2009; 23: 1698-1707
7. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S et al. Outcome of patients with Ph chromosome positive chronic myeloid leukaemia post imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007; 109: 1556-60
8. Deininger MW, O'Brien S, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1637-47