

Efficacia della terapia con nilotinib in paziente con leucemia mieloide cronica esordita in epoca pre-TKI e resistente a imatinib

Caso clinico

Ivana Pierri¹, Micaela Bergamaschi¹, Antonia Cagnetta¹, Anna Ghiso¹, Marco Gobbi¹

Abstract

Here we report a case of a 32-year-old man, who was diagnosed as having chronic myeloid leukaemia in 1998. After cytoreduction with hydroxyurea, the patient was submitted to high dose chemotherapy with haemopoietic stem cells rescue and reinfusion, and then he started therapy with IFN α without achievement of a cytogenetic response. On November 2000 he took imatinib 400 mg/day and he reached a complete cytogenetic response (CCyR) at 14 months, but not the major molecular response: therefore he was considered a sub-optimal responder according to European LeukemiaNet criteria of 2006. For this reason he increased imatinib dose to 800 mg/day, but after one year he lost CCyR. Considering the patient as a failure, at this time, he switched to second-generation tyrosine kinase inhibitor, nilotinib at the dose of 800 mg/day. After 3 months he reached complete CCyR and after 6 months the major molecular response, maintained until last molecular evaluation.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib

Efficacy of nilotinib therapy in patient with CML diagnosed in pre-TKI era and resistant to imatinib

CMI 2010; 4(Suppl. 6): 23-26

¹ Clinica Ematologica, Ospedale S. Martino, Genova

CASO CLINICO

Un uomo giungeva alla nostra osservazione nell'agosto 1998, all'età di 32 anni, per leucocitosi persistente asintomatica (primo riscontro: aprile 1998).

L'emocromo dimostrava leucocitosi (WBC = 50.000) con presenza di precursori della granulopoiesi nello striscio periferico. La biopsia ossea e lo studio del cariotipo permisero di porre diagnosi di leucemia mieloide cronica Ph⁺ (Ph⁺ = 100%) a basso rischio secondo Sokal.

Si decise allora di intraprendere terapia con idrossiurea 3 g/die, con ottenimento di risposta ematologica completa dopo 2 mesi.

In seguito il paziente venne avviato a un programma di terapia ICE ad alte dosi (un ciclo idarubicina 9 mg/mq, citarabina 3 g/mq BID, etoposide 75 mg/mq + busulfano)

con rescue di cellule staminali da ottobre 1998 a febbraio 1999.

A questo trattamento seguì una terapia con alfa-interferone ricombinante 6 milioni di unità/die, sospesa nell'aprile 2000 a causa dell'insorgenza di tossicità cutanea di grado III. Dopo 13 mesi con questa terapia non si era ottenuta alcuna risposta citogenetica (Ph⁺ = 60%). Nonostante la successiva terapia citoriduttiva con idrossiurea 2 g/die, il paziente perse anche la risposta ematologica.

Perché descriviamo questo caso?

Nonostante le numerose e diversificate linee terapeutiche precedenti, è interessante notare come questo paziente abbia presentato la risposta ottimale solo a seguito del trattamento con nilotinib

Disclosure

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

Corresponding author

Dott.ssa Ivana Pierri
ipierri@unige.it

A novembre 2000 si iniziò terapia con imatinib mesilato 400 mg/die, ben tollerata con ottenimento di risposta ematologica completa dopo 1 mese e citogenetica completa dopo 14 mesi con nested-PCR sempre positiva per il trascritto BCR-ABL p210 (b2a2).

Ai successivi controlli trimestrali di biologia molecolare, FISH e cariotipo, il paziente manteneva la CCyR e riduzione di due logaritmi del trascritto molecolare senza il raggiungimento della risposta molecolare maggiore, per cui a giugno 2007 si incrementò la dose di imatinib fino a 800 mg/die (p210 = 0,46%).

Ad aprile 2008 si verificavano il rialzo del trascritto BCR-ABL (p210 = 16,8%), la perdita della risposta citogenetica completa (FISH = 20% e cariotipo Ph+ = 15%) in assenza di mutazioni, per cui si decise la sospensione di imatinib e il passaggio a nilotinib 800 mg/die.

Dall'inizio di nilotinib: a 3 mesi il paziente otteneva risposta citogenetica completa e riduzione di 2 logaritmi (p210 = 0,178%), a 6 mesi raggiungeva la risposta molecolare maggiore, che mantiene tuttora.

La terapia con nilotinib è ben tollerata, il paziente è sottoposto a controlli periodici di ECG ed ecocardiogramma sempre risultati nella norma.

DISCUSSIONE

Si è deciso di aumentare la dose di imatinib in base alle linee guida ELN 2006, per cui l'aumento del trascritto molecolare, in qualsiasi momento dall'inizio della terapia, è da considerarsi una risposta sub-ottimale [1]. Nel 2008 Marin e collaboratori hanno dimostrato che i pazienti in risposta sub-ottimale hanno una prognosi peggiore ri-

spetto a quelli in risposta ottimale, per cui si dovrebbe cambiare l'atteggiamento terapeutico [2].

Il dosaggio plasmatico di imatinib (valutato con *Blood Level Testing* – BLT) al di sotto della soglia terapeutica, avrebbe potuto supportare ulteriormente la decisione di incrementare il dosaggio del farmaco; tuttavia all'epoca non era disponibile routinariamente la valutazione delle concentrazioni plasmatiche di imatinib, e comunque, era poco verosimile una mancata aderenza alla terapia o un'eventuale interferenza farmacologica dal momento che il paziente non ha mai assunto altre terapie.

I pazienti con risposta sub-ottimale possono giovare di trattamento con dosi maggiori di imatinib se non hanno sviluppato resistenze al farmaco.

Attualmente, in base ai risultati ottenuti con gli inibitori di II generazione, l'incremento di dosaggio di imatinib a 800 mg/die non è più indicato e, a tal proposito, secondo un'informazione presentata al recente congresso 2010 dell'European Hematology Association, le linee guida ELN dovrebbero essere aggiornate nei prossimi mesi.

Il nostro paziente, nonostante questa terapia, ha perso la risposta citogenetica, per cui si è presentato un altro fallimento; si è deciso pertanto di passare a inibitore tirosin-chinasico di II generazione, sempre secondo le linee guida ELN. Dopo avere valutato la presenza di eventuali mutazioni, si è scelto nilotinib, perché il paziente era già stato sottoposto a diverse linee terapeutiche cardiotoxiche, ed erano disponibili i risultati di efficacia e non tossicità cardiaca di questo farmaco sui pazienti resistenti a imatinib, provenienti dallo studio CAMN2101. Secondo questi risultati, infatti, i pazienti trattati in seconda linea con nilotinib hanno una probabilità di mantenere la CCyR

Tabella I

Evoluzione dei trattamenti terapeutici somministrati al paziente e risultati ottenuti

CCyR = risposta citogenetica completa; CHR = risposta ematologica completa; ICE = idarubicina, citarabina e etoposide; MMolR = risposta molecolare maggiore; MU = milioni di unità; Ph+ = metafasi positive al cromosoma Philadelphia

Terapia	Dosaggio	Periodo	Risultati clinici
Idrossiurea	3 g/die	Ago 1998-set 1998	CHR
ICE + busulfano	Idarubicina 9 mg/mq, citarabina 3 g/mq BID, etoposide 75 mg/mq	Ott 1998-gen 1999	CHR
α-interferone ricombinante	6 MU/die	Feb 1999-mar 2000	Ph+ = 60%
Idrossiurea	2 g/die	Apr 2000-ott 2000	Perdita CHR
Imatinib mesilato	400 mg/die	Nov 2000-mag 2007	CHR / CCyR
Imatinib mesilato	800 mg/die	Giu 2007-apr 2008	Perdita CCyR
Nilotinib	800 mg/die	Mag 2008-ora	Innalzamento valori BCR-ABL CCyR / MMolR

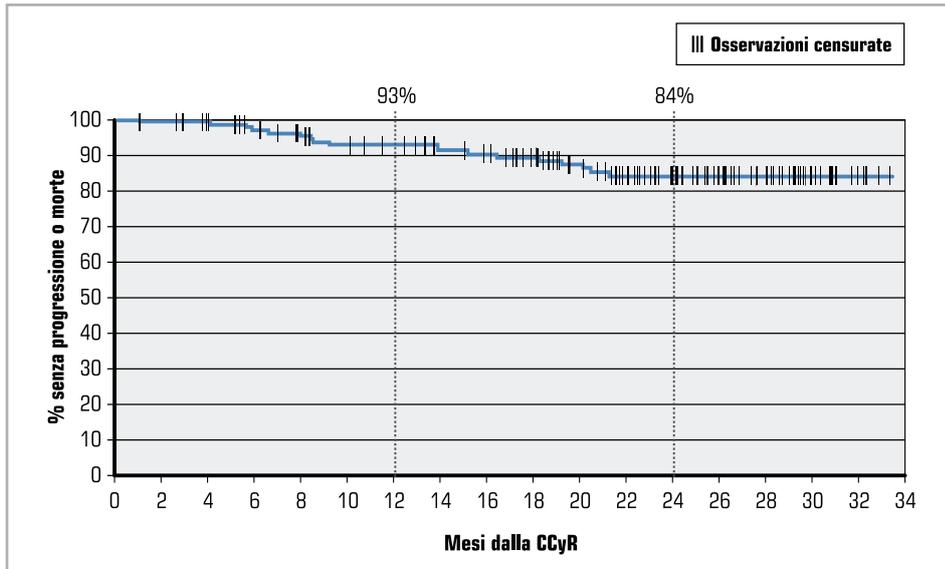


Figura 1
 Secondo lo studio CAMN2101 nella terapia con nilotinib la CCyR (risposta citogenetica completa) permane a 24 mesi nell'84% dei casi. Modificata da [3]

Numero di pazienti = 141
 Numero di fallimenti = 18

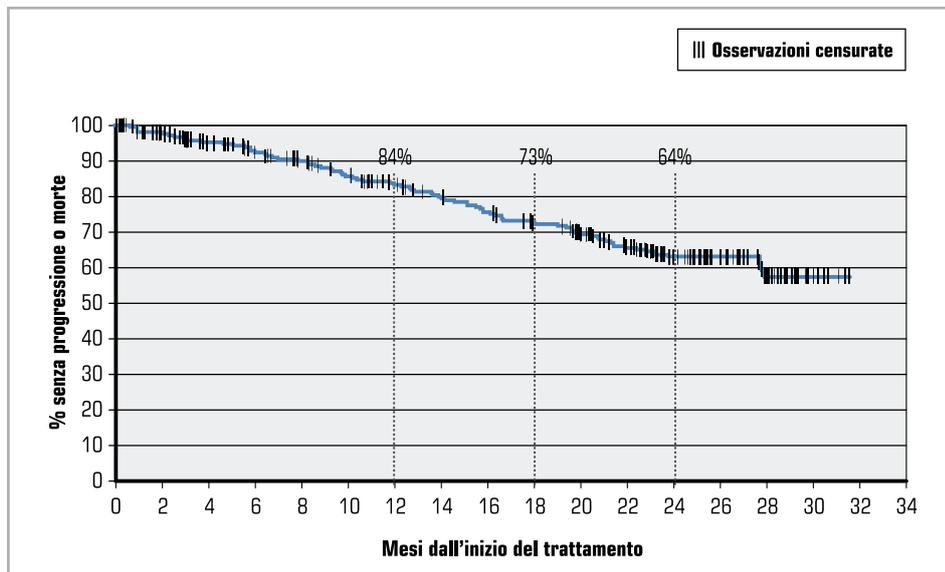


Figura 2
 Secondo lo studio CAMN2101 nella terapia con nilotinib la sopravvivenza libera da progressione a 24 mesi è del 64%. Modificata da [3]

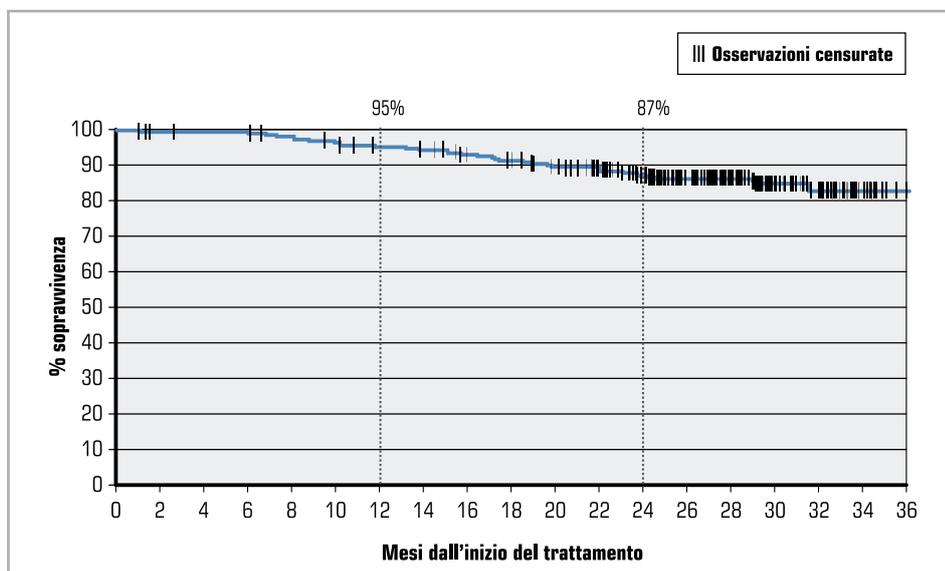


Figura 3
 Secondo lo studio CAMN2101 l'87% dei pazienti in terapia con nilotinib è vivo a 24 mesi di follow-up. Modificata da [3]

Numero di pazienti = 321
 Numero di fallimenti = 44

a 24 mesi pari a 84% (Figura 1), e una *progression free survival* a 24 mesi del 64% [3] (Figura 2) ed è stato calcolato che l'87% dei pazienti è vivo a 24 mesi di follow-up [3] (Figura 3).

Il paziente, all'ultimo controllo di giugno 2010, presenta risposta molecolare maggiore (p210 = 0,002) e FISH negativa. La terapia

con nilotinib ci ha permesso di ottenere una risposta ottimale in un paziente sottoposto a diversi regimi terapeutici e risultato resistente a tutti questi (trapianto autologo di cellule staminali, idrossiurea, interferone e imatinib). L'ottenimento di questa risposta rapida e duratura ci fa ritenere che verrà mantenuta nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20
2. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437-44
3. Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KN, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study [abstract]. *Blood* 2008; 112: 1112 Abstract 3238

