

# Efficacia e sicurezza di nilotinib, dopo risposta non ottimale a imatinib, in paziente con leucemia mieloide cronica e tachicardia parossistica sopraventricolare

Stefana Impera<sup>1</sup>, Ugo Consoli<sup>1</sup>, Giuseppina Uccello<sup>1</sup>, Patrizia Guglielmo<sup>1</sup>

## Abstract

Here we describe the case of a 61-year-old woman who developed chronic myeloid leukaemia in chronic phase under treatment with antiarrhythmic-therapy (amiodarone) for Paroxysmic Supraventricular Tachycardia (PSVT). Initially the patient started with imatinib at standard dose of 400 mg/day but after 6 months of treatment she reached only a Minor Cytogenetic Response ("sub-optimal response", according to European LeukaemiaNet criteria 2006). After 9 months, she was still in a Minor Cytogenetic Response. We therefore performed a mutation screening analysis that highlighted T240S, N322S, T406A, Y435N mutations.

The patient switched to nilotinib at the dose of 800 mg day: Complete Cytogenetic Response and Major Molecular Response were reached after 3 months. Nilotinib was safely administered without further QTc prolongation or haematologic and extra-haematologic adverse side effects.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Nilotinib; Sub-optimal response; Paroxysmic Supraventricular Tachycardia (PSVT).

*Nilotinib efficacy and safety in CML patient with Paroxysmic Supraventricular Tachycardia (PSVT), after sub-optimal response to imatinib*  
CMI 2011; 5(Suppl 3): 13-17

## CASO CLINICO

Una donna di 61 anni si presenta alla nostra osservazione, nel novembre 2008, per riscontro di marcata leucocitosi. Dall'anamnesi emerge una condizione di BPCO, un pregresso IMA e una tachicardia parossistica sopraventricolare (PSVT), esordita in epoca post-infartuale e in trattamento con amiodarone.

La paziente riferisce comparsa da circa un mese di astenia fisica e precordialgie. L'esame obiettivo evidenzia una milza debordante di circa 15 cm dall'arcata costale, in assenza di epatomegalia e/o linfonadenomegalie superficiali. All'esame emocromocitometrico si osserva leucocitosi (WBC 128.130/mm<sup>3</sup>), piastrinosi (PLT 699.000/mm<sup>3</sup>) e valori di Hb 11,4 g/dl; l'esame citologico del sangue venoso periferico mostra la presenza di for-

me immature della serie granuloblastica, con assenza di elementi indifferenziati.

Nel sospetto diagnostico di una sindrome mieloproliferativa cronica, si esegue agoaspirato midollare, il cui esame morfologico evidenzia spiccata iperplasia granuloblastica in tutte le fasi maturative, senza elementi indifferenziati. L'indagine citogenetica convenzionale rivela la presenza della traslocazione t(9;22) (q34;q11) nel 100% delle metafasi esaminate, in assenza di alterazioni

### Perché descriviamo questo caso

Per segnalare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di nilotinib anche in pazienti affetti da leucemia mieloide cronica e con comorbidità cardiache

<sup>1</sup> UOC Ematologia, PO Garibaldi Nesima, Catania

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dottorssa Stefana Impera  
st.impera@alice.it

Monitoraggio della risposta a imatinib			
Periodo	Ematologica	Citogenetica convenzionale	Molecolare (BCR-/ABLx100 sec IS)
Basale		(Ph+ 100%)	78,26 <sup>IS</sup>
Mese +3	CHR	N. V.	23,78 <sup>IS</sup>
Mese +6	CHR	mCyR (Ph+ 37%)	12,47 <sup>IS</sup>
Mese +9	CHR	mCyR (Ph+ 43%) No ACA	21,32 <sup>IS</sup> T240S-N322S- T406A-Y435N

**Tabella I**  
Variazioni della risposta citogenetica e molecolare in corso di terapia con imatinib

ACA= anomalie cromosomiche aggiuntive;  
CHR= risposta ematologica completa;  
mCyR = risposta molecolare minore;  
Ph + = metafasi Philadelphia positive

aggiuntive del cariotipo (ACA). Lo studio molecolare eseguito con RT-PCR evidenzia la positività per il trascritto BCR/ABL tipo b3a2 (p210); all'esame Q-RT PCR, la ratio BCR-ABL/ABL x 100 è pari a 78,26<sup>IS</sup>. Un'ecografia dell'addome conferma il reperto obiettivo della splenomegalia (DL 27 cm).

Viene quindi posta diagnosi di leucemia mieloide cronica in fase cronica (CML-CP) e calcolato un profilo di rischio evolutivo "intermedio", sia secondo Sokal score (0,99) sia secondo Hasford score (957.68)

### APPROCCIO TERAPEUTICO E DECORSO CLINICO

La paziente viene inizialmente avviata a terapia citoriduttiva con idrossiurea, effettuando per la comorbidità cardiaca anche un controllo cardiologico con ECG (ritmo sinusale) ed ecocardiogramma (FE 55%).

Monitoraggio della risposta a nilotinib	
Periodo	Status
Mese +3	CCyR (0/20 metafasi Ph+); MMolR (0,1 <sup>IS</sup> )
Mese +6	MMolR (0,02 <sup>IS</sup> )
Mese +9	CCyR (0/20 metafasi Ph+); MMolR (0,025 <sup>IS</sup> )
Mese +12	CCyR (0/20 metafasi Ph+); CMolR (0,000 <sup>IS</sup> )

**Tabella II**  
Monitoraggio della risposta citogenetica e molecolare a nilotinib

CCyR= remissione citogenetica completa;  
CMolR= risposta molecolare completa;  
MMolR= risposta molecolare maggiore;  
Ph+ = metafasi Philadelphia positive

Dopo due settimane di citoriduzione, viene intrapreso trattamento con imatinib a dosaggio standard di 400 mg/die. La risposta ematologica completa (CHR) viene ottenuta dopo 4 settimane di terapia.

Al mese +3, si esegue la prima rivalutazione quantitativa del trascritto BCR-ABL, che mostra una ratio BCR-ABL/ABL x100 di 23,78<sup>IS</sup>. La paziente continua il dosaggio standard, mantenendo la CHR.

Al mese +6 viene effettuata una rivalutazione midollare, con indagini citogenetiche e nuova Q-RT PCR, dalla quale emerge una risposta citogenetica minore (mCyR: 39% di metafasi Ph+) e una ratio di BCR-ABL/ABL x100 di 12,47<sup>IS</sup>.

La possibilità che si tratti di una "late-responder" ci induce a proseguire con imatinib a dose standard per ancora tre mesi. Al mese +9, lo studio del cariotipo mostra ancora una mCyR (Ph+ nel 43% delle metafasi esaminate) e una ratio di BCR-ABL/ABL x100 pari a 21,32<sup>IS</sup>. Viene eseguita pertanto l'analisi mutazionale tramite sequenziamento clonale, che evidenzia la presenza delle mutazioni T240S-N322S-T406A-Y435N (Tabella I).

Si decide di cambiare inibitore tirosin-chinasico (TKI). La paziente viene sottoposta a rivalutazione della sua patologia cardiaca con un test ergometrico da sforzo, risultato negativo per segni e sintomi di ischemia miocardica indotta da lavoro. Inoltre, relativamente alla concomitante terapia antiaritmica, si sostituisce amiodarone con propanololo, la cui efficacia terapeutica viene successivamente verificata tramite ECG dinamico delle 24 ore sec. Holter.

La paziente è avviata a terapia con nilotinib al dosaggio di mg 400 BID. L'outcome successivo mostra già al mese +3 di trattamento col nuovo TKI, una risposta citogenetica completa (CCyR: 0 metafasi Ph+), associata a risposta molecolare maggiore (MMolR: BCR-ABL/ABL x 100 pari a 0,1<sup>IS</sup>), mantenute alla rivalutazione del mese +9. La risposta molecolare si presenta completa (CMolR) alla rivalutazione del mese +12 (Tabella II).

La paziente è attualmente al mese +20 di terapia con nilotinib. Durante tutto il follow-up non si sono mai verificati episodi di PSVT e, ai periodici controlli ECG, non è mai stato evidenziato allungamento di QTc o altre alterazioni del tracciato degne di nota. Relativamente al profilo di tollerabilità, nessun evento avverso è stato osservato.

### DISCUSSIONE

Imatinib al dosaggio standard di 400 mg/die trova indicazione nel trattamento di prima linea del paziente affetto da LMC in fase cronica. I *time-points* a 3, 6, 12 e 18 mesi della risposta al trattamento e la qualità della stessa (risposta ottimale, risposta sub-ottimale, fallimento) sono stati definiti

	LMC-CP n = 1.422 (%)	LMC-AP n = 181 (%)	LMC-BC n = 190 (5)	Totale n = 1.793 (%)
Cambiamento QTc dal basale > 60 msec	18 (1)	5 (3)	9 (5)	32 (2)
Prolungamento QTc > 450 msec	233 (16)	22 (12)	24 (13)	279 (16)
Prolungamento QTc > 480 msec	30 (2)	3 (2)	6 (3)	39 (2)
Prolungamento QTc > 550 msec	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)

e successivamente rivisitati dalle European LeukemiaNet (ELN) Guidelines, rispettivamente nel 2006 [1] e nel 2009 [2].

Nel caso clinico descritto, la mCyR a 6 mesi rappresenta un tipo di risposta sub-ottimale [1], la cui incidenza in letteratura è valutata intorno al 20%. I pazienti con ritardata risposta citogenetica non avrebbero una prognosi favorevole [3,4]. Un paziente che ottiene solo una mCyR a 6 mesi ha il 35% di probabilità di raggiungere una CCyR a 12 mesi; di contro, presenta il 38% di rischio di evoluzione in crisi blastica. Esisterebbe una sovrapposizione, in termini prognostici, delle definizioni di risposta sub-ottimale a 6 e 12 mesi con i criteri di fallimento [3]. Anche in un gruppo di pazienti trattati con alti dosaggi di imatinib, è stato osservato che il paziente con risposta sub-ottimale a 6 mesi presenta una *Event Free Survival* (EFS) e una *Transforming Free Survival* (TFS) paragonabili a quelle dei pazienti considerati in fallimento terapeutico allo stesso *time-point*, mentre ai 12 e 18 mesi la TFS dei pazienti sub-ottimali è sovrapponibile a quella degli ottimali [5].

Questi dati suggeriscono che la categoria sub-ottimale è estremamente eterogenea e che verosimilmente i pazienti con risposta sub-ottimale a 6 mesi rappresentano un *subset* candidabile a un cambiamento terapeutico precoce. A tal proposito uno screening mutazionale viene raccomandato nei pazienti con risposta sub-ottimale o *failure* a imatinib [1,2,6]. Il meccanismo più comune di resistenza a imatinib è infatti rappresentato dalle mutazioni puntiformi di BCR-ABL. L'incidenza di resistenza a imatinib dovuta a mutazioni è riportata dalla letteratura pari al 40-50%, nella fase cronica di malattia.

Nel caso clinico descritto, la paziente è stata sottoposta ad analisi mutazionale, che ha evidenziato la presenza di mutazioni che, seppur di non chiaro significato clinico e non associate a resistenze note in letteratura verso un particolare TKI di I o II generazione, rappresentano sicuramente

un indice di instabilità genetica del clone leucemico [7].

La scelta di avviare la paziente a trattamento di seconda linea con nilotinib a dose standard (400 mg BID) è stata effettuata sulla base di diverse considerazioni. In primo luogo, sono state valutate le sue caratteristiche farmacologiche: maggiore selettività e affinità di legame con il dominio chinasi di BCR-ABL rispetto a imatinib, di cui risulta 20-30 volte più potente, e apparente minore mutagenicità. In secondo luogo, abbiamo osservato i dati della letteratura relativi alla qualità della risposta e alla sopravvivenza: in un recente aggiornamento dei risultati di uno studio di fase II condotto su 321 pazienti resistenti o intolleranti a imatinib, è stato osservato che a 24 mesi di trattamento con nilotinib il 59% dei pazienti ha raggiunto una MCyR. Una CCyR è stata osservata nel 44% dei pazienti, il 56% dei quali ha anche presentato una MMolR, con un tempo mediano al raggiungimento di 5,6 mesi. La risposta citogenetica raggiunta viene mantenuta nell'84% dei pazienti in CCyR valutati a 24 mesi. La MMolR è stata raggiunta dal 28% dei pazienti. La sopravvivenza globale (OS) stimata a 2 anni è risultata pari all'87%, con un *rate* di sopravvivenza libera da progressione (PFS) pari al 64% e di EFS del 55% [6,8].

Infine, è stato scelto nilotinib per i risultati di ampi studi che hanno verificato il suo profilo di sicurezza, soprattutto in relazione agli eventi avversi cardiologici. Tra questi, lo studio ENACT (*Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials*) [9,10], condotto allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di nilotinib su 1.793 pazienti con LMC resistenti o intolleranti a imatinib, ha evidenziato un'incidenza < 1% di alterazioni elettrocardiografiche (prolungamento QTc > 500 msec) (Tabella III).

Il caso clinico descritto evidenzia come nilotinib possa essere somministrato anche in pazienti con patologie cardiache, se preliminarmente valutati e adeguatamente monitorizzati, in corso di trattamento,

### Tabella III

*Lo studio ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) è stato condotto su 1.793 pazienti con LMC resistenti o intolleranti a imatinib, per valutare l'efficacia e la sicurezza di nilotinib in uno scenario di pratica clinica*

I dati raccolti su tipi e gestione degli eventi avversi (AE), hanno dimostrato, relativamente agli eventi avversi cardiologici, un'incidenza <1% di alterazioni elettrocardiografiche. Modificato da [10]

AP = fase accelerata;  
BC = crisi blastica;  
CP = fase cronica

con indagini strumentali e di laboratorio (ECG in basale e poi periodicamente; dosaggio periodico degli elettroliti sierici), nonché controllati nelle terapie concomitanti (ad es. con antiaritmici)

In particolare, nilotinib ha confermato quanto riportato in letteratura circa il buon profilo di tollerabilità, efficacia e sicurezza, in una paziente con preesistente morbidità cardiaca.

#### Punti chiave

- Quali sono i dati di tossicità cardiologica e di sicurezza di nilotinib nei pazienti con comorbidità cardiaca?
- I dati emersi dagli studi di fase II su efficacia e sicurezza di nilotinib e dallo studio ENACT su tipi e gestione degli eventi avversi (AE) hanno dimostrato, relativamente agli eventi avversi cardiologici, un'incidenza < 1% di alterazioni elettrocardiografiche. Nilotinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QTc. Tuttavia, il caso clinico descritto evidenzia come nilotinib possa essere somministrato in specifici pazienti con comorbidità cardiaca, qualora questi pazienti siano sottoposti a valutazione preliminare dei trattamenti concomitanti (con antiaritmici o con altre sostanze che possono prolungare il QTc) ed a successivo e attento monitoraggio strumentale (ECG in basale e controlli periodici) e laboratoristico (dosaggio degli elettroliti sierici e correzione di eventuale ipokaliemia e/o ipomagnesemia) e qualora il giudizio del clinico ritenga il trattamento con nilotinib opportuno

## BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al; European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leucemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser 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
3. 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
4. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114: 1126
5. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Borthakur G, Burger J et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patient with early chronic myeloid leukaemia in chronic phase. *Cancer* 2009; 115: 3709-18
6. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24 month follow-up results. *Blood* 2011; 117: 1141-5 (Epub ahead of print 2010 Nov 22)
7. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukaemia. *Haematologica* 2008; 93:161-9
8. Kantarjian H, Giles F, Bhalla KN, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in Chronic Myeloid leukaemia Patients in Chronic Phase (CMLCP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study. *Blood* 2008; 112: abstr 3238
9. Nicolini F, Alimena G, Shen Z, Al-Ali H K, Turbina A, Smith G et al. Expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT) study in adult patients with imatinib-resistant

- or intolerant chronic myeloid leukaemia (CML): updated safety analysis. *Haematologica* 2008; 2: abstr 134
10. Nicolini FE, Alimena G, Al-Ali HK, Turkina AT, Shen Z, Jootar S et al. Final safety analysis of 1,793 CML patients from ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) study in adult patients with imatinib- resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia. *Haematologica* 2009; 94 (s2): 255-6