

Efficacia di nilotinib come terza linea di terapia in un paziente con leucemia mieloide cronica di lunga durata e possibile controindicazione cardiologica

Ester Maria Orlandi¹, Sara Redaelli²

Abstract

We report a case of a patient with chronic myeloid leukemia who was treated with nilotinib after failure to imatinib and dasatinib. The patient, diagnosed in 1998, was cytogenetically resistant to imatinib. She was switched to dasatinib and achieved a major cytogenetic response, but 3 years later a mutant clone emerged responsible for cytogenetic relapse. The mutation we detected was V299L, that is resistant in vitro to dasatinib, while maintaining a good sensitivity to nilotinib. As the patient was not eligible for allotransplant, we decided to switch to nilotinib, despite a ECG abnormality (wandering pace-maker). After one-year treatment, the patient is in complete cytogenetic response with a low BCR-ABL/ABL transcript ratio. On mutational analysis, the V299L mutation has disappeared. Any cardiologic toxicity has not been observed so far. This case proves that ECG abnormalities do not represent an absolute contraindication to nilotinib and that nilotinib can be effective as third-line BCR-ABL inhibitor.

Keywords: Nilotinib; ABL mutations; Cardiotoxicity

Efficacy of nilotinib as third-line treatment in a patient with very late Chronic Myeloid Leukemia and a possibile cardiologic contraindication
CMI 2011; 5(Suppl 6): 5-9

¹ Dipartimento di Oncologia-Ematologia, SC Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

² Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Laboratorio di Diagnostica Molecolare, Università Milano-Bicocca, Monza

CASO CLINICO

Nel 1998 una paziente di 63 anni veniva riscontrata affetta da leucemia mieloide cronica (LMC). Il quadro era caratterizzato da: splenomegalia (2 cm), moderata leucocitosi ($22.00 \times 10^9/l$, basofili 10-20%), piastrinosi ($> 4.000 \times 10^9/l$), alto rischio Sokal, riarrangiamento b2a2 e assenza di alterazioni cromosomiche aggiuntive. Veniva iniziata terapia citoriduttiva con idrossiurea e tioguanina, cui si aggiungeva idarubicina a cicli per la persistenza della piastrinosi. La risposta ematologica era lenta e la risposta citogenetica pressoché nulla (ad un anno: Ph+ 95%) (Tabella I). Per intolleranza alla terapia con interferone e per la presenza di un quadro sospetto per fase accelerata (blasti+ promielociti su mielospirato $>30\%$ con Ph+100% delle metafasi) nel settembre 2000 si passava

a terapia con imatinib mesilato alla dose di 600 mg al dì. Tuttavia, nonostante una risposta ematologica completa (CHR), la risposta citogenetica era solo minore (Ph+ 54%). La paziente appariva resistente a imatinib in assenza di mutazioni di ABL

Perché descriviamo questo caso

Abbiamo descritto un caso in cui l'impiego di nilotinib come terzo inibitore della tirosin-chinasi (TKI) aveva da un lato una chiara indicazione rappresentata da mutazione sensibile e dall'altro una potenziale controindicazione cardiologica. È inoltre ribadita l'indicazione all'esame mutazionale in condizione di resistenza per re-indirizzare al meglio la terapia anche in terza linea

Disclosure

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

Corresponding author

Dott.ssa Ester M. Orlandi
corlandi@smatteo.pv.it

Tempo	Trattamento	Risultati
1998	Chemioterapia convenzionale	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna risposta citogenetica
	Interferone	<ul style="list-style-type: none"> • Intolleranza al trattamento
Settembre 2000	Imatinib 600-400 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> • CHR • CyR Minore (Ph+ 54%) • No mutazioni di ABL
Gennaio 2006	Dasatinib 100 - 70mg/die	<ul style="list-style-type: none"> • CHR • CyR Maggiore • Risposta molecolare sub-ottimale
Ottobre 2010	Dasatinib	<ul style="list-style-type: none"> • CHR • Risposta citogenetica: Ph 4+/4 • BCR-ABL/ABL 25% IS • Mutazione V299L nel 70% del trascritto
Novembre 2010	Nilotinib 600 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> • CHR • A tre mesi CCyR (Ph16-/16) e BCR-ABL/ABL ≈ 1% IS • A 12 mesi BCR-ABL/ABL 0,6% IS e assenza di mutazioni di ABL

Tabella I. Riassunto della storia clinica della paziente.

CHR = risposta ematologica completa;
 CyR = risposta citogenetica;
 CCyR = risposta citogenetica completa
 IS = *International Scale*

(DHPLC) e di alterazioni cromosomiche aggiuntive.

Solo nel gennaio 2006 era possibile passare a un inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) di seconda generazione, dasatinib, l'unico al tempo disponibile in un programma di uso compassionevole. La terapia con dasatinib aveva portato a registrare una neutropenia di grado II-III che era stata gestita con aggiustamenti di dosaggio tra 100 mg al dì e 70 mg al dì; non si osservavano invece tossicità extraematologiche.

A partire dal 2004 era stata documentata ipertensione arteriosa sistemica: era stata iniziata terapia con quinapril+ idroclorotiazide e controllato ECG che mostrava iniziale sovraccarico ventricolare sinistro. Dal punto di vista cardiologico la paziente era e si manteneva asintomatica. In corso di terapia con dasatinib la risposta citogenetica era maggiore (percentuale di metafasi Ph+ oscillante tra 0 e 10%) e la risposta molecolare era sub-ottimale, tra 1% e 2% secondo IS (Tabella I).

Nell'ottobre 2010, a fronte di un quadro ematologico periferico normale, si osservava un importante aumento del trascritto BCR-ABL (BCR-ABL/ABL = 25% secondo IS). L'esame citogenetico non era informativo per assenza di un numero adeguato di metafasi esaminabili (4/4 Ph positive). Veniva eseguita la ricerca di mutazioni di ABL (RT-PCR con amplificazione della regione del dominio chinasi di BCR-ABL) che mostrava la presenza di mutazione V299L nel 70% del trascritto. La perdita di risposta osservata poteva essere attribuita quindi a selezione di

un clone mutato. Questa mutazione, sia *in vitro* sia *in vivo*, è resistente a dasatinib, ed è osservata con maggior frequenza rispetto ad altre mutazioni in corso di terapia con dasatinib. Al contrario, è meno frequente in corso di terapia con imatinib e nilotinib, dimostrando sia *in vitro* sia *in vivo* una maggior sensibilità a questi inibitori. Non essendo la paziente candidabile ad allotrapianto, si decideva di passare a nilotinib come terzo inibitore.

La valutazione medica eseguita prima di passare a nilotinib mostrava però alterazioni elettrocardiografiche di conduzione e di ritmo. Il quadro era quello di un "wandering pace-maker" con frequenza ventricolare 60-80/min e QTc = 400 ms. La presenza di un disturbo del ritmo/conduzione poteva rappresentare una controindicazione all'impiego di nilotinib. Nel nostro caso, dopo avere discusso con il cardiologo circa la particolare anomalia riscontrata e avere prospettato alla paziente le possibili opzioni, si è deciso di testare nilotinib, sotto stretto monitoraggio cardiologico.

La paziente ha iniziato la terapia alla dose precauzionale di 600 mg al dì e non ha mai lamentato effetti collaterali. L'emocromo è rimasto stabile e la paziente dopo soli 3 mesi di trattamento ha ottenuto la risposta citogenetica completa e molecolare ai limiti della risposta maggiore (Tabella I). Ai controlli successivi il trascritto si è mantenuto tra 1% e 0,6% IS. Dal punto di vista cardiologico non si è avuto nessun problema e gli ECG frequentemente ripetuti non hanno mostrato peggioramento dei parametri rispetto al basale.

La paziente è tuttora in trattamento con nilotinib al dosaggio di 600 mg al dì e l'analisi mutazionale recentemente eseguita non ha rilevato alcuna mutazione di ABL.

DISCUSSIONE

La terapia con imatinib ha rivoluzionato l'andamento dei pazienti con LMC. Tuttavia, nel 25% circa dei casi la risposta non è ottimale secondo le raccomandazioni ELN [1]. Diversi sono i possibili meccanismi di resistenza, alcuni indagabili (scarsa compliance, interferenze farmacologiche, comparsa di alterazioni cromosomiche aggiuntive, emergenza di clone con mutazione di ABL), altri, BCR-ABL dipendenti o indipendenti, sono più difficilmente documentabili nella pratica clinica. Nei pazien-

ti resistenti a imatinib le raccomandazioni ELN indicano di passare a inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) di seconda generazione, dasatinib o nilotinib.

La scelta del secondo inibitore attualmente dipende da: a) presenza di patologie associate, in quanto lo spettro di tossicità extraematologica è differente per i due farmaci [2]; b) presenza di mutazioni di ABL, in quanto pur essendo entrambi i farmaci attivi sulla maggior parte delle mutazioni che emergono in corso di terapia con imatinib, per ciascuno di essi gli studi *in vitro* hanno mostrato scarsa sensibilità da parte di un certo numero di mutazioni differenti. Le mutazioni T315A, V299L e F317L/I/C/V sono resistenti a dasatinib, mentre le mutazioni Y253H, Y255V/K e F359V/C sono resistenti a nilotinib [3-5]. La mutazione T315I è notoriamente resistente sia a imatinib sia a nilotinib e dasatinib, rappresentando quindi una stretta indicazione ad allotrapianto o a farmaco sperimentale.

Anche in corso di trattamento con secondo inibitore è possibile che il paziente sviluppi resistenza per emergenza proprio di quelle mutazioni che appaiono *in vitro* resistenti all'inibitore in uso. Il clone mutato viene "selezionato" dal farmaco e può espandersi determinando resistenza. La letteratura in proposito non è estesa [6-9], ma vi è accordo sul fatto che la resistenza a secondo inibitore rappresenti una indicazione al trapianto, in quanto i TKI impiegati in terza linea generalmente sono efficaci in una quota modesta di pazienti e le risposte sono generalmente di breve durata, tranne in alcune particolari situazioni. Solo una modesta percentuale di pazienti però è candidabile ad allotrapianto e non sempre è possibile l'inserimento in protocolli che valutano farmaci sperimentali.

La decisione terapeutica, a questo punto, è di nuovo a favore dell'impiego dall'inibitore alternativo, sempre tenendo in considerazione eventuali comorbidità del paziente. I dati della letteratura non sono concordi nel riconoscere l'importanza per la risposta della presenza di mutazioni allo switch verso un terzo inibitore.

Il gruppo inglese dell'Hammersmith [9] non riconosce alla mutazione un ruolo determinante per la risposta in quanto attribuisce la resistenza a meccanismi BCR-ABL indipendenti. Al contrario il gruppo statunitense dell'M. D. Anderson Cancer Center [7] afferma che la scelta dell'inibitore sulla base dell'esame mutazionale è importante anche in terza linea.

Nel caso descritto la documentazione di una mutazione specificamente resistente a dasatinib e la buona risposta ottenuta con nilotinib, cui la mutazione è sensibile *in vitro*, consentono di ipotizzare che in questo caso la malattia, per quanto ad alto rischio Sokal alla diagnosi e davvero *late*, fosse ancora dipendente principalmente da meccanismi BCR-ABL determinati e che BCR-ABL continuasse ad essere il principale bersaglio della terapia. Questo ribadisce l'indicazione all'esame mutazionale in condizione di resistenza per re-indirizzare al meglio la terapia sia in seconda sia in terza linea. Metodi diagnostici molto sensibili sono attualmente in studio per identificare anche cloni mutati molto piccoli, non rilevabili alle metodiche standard di sequenziamento.

Nel nostro caso clinico, se da un lato avevamo una chiara indicazione all'impiego di nilotinib in terza linea, dall'altro però era presente una potenziale controindicazione (la presenza di un disturbo del ritmo/conduzione intracardiaca).

Negli studi di fase II che hanno portato all'approvazione di nilotinib in seconda linea infatti si erano osservati episodi di alterazione della frequenza cardiaca o della conduzione con allungamento del QTc e rarissimi casi di morte improvvisa [10,11]. Le morti improvvise sono state riportate in pazienti con storia precedente di malattia cardiaca o significativi fattori di rischio cardiaci. In aggiunta alla LMC erano quindi presenti comorbidità e trattamenti concomitanti. Non ci sono stati invece casi di morti improvvise nello studio ENESTnd, con più di 560 pazienti *de novo* trattati con nilotinib (follow-up attuale 36 mesi). La potenziale cardiotoxicità sembra essere comune ai TKI e può manifestarsi come riduzione di contrattilità o come alterazione del ritmo e della conduzione. La patogenesi non è tuttora chiara. Potrebbe trattarsi di un effetto *on target* legato a inibizione di ABL [12] o di un effetto *off target*, legato a inibizione di bersagli ancora sconosciuti [13].

Nello studio di fase III che ha portato all'approvazione di nilotinib in prima linea uno stretto monitoraggio cardiologico su una numerosa casistica di pazienti trattati nei due bracci ha portato a ridimensionare il problema [14]. Inoltre, la valutazione preclinica nel modello animale ha dimostrato che nilotinib alle concentrazioni clinicamente impiegate nell'uomo non produce alterazioni delle fibrocellule miocardiche [15]. Tuttavia, è da tenere presente che negli studi

sono stati esclusi pazienti con malattia cardiaca non controllata, per cui l'incidenza di cardiotoxicità da TKI potrebbe essere sottostimata e sono molto rare le segnalazioni di trattamento con nilotinib in pazienti con alterazioni ECG [16].

Nel nostro caso, nonostante in teoria la presenza di pre-esistenti alterazioni ECG

potesse suscitare timori circa l'impiego di nilotinib, grazie alla collaborazione con lo specialista cardiologo e un attento monitoraggio, siamo riusciti a riportare la paziente ad una soddisfacente risposta anche molecolare, proprio impiegando il farmaco che, sulla base dei dati di sensibilità *in vitro*, rappresentava la scelta più adeguata.

Domande da porsi

- Nel nostro caso (malattia di vecchia data già trattata con chemioterapia prima e 2 TKI dopo) aveva senso pensare di impiegare un terzo TKI?
- Qual è l'outcome dei pazienti trattati con TKI in terza linea o successive?
- La presenza di alterazioni ECG rappresenta una controindicazione assoluta a nilotinib?

Miti da infrangere

- In una malattia di vecchia data è presumibile che, per l'accumulo di alterazioni genetiche, la resistenza al trattamento con TKI dipenda in gran parte da meccanismi BCR-ABL indipendenti e in questo senso è raccomandato l'allotrapianto o se possibile un trattamento sperimentale. Tuttavia, come dimostrano il nostro caso e alcune rare segnalazioni in letteratura [7], la perdita di risposta con emergenza di un clone recante una mutazione specifica resistente all'inibitore in uso e sensibile all'alternativo suggerisce il tentativo terapeutico con l'inibitore specifico (nel nostro caso nilotinib)
- La cardiotoxicità da TKI è tuttora poco conosciuta. Con il tempo si è visto che eventi gravi cardiologici da nilotinib sono molto rari anche in pazienti di una certa età e con pre-esistenti alterazioni [10]. Il riscontro di anomalie ECG non deve quindi di per sé impedire l'impiego di nilotinib. Importante è monitorare il paziente. Le stesse considerazioni possono essere fatte, per esempio, in caso di paziente diabetico, dal momento che solo eccezionalmente è difficile mantenere un buon controllo della glicemia in corso di terapia con nilotinib.

BIBLIOGRAFIA

1. 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
2. Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica* 2011; 96: 1395-7
3. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009; 114: 5426-35
4. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113: 1619-30
5. Jabbour E, Branford S, Saglio G, Jones D, Cortes JE, Kantarjian HM. Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 117: 1800-11
6. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood* 2007; 109: 497-9
7. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009; 114: 4361-8

8. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010; 24: 1299-301
9. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood* 2010; 116: 5497-500
10. Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): An open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2011. doi: 10.1002/cncr.26249
11. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhatta 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
12. Chen MH, Kerkelä R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008; 118 :84-95