

# Uso di nilotib a seguito di fallimento terapeutico con imatinib

Caso clinico

Luca Pezzullo<sup>1</sup>

## Abstract

*We here report a case of a woman who was diagnosed as having chronic myeloid leukemia. She started imatinib at standard dose of 400mg/day and she reached a poor haematological response after 30 days of treatment. For good compliance treatment we increased the dose of imatinib at 600 mg/day. after 3 months the patient has not achieved hematologic remission and imatinib compliance has deteriorated. Considering the patient as a failure and intolerant at this time, he switched to second-generation tyrosine kinase inhibitor, nilotinib at the dose of 800 mg/day. She reached complete cytogenetic remission after 3 months and nilotinib and regressed the side effects of imatinib.*

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib, cross-intolerance  
*Nilotinib after imatinib failure*  
*CMI 2010; 4(Suppl. 6): 17-21*

<sup>1</sup> Ematologia A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

## CASO CLINICO

Una paziente di 52 anni si è presentata alla nostra attenzione nell'agosto del 2008 a causa dell'alterazione dei suoi esami ematologici (Tabella I).

La formula leucocitaria si presentava come illustrato nella Tabella II.

L'elevato valore dei globuli bianchi riscontrato all'emocromo e la presenza di numerosi leucociti immaturi, come mostrato dalla formula leucocitaria, unitamente alla splenomegalia, con milza di 18 cm, hanno condotto alla decisione di effettuare un esame citogenetico nel sospetto di una neoplasia interessante il clone leucocitario.

Il cariotipo evidenziato da tale esame è stato 46 XX t(9;22), e dunque ha permesso di porre diagnosi di leucemia mieloide cronica (CML).

Il breakpoint di BCR è risultato essere del sottotipo b2a2, mentre la PCR ha evidenziato un livello iniziale di trascritto pari a 150.

È stato dunque calcolato il Sokal Score, che ha rivelato un rischio intermedio (Sokal Score = 0,91).

Non avendo fratelli HLA-identici, si è deciso di escludere la possibilità di un trapianto di midollo osseo, e dunque è stata iniziata terapia con imatinib 400 mg/die.

### Perché descriviamo questo caso

*Perché è importante individuare i pazienti che non rispondono in modo ottimale a imatinib (anche incrementando la dose), e spesso tale incremento è poco efficace sulla malattia, ma aumenta gli effetti collaterali del farmaco. È dunque ipotizzabile al giorno d'oggi non incrementare la dose di imatinib in caso di scarsa risposta, ma utilizzare terapia con farmaci di seconda generazione. Inoltre il nostro caso evidenzia la non cross-intolleranza tra imatinib e nilotinib*

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dott. Luca Pezzullo  
[lucapezzullo@libero.it](mailto:lucapezzullo@libero.it)

**Tabella I**

*Valori iniziali degli esami ematochimici della paziente*

Parametro	Valore riscontrato	Valori normali
WBC	155.000/ml	4.000-10.000/ml
Hb	10,5 g/dl	12-16 g/dl
Plts	494.000/mm <sup>3</sup>	150.000-400.000/mm <sup>3</sup>

**Tabella II**

*Formula leucocitaria iniziale della paziente*

Neutrofilii	60%
Linfociti	5%
Monociti	0%
Eosinofili	4%
Basofili	5%
Metamielocito	10%
Mielocito	8%
Promielocito	5%
Cellule patologiche	3%

**EVOLUZIONE DELLA MALATTIA**

Dopo un mese di trattamento il numero di globuli bianchi appariva decisamente diminuito, ma non rientrava ancora nel range della normalità. I livelli di emoglobina e di piastrine, invece, si erano normalizzati (Tabella III).

Veniva inoltre registrata la persistenza di elevate percentuali di precursori leucocitari (Tabella IV).

La splenomegalia risultava lievemente migliorata, con dimensioni della milza pari a 15 cm e la tollerabilità alla terapia farmacologica pareva buona, con una leggera manifestazione avversa.

Data la scarsità degli eventi avversi e dal momento che la paziente non presentava ancora una risposta ematologica completa, si è deciso di aumentare il dosaggio di farmaco, somministrando dunque 600 mg/die di imatinib.

Gli esami effettuati dopo altri due mesi di trattamento hanno confermato la nor-

malizzazione dei valori di emoglobina e di piastrine, e hanno sancito il rientro nel range della normalità dei valori di globuli bianchi (8.500/ml).

La formula leucocitaria appariva finalmente priva di percentuali rilevanti di precursori leucocitari (neutrofilii = 75%; linfociti = 15%; monociti = 10%). L'esame molecolare mostrava una riduzione del trascritto di un logaritmo (PCR = 16) e l'assenza di mutazioni addizionali.

Le dimensioni della milza risultavano ulteriormente diminuite (13 cm), ma comunque ancora non normali. Dunque la paziente non aveva ottenuto una risposta ematologica completa (Tabella V).

L'esame citogenetico rivelava una percentuale di metafasi Ph+ pari all'85% e quindi la risposta citogenetica ottenuta era solo minima (Tabella V). Ma soprattutto la paziente cominciava a manifestare eventi avversi di rilevanza maggiore.

Pertanto la risposta clinica è stata giudicata non soddisfacente nonostante l'aumento

**Tabella III**

*Emocromo dopo un mese di trattamento con imatinib*

Parametro	Valore riscontrato	Valori normali
WBC	10.500/ml	4.000-10.000/ml
Hb	12,9 g/dl	12-16 g/dl
Plts	250.000/mm <sup>3</sup>	150.000-400.000/mm <sup>3</sup>

**Tabella IV**

*Formula leucocitaria dopo un mese in trattamento con imatinib*

Neutrofilii	65%
Linfociti	10%
Monociti	10%
Metamielocito	5%
Mielocito	10%

del dosaggio di farmaco utilizzato, che ha invece causato effetti collaterali rilevanti per la paziente.

La terapia con imatinib è stata dunque sospesa ed è stato iniziato un trattamento con nilotinib 800 mg/die.

A tre mesi dall'inizio della nuova terapia i leucociti apparivano ulteriormente ridotti (WBC = 6.100/ml), così come le dimensioni della milza (11 cm). L'esame citogenetico rivelava un cariotipo 46 XX su tutte e 20 le metafasi analizzate, mentre l'esame molecolare dava un valore del trascritto pari a 0,497. Date le ottime condizioni generali della paziente, si è deciso di proseguire la terapia con nilotinib.

Dopo ulteriori tre mesi, l'emocromo è rimasto sostanzialmente invariato, così come l'esame citogenetico e le dimensioni della milza. Il trascritto è invece diminuito di più di 3 logaritmi (PCR = 0,063), e dunque la paziente ha ottenuto una risposta molecolare maggiore (Tabella V).

Al nono mese di trattamento con nilotinib, il trascritto risultava non rilevabile alla PCR, condizione che descrive l'ottenimento della risposta molecolare completa (Tabella V). Persistevano le ottime condizioni generali.

Tali risultati sono stati confermati al trascorrere di tre ulteriori mesi e poi al diciottesimo mese di trattamento con nilotinib.

Nella Figura 1 viene schematizzato l'andamento della risposta alla terapia.

## DISCUSSIONE

Nel caso illustrato, presentando la paziente un rischio Sokal intermedio, la non soddisfa-

Tipo di risposta	Definizione
Ematologica completa (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Globuli bianchi &lt; <math>10 \times 10^9/l</math></li> <li>Basofili &lt; 5%</li> <li>Assenza di mielociti, mieloblasti, promielociti</li> <li>Piastrine &lt; <math>450 \times 10^9/l</math></li> <li>Milza non palpabile</li> </ul>
Citogenetica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Completa (CCgR) assenza del cromosoma Philadelphia</li> <li>Parziale (PCgR) Philadelphia + compreso fra 1-35%</li> <li>Minore (mCgR) Philadelphia + compreso fra 36-65%</li> <li>Minima (minCgR) Philadelphia + compreso fra 66-95%</li> <li>Nessuna (no CgR) Philadelphia + &gt; 95%</li> </ul>
Molecolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Completa (CMoIR) trascritto BCR-ABL mRNA non rintracciabile con RT-Q-PCR e/o nested PCR in due campioni consecutivi di sangue di adeguata qualità (sensibilità &gt; <math>10^4</math>)</li> <li>Maggiore (MMoIR) Ratio BCR-ABL su ABL <math>\leq 0,1\%</math> della International Scale</li> </ul>

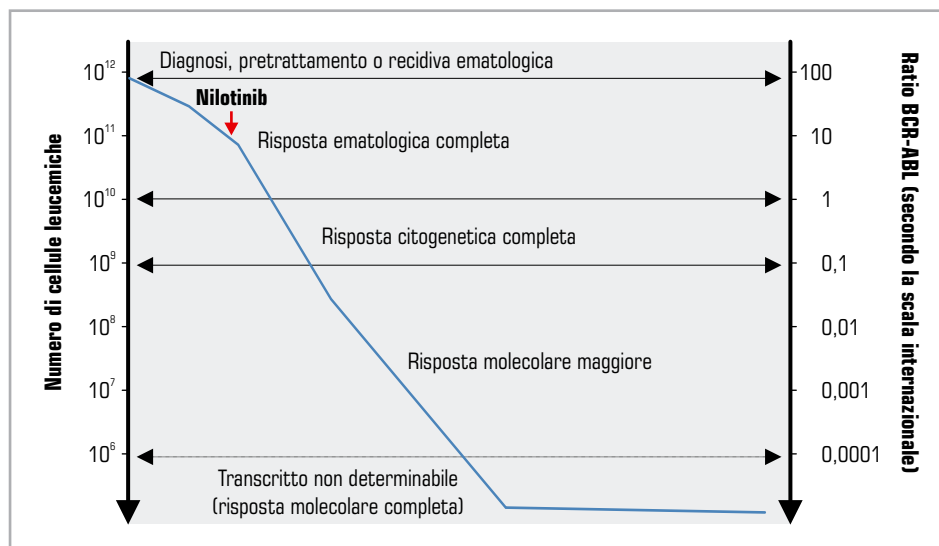
cente risposta ematologica dopo un mese e la buona compliance al farmaco hanno portato alla decisione di incrementare la dose di imatinib. Tale decisione non ha inciso sulla risposta ematologica a 3 mesi (non ottenimento della risposta ematologica per persistente splenomegalia) mentre è peggiorata la compliance della paziente al farmaco [2]. Questo ci ha indotto a non dosare la concentrazione plasmatica del farmaco, essendo la paziente intollerante a 600 mg/die.

Al terzo mese di terapia, anche le risposte degli esami di citogenetica e molecolare sono risultate minime e, per tale motivo, si è effettuato uno studio mutazionale che è risultato essere negativo (lo screening mutazionale dovrebbe essere riservato, secondo le raccomandazioni ELN 2006 e le successive pubblicazioni in merito, ai pazienti in fallimento terapeutico o risposta sub-ottimale [3]).

### Tabella V

Definizione di risposta ematologica, citogenetica e molecolare. Modificato da [1]

RT-Q-PCR = Real time Quantitative Polymerase Chain Reaction



### Figura 1

Schema che illustra l'andamento della malattia nel tempo in relazione al farmaco usato, sulla base del numero di cellule leucemiche e del livello di trascritto BCR-ABL

Queste valutazioni cliniche e biologiche ci hanno indotto a sospendere il trattamento con imatinib e ad iniziare trattamento con nilotinib 800 mg/die, a cui la paziente ha risposto in modo ottimale (dopo 3 mesi: citogenetica normale e riduzione di 3 log della valutazione quantitativa del trascritto bcr/abl).

Nilotinib è un inibitore di seconda generazione, ideato per una maggiore selettività e affinità di legame con il dominio chinasi-co di BCR-ABL: i legami a idrogeno tipici di imatinib sono sostituiti da interazioni lipofili, che rendono la tasca di legame apparentemente meno soggetta a mutazioni. L'aggiornamento dei risultati di fase II ha evidenziato una notevole efficacia in 321 pazienti resistenti e/o intolleranti a imatinib. È stato riportato il 94% di risposte ematologiche complete, nel tempo mediano di 1 mese, e il 59% di risposte citogenetiche maggiori, di cui il 44% complete nel tempo mediano di 2,8 mesi di trattamento. La sopravvivenza globale stimata a 2 anni è dell'88%, e il 78% dei pazienti ha mantenuto a 2 anni la risposta citogenetica raggiunta [4]. Il 42% dei pazienti arruolati nello studio di fase II aveva una mutazione: i risultati, con un follow-up di 19 mesi, hanno dimostrato un'incidenza sostanzialmente simile e non significativa di risposte tra mutati e non mutati [5].

Quindi, rispetto a imatinib, nilotinib è 30 volte più potente nell'inibire abl e presenta una maggiore affinità di legame - è cioè più specifico e selettivo - per la chinasi BCR-

ABL rispetto alle altre chinasi PDGFR e Kit. Come conseguenza della sua attività biochimica, nilotinib inibisce selettivamente la proliferazione cellulare e induce la morte delle cellule leucemiche Ph+ dei pazienti affetti da LMC. La maggiore selettività del farmaco nei confronti della chinasi BCR-ABL si riflette in una buona efficacia clinica [6,7,8].

La tossicità cutanea è riportata tra i più comuni effetti collaterali di nilotinib, ma è essenzialmente di grado I/II e solo il 10% dei pazienti necessita di sospensione [9]. Nilotinib ha una maggiore affinità di imatinib per il sito di legame della tirosin chinasi. Inoltre, analogamente a imatinib, la capacità di tale farmaco di agire su pochi e selezionati bersagli, senza coinvolgere in maniera aspecifica molecole ubiquitarie a livello cellulare, ha permesso di ridurre gli eventi avversi. Un'altra importante caratteristica di nilotinib è quella di non presentare cross-intolleranza con la terapia di riferimento (imatinib): i pazienti che non tollerano il trattamento con imatinib non mostrano una particolare predisposizione all'intolleranza a nilotinib [10]. In conclusione, una precoce valutazione della risposta al trattamento con imatinib, ha condotto: 1) ad aumentare il dosaggio del farmaco, cosa alla quale la paziente è risultata intollerante; 2) allo switch precoce a nilotinib, TKi di seconda generazione. Ciò ha comportato una rapida risposta, anche molecolare, al trattamento, e una completa regressione degli effetti collaterali di imatinib.

## 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. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1 031-7
3. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al; European LeukemiaNet. 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
4. Kantarjian H, Giles F, Bhalla K N, Larson R A, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia 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
5. Hochhaus A, Kim D W, Martinelli G, Hughes T P, Soverini S, Branford S et al. Nilotinib Efficacy According to Baseline BCR-ABL Mutations in Patients with Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112: abstr 3216

6. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-51
7. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65: 4500-05
8. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129-41
9. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009; 113: 6322-9
10. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006; 94: 1765-9