



# Risposta molecolare completa indotta precocemente da nilotinib come prima linea di terapia in un paziente affetto da leucemia mieloide cronica a rischio Sokal intermedio

Caso clinico

Ursula Sessa<sup>1</sup>, Maria Celentano<sup>1</sup>, Stefano Rocco<sup>1</sup>,  
Rossella Fabbricini<sup>1</sup>, Olimpia Finizio<sup>1</sup>, Vincenzo Mettivier<sup>1</sup>

## Abstract

*Here we describe a case of a man with chronic myeloid leukemia at intermediate risk, according to the Sokal index. After cytoreduction with hydroxyurea, the patient started nilotinib at standard dose (600 mg/day) obtaining a complete haematological response after one month of treatment. After about 3 months the patient presented a complete cytogenetic response and after six months major molecular response (MR3).*

*At nine months of treatment the patient presented a complete molecular response (MR4).*

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Optimal response; Nilotinib  
Major molecular response induced by nilotinib as first line treatment in a LMC patient with intermediate Sokal risk  
*CMI 2012; 6(Suppl 2): 11-14*

<sup>1</sup> Ematologia, AO Cardarelli, Napoli

## CASO CLINICO

Nel maggio 2011 giunge alla nostra osservazione un uomo di 63 anni, con sintomatologia caratterizzata da astenia e sensazione di ripienezza post-prandiale.

L'esame obiettivo mette in evidenza una modesta splenomegalia, con milza a circa 2 dita dall'arcata costale, mentre l'esame emocromocitometrico evidenzia leucocitosi (WBC 180.000/mm<sup>3</sup>) e piastrinosi (PLTS 900.000/mm<sup>3</sup>).

Lo striscio di sangue periferico documenta la presenza in circolo di precursori della granulopoiesi.

L'agoaspirato midollare eseguito nel sospetto di sindrome mieloproliferativa, evidenzia un'iper cellularità, con iperplasia della serie granulocitaria e un aumento dei megacariociti.

La citogenetica convenzionale mostra la presenza del cromosoma Philadelphia nel 100% delle metafasi analizzate (46,XY,t(9;22)(q34;q11), mentre l'esame di biologia molecolare documenta la presenza del gene

ibrido bcr-abl con giunzione b2a2, che codifica per una proteina di tipo p210. È stata quindi posta diagnosi di leucemia mie-

### Perché descriviamo questo caso

*La terapia con gli inibitori delle tirosin chinasi ha trasformato profondamente la prognosi della LMC, modificando sia la storia naturale della malattia sia la qualità di vita dei pazienti. Il caso riportato offre a nostro avviso uno spunto di riflessione importante di come oggi, in presenza degli inibitori di seconda generazione, ci troviamo di fronte ad una rivoluzione grazie alla loro maggiore efficacia verso imatinib in termini di velocità e profondità di risposte. Il paziente in questione ha presentato una risposta rapida e ottimale a nilotinib, sia da un punto di vista citogenetico sia molecolare immediatamente nei primi mesi di trattamento*

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dott.ssa Ursula Sessa  
ursula80@inwind.it

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta sub-ottimale	Fallimento	Warnings
Baseline	NA	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 dell'European LeukemiaNet (ELN) 2009 confrontate con quelle del 2006 (in grassetto le aggiunte ELN 2009)

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

loide in fase cronica (LMC), a rischio Sokal intermedio.

**PERCORSO TERAPEUTICO**

Il paziente effettua un breve ciclo terapeutico di citoriduzione con idrossiurea, con progressivo decremento dei globuli bianchi e, successivamente, viene sottoposto a terapia con nilotinib al dosaggio di 600 mg/die.

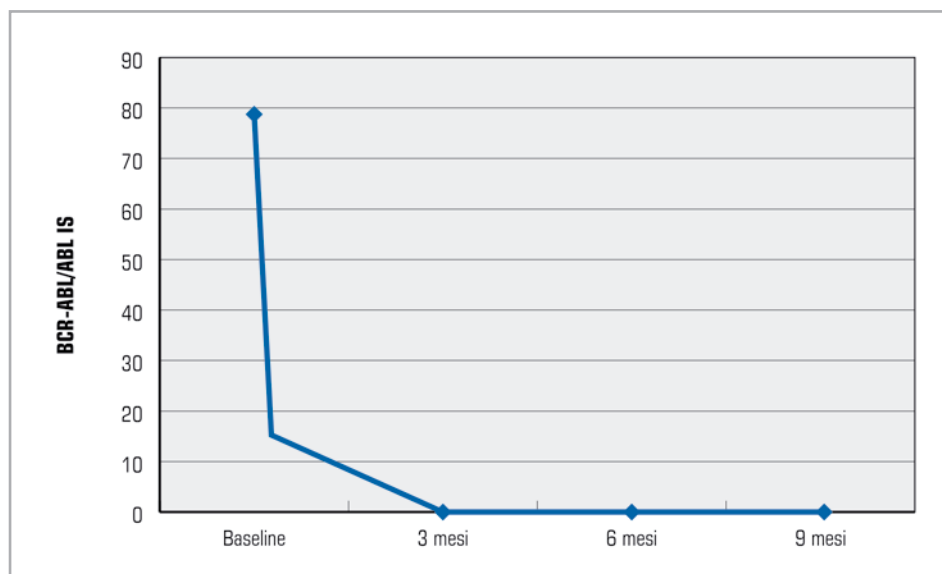
Dopo un mese circa di trattamento, in assenza di effetti collaterali, il paziente è in remissione ematologica completa e non presenta più splenomegalia. La rivalutazione, effettuata al terzo mese di terapia,

pone in evidenza una risposta citogenetica completa.

Al sesto mese di trattamento il paziente, secondo le raccomandazioni dell'ELN 2009 è in risposta ottimale, in quanto presenta una risposta ematologica completa, una risposta citogenetica completa e una risposta molecolare maggiore [1] (Tabella I).

Al nono mese di terapia, persistendo le risposte ematologica e citogenetica completa, il paziente risulta in MR4.

In Figura 1 si riporta l'andamento del trascritto BCR-ABL nel tempo. Il paziente, attualmente in trattamento da 17 mesi, tollera la terapia con nilotinib, mantenendo una risposta di MR4.



**Figura 1.** Variazioni del trascritto BCR-ABL del paziente nel corso della terapia

## DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto ha mostrato l'ottimo risultato ottenuto con nilotinib in un paziente affetto da LMC di nuova diagnosi. Nilotinib ha rappresentato e rappresenta per il nostro paziente una valida opzione terapeutica. Nilotinib è un inibitore tirosinchinasi di seconda generazione più potente e selettivo di imatinib. I legami a idrogeno di imatinib sono stati sostituiti da interazioni lipofile, evidenziando una sua minore mutagenicità [2].

I dati di efficacia ottenuti sui pazienti trattati negli studi in prima linea hanno dimostrato che nilotinib è un'efficace arma terapeutica, producendo risposte molecolari rapide e profonde [3,4]. Lo studio registrativo ENESTnd a 12 mesi ha evidenziato che il doppio dei pazienti in trattamento nel braccio sperimentale con nilotinib aveva ottenuto una risposta molecolare maggiore (44% nilotinib vs 22% imatinib): tale risposta poteva essere ottenuta indipendentemente dal rischio Sokal. Inoltre, analizzando la cinetica della risposta a 24 mesi, era ben chiara una riduzione rapida dei livelli di BCR-ABL nel braccio nilotinib: l'incidenza cumulativa di MMR a 18 mesi con imatinib era ottenuta da nilotinib già a sei mesi. Se ci soffermiamo sulle risposte molecolari con una riduzione di 4 o 4,5 logaritmi osserviamo a 12 mesi un divario maggiore: nilotinib ottiene MR4 nel 20% dei casi contro il 6% di imatinib, mentre per MR4,5 le percentuali sono dell'11% per nilotinib contro l'1% di imatinib.

A tali dati si aggiunge un'altra informazione importante nella scelta terapeutica di un farmaco, cioè l'azzeramento quasi totale delle progressioni con nilotinib: infatti, a 12 mesi, le percentuali sono di 0,7% per nilotinib contro il 3,9% di imatinib.

Alla luce di tali dati, quando circa un anno fa abbiamo avuto la possibilità di trattare il nostro paziente con nilotinib, sebbene non fosse ancora in commercio, per il nostro centro è sembrata la scelta più appropriata. Lo studio IRIS è stato il primo studio randomizzato di fase III che ha dimostrato la superiorità di imatinib vs l'associazione di citarabina e interferone: imatinib è stato quindi considerato la cura standard per i pazienti affetti da LMC.

L'avvento degli inibitori di seconda generazione ci pone di fronte ad una nuova rivoluzione nella LMC, grazie alla loro maggiore efficacia verso imatinib sia in termini di velocità sia di profondità di risposte.

Il paziente in questione ha presentato una risposta rapida e ottimale a nilotinib, sia da un punto di vista citogenetico sia molecolare immediatamente già nei primi mesi di trattamento.

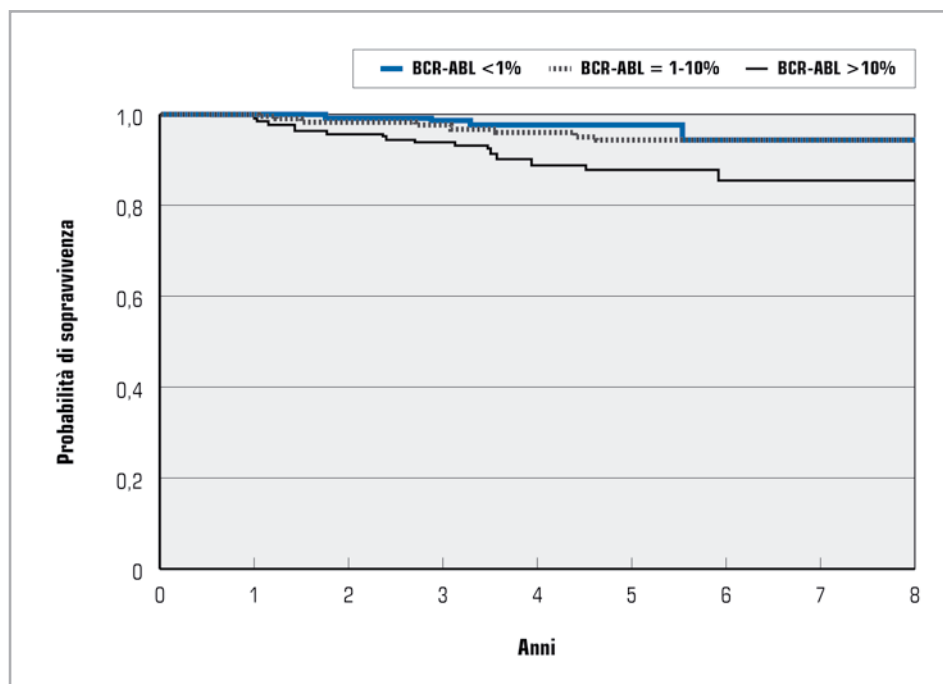
Dopo circa un anno di trattamento i risultati ottenuti dal nostro paziente risultano essere perfettamente in accordo con i dati di efficacia dello studio ENESTnd, ma anche con i dati preliminari di altri studi come l'ENEST1st dove la prima *interim analysis* ha consolidato la rapidità e la profondità di risposta di tale inibitore. Inoltre il recente follow-up a 36 mesi rafforza la nostra scelta alla luce delle seguenti risposte: MMR 73% nilotinib vs 53% imatinib; MR4 50% nilotinib vs 26% imatinib; MR4,5 32% nilotinib vs 15% imatinib, con risposte ottenute in tutti i rischi Sokal.

A tali dati si aggiunge ancora una volta il vantaggio in termini di progressioni: infatti non abbiamo osservato più alcuna progressione dopo il primo anno (0,7% nilotinib vs 4,2% imatinib). Tali risultati sono confermati anche dallo studio GIMEMA 0307 il quale ha evidenziato, con un maggiore follow-up (45 mesi), un solo caso di progressione, e in termini di *Best Response*: MMR 99% e MR4 79% [5].

Inoltre i recenti dati pubblicati da Marin e colleghi [6] e dal gruppo tedesco [7], ci confermano come sia fondamentale raggiungere velocemente determinate risposte e come diventa critico il valore dei livelli di trascritto di BCR-ABL a 3 e 6 mesi. Il valore dei livelli di BCR-ABL è un fattore prognostico importante che condiziona l'outcome del paziente. Il gruppo tedesco ci segnala che la persistenza di livelli di BCR-ABL >10% a 3 mesi si correla con una *Overall Survival* (OS) a 5 anni dell'87% vs il 97% di coloro che a 3 mesi hanno livelli di BCR-ABL ≤ 1% (Figura 2). Il limite del 10% è un cut-off decisivo, da tenere presente nella scelta di un inibitore di seconda generazione che possieda la capacità di abbattere rapidamente e in maniera specifica la riserva cellulare delle cellule Ph+, determinando così risposte rapide e profonde che garantiscono al paziente un ottimo outcome a lungo termine.

In conclusione, nel caso del nostro paziente *de novo*, nilotinib si è dimostrato efficace e rapido nell'ottenere una risposta ottimale (risposta citogenetica e risposta molecolare maggiore dopo solo 3 mesi e 6 mesi di terapia) in un paziente a rischio

**Figura 2.** I livelli di trascritto di BCR-ABL correlano con la sopravvivenza (modificato da [7])



Sokal intermedio. In base a questa esperienza è possibile ipotizzare un impiego di tale inibitore in tutti i pazienti di nuova

diagnosi al fine di poter ottenere risposte ottimali e garantire al paziente un outcome a lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51; doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779
2. Breccia M, Alimena G. Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukemia: the strength of high selectivity on BCR/ABL. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 530-6; doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779
3. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-9; doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779
4. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 841-51; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7
5. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Early CP CML, nilotinib 400 mg twice daily frontline: beyond 3 years, results remain excellent and stable (A GIMEMA CML Working Party Trial). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011; 118: abs 2756
6. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 232-8; doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565
7. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26: 2096-102; doi: 10.1038/leu.2012.85