

# Nilotinib: inibitore selettivo per i pazienti in II linea

Massimo Breccia<sup>1</sup>

In questo numero di Clinical Management Issues sono riportati 4 casi clinici, in cui nilotinib è stato utilizzato con efficacia come seconda linea in pazienti con diversi gradi di resistenza a imatinib, secondo le definizioni dell'European LeukemiaNet (ELN) del 2009. Nilotinib è un inibitore selettivo di BCR-ABL1, testato inizialmente sui pazienti resistenti e/o intolleranti a imatinib. Lo studio IRIS ha fornito i risultati a lungo termine della terapia con imatinib: a 8 anni di follow-up la sopravvivenza globale è superiore all'80%, con un continuo incremento delle risposte molecolari e un aumento della profondità di queste [1]. A distanza di 8 anni abbiamo anche una reale stima dell'incidenza di resistenza al farmaco: nel braccio imatinib circa un 16% di pazienti ha sospeso definitivamente il farmaco per inefficacia. Lo studio IRIS ha anche permesso di identificare il momento cruciale della terapia con imatinib: il numero delle progressioni e dello sviluppo di eventi (perdita di risposte ottenute) è, infatti, più alto nei primi 2 anni di terapia. Un corretto monitoraggio del paziente in questa prima delicata fase è quindi necessario.

Le raccomandazioni dell'ELN ci forniscono un valido sostegno, definendo dei concetti chiave sul ruolo del monitoraggio e sulle definizioni di risposta, da tenere in considerazione nel trattamento di un paziente con imatinib in prima linea [2]. Nel 2009, una riedizione delle raccomandazioni ha stabilito come sia necessario anticipare alcune risposte per la definizione del paziente "sub-ottimale" o in "fallimento" già a 3 mesi: tutto ciò verosimilmente alla luce dei risultati degli

inibitori di seconda generazione in seconda linea. La strategia terapeutica suggerita dall'ELN per il paziente in fallimento è di cambiare trattamento con inibitore quanto prima, mentre ancora incerta è la terapia del paziente sub-ottimale definita come "zona di transizione per natura". In quest'ultimo caso è ancora suggerito un ruolo per l'incremento della dose di imatinib, ma il passaggio a una seconda linea di inibitori è verosimilmente la strategia terapeutica migliore. Diverse pubblicazioni hanno identificato, applicando i criteri 2006 dell'ELN, categorie di pazienti in risposta sub-ottimale che si gioverebbero di uno switch precoce a inibitore di seconda linea. Il gruppo dell'Hammersmith ha dimostrato come soprattutto il paziente sub-ottimale a 6 mesi abbia una prognosi sovrapponibile a quella di un paziente in fallimento, mentre il sub-ottimale molecolare (a 18 mesi) non abbia differenze prognostiche rispetto al paziente considerato ottimale [3]. Il gruppo dell'MDACC ha applicato tali criteri in un gruppo di pazienti trattati già con alto dosaggio di imatinib: di nuovo il paziente in risposta sub-ottimale a 6 mesi ha una pessima prognosi (*transformation free survival* del 40%), mentre il paziente in sub-ottimale a 12 mesi non ha sostanziali differenze prognostiche, ma ha solo il 30% di probabilità di raggiungere una risposta molecolare a lungo termine [4]. Anche il nostro gruppo ha recentemente identificato retrospettivamente i pazienti con risposta sub-ottimale a prognosi peggiore, su un largo numero di pazienti trattati: a 6 e 12 mesi i pazienti in risposta sub-ottimale che hanno continuato imatinib, senza nessun

<sup>1</sup> Dipartimento di Ematologia, Azienda Policlinico Umberto I<sup>o</sup>, Università Sapienza, Roma

**Disclosure**

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

**Corresponding author**

Dottor Massimo Breccia  
breccia@bce.uniroma1.it

altro intervento terapeutico, hanno avuto una prognosi sovrapponibile ai pazienti in fallimento [5]. In questo numero di CMI, Stagno e colleghi presentano un interessante caso di un paziente che ha mantenuto lo stato di risposta sub-ottimale fino a 12 mesi di terapia: per la mancata risposta citogenetica completa è stato sottoposto a screening mutazionale che ha identificato ben 3 diverse mutazioni. Pur non avendo dimostrazioni in letteratura sul significato clinico di tali mutazioni, ma considerando il paziente a elevata instabilità genomica, è stato eseguito un cambiamento di terapia con nilotinib a dosaggio standard, ottenendo una risposta ottimale in breve tempo. Questo caso ci dimostra come un'attenta applicazione delle raccomandazioni dell'ELN nel monitoraggio aiuti a identificare precocemente i pazienti che richiedono un cambiamento a un inibitore più selettivo e come i pazienti che non raggiungono mai una risposta citogenetica ottimale, debbano essere candidati a uno screening mutazionale. Quest'ultimo punto ci è stato suggerito in letteratura anche dal gruppo dell'Hammersmith [6].

Il secondo caso, di Fausto Palmieri, evidenzia di nuovo la potenza selettiva di nilotinib nei pazienti che non raggiungono una risposta ottimale a 12 mesi: anche in questa esperienza un cambiamento precoce ha permesso di prevenire un'eventuale progressione di malattia, più frequente nei pazienti in risposta parziale o non rispondenti. Inoltre il caso di Palmieri ci dimostra come la tossicità di nilotinib in seconda linea sia maneggevole e permetta di continuare con lo stesso dosaggio.

I due rimanenti casi sono altrettanto interessanti perché presentano due casi di pazienti resistenti: il primo, presentato da Pez-

zullo, si può considerare a tutti gli effetti un resistente primario ematologico, situazione non frequente in cui, vista la prognosi e gli scarsi risultati ottenuti con l'aumento del dosaggio di imatinib, è ormai opportuno un cambiamento precoce a un inibitore più selettivo. Pierri e colleghi descrivono invece un paziente molto pre-trattato che tenta un approccio con *dose escalation* per una risposta sub-ottimale molecolare e poi per una successiva resistenza acquisita citogenetica passa a nilotinib con successo. I risultati del trial di fase II a un follow-up di 2 anni [7] hanno dimostrato come nilotinib sia efficace in pazienti resistenti e/o intolleranti, anche quando questi siano già resistenti a più linee di terapia o recidivati dopo trapianto allogenico. Il 44% dei pazienti trattati in questo trial ha ottenuto, nel tempo mediano di 3 mesi, una risposta citogenetica completa. Il vantaggio in termini di risposte è significativo per i pazienti che al momento dell'arruolamento avevano una risposta ematologica completa: questo afferma quanto sia importante un corretto monitoraggio citogenetico e molecolare durante la terapia con imatinib, per permettere l'identificazione precoce dei pazienti che possono giovare di uno *switch* precoce a una seconda linea. Inoltre, il follow-up a 2 anni evidenzia come la sopravvivenza sia molto alta (87%), malgrado le diverse linee precedenti di trattamento e come le risposte citogenetiche ottenute siano durature (84% delle risposte mantenute a 2 anni).

In conclusione, questi casi riportati ribadiscono l'importanza di uno *switch* precoce in pazienti in risposta sub-ottimale e in pazienti in resistenza, sottolineando quanto sia importante eseguire un corretto monitoraggio durante la terapia con imatinib.

## BIBLIOGRAFIA

1. Deininger MW, O'Brien S, Guilhot F, Goldman J, 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 leukemia in chronic phase (CML CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114: 1126
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. 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 patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009; 115: 3709-18
5. Breccia M, Orlandi S, Latagliata R, Grammatico S, Diverio D, Mancini M et al. Suboptimal response to imatinib according to 2006-2009 European LeukemiaNet criteria: a "grey zone" at 3, 6, 12 months identifies chronic myeloid leukemia patients who need early intervention. *Br J Haematol* 2010 [Epub ahead of print]
6. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG, Bua M et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4806-13
7. Kantarjian H, Giles F, Bhalla KN, Larson RA, 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: 3238