

Efficacia di nilotinib nel trattamento della LMC in fase cronica tardiva intollerante a imatinib e resistente a dasatinib

Caso clinico

Emilio Usala¹

Abstract

We describe the case of a 60-year-old woman who was admitted to our hospital in 1999. A blood test performed for pain in the upper left side of the abdomen had showed leukocytosis. At the admission the patient was afebrile, with no systemic signs. An important splenomegaly was found at physical examination. The results of the bone marrow aspiration (hypercellularity) and the cytogenetic analysis (chromosoma Ph in all metaphasis) allowed us to diagnose CML. The patient's Sokal score was high (1.252). The patient was treated with hydroxyurea until 2002, when imatinib became available. Then she started imatinib at the dosage of 400 mg/die. Tests performed during the follow up showed a fast haematological response but no cytogenetic response in two years. The patient received imatinib until February 2004, when a psoriasiform-lichenoid dermatosis appeared. Therefore we decided to interrupt the therapy and the skin lesions disappeared. After starting again imatinib, also dermatosis reappeared, so we decided to interrupt imatinib definitively. On July 2007 the patient started dasatinib, a 2nd generation TKI. No adverse events occurred and cytogenetic analysis performed periodically was always positive (no response). She continued on dasatinib until May 2010, when she switched to nilotinib. In seven months a complete cytogenetic response (CCyR) was documented with level reduction of Bcr Abl transcript from 13.0 to 2.0. Currently the patient is still receiving nilotinib, with persistent CCyR.

Keywords: Nilotinib; Late chronic phase CML; Intolerance to imatinib; Resistance to dasatinib

Efficacy of nilotinib in a patient in late chronic phase CML, intolerant to imatinib and resistant to dasatinib

CMI 2011; 5(Suppl 5): 27-30

CASO CLINICO

Nel 1999 una donna di 60 anni si è presentata nel nostro Ospedale per il riscontro all'esame emocromocitometrico di una leucocitosi, esame eseguito per dolore persistente, in addome, al fianco sinistro.

Al momento del ricovero si attestava ipertensione arteriosa in trattamento, ben tollerata con normalizzazione e stabilità dei valori pressori.

All'esame clinico non si rilevavano febbre né segni sistemici (sudori notturni, calo ponderale, prurito diffuso), mentre all'esame obiettivo era presente una splenomegalia importante (23 cm dall'arco in apnea).

L'esame emocromocitometrico ha evidenziato i seguenti valori: globuli bianchi

Perché descriviamo questo caso

Per ricordare che:

- gli inibitori di II generazione, con meccanismi di azione differenti e con attività inibitoria più potente, permettono una terapia "sequenziale" capace, come nel nostro caso, di ottenere risposte citogenetiche e molecolari anche nelle fasi croniche tardive;
- ci sono dei casi di malattia resistenti con analisi mutazionale negativa, a prova del fatto che esistono diversi meccanismi di resistenza, oltre che la comparsa di mutazioni;
- è importante saper gestire in modo corretto gli eventi avversi dei farmaci per garantirne una corretta assunzione

¹ Struttura complessa di Ematologia, Presidio ospedaliero A. Businco, ASL Cagliari

Disclosure

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

Corresponding author

Dott. Emilio Usala
emilioussala@tiscali.it

413.000/mm³ (con presenza di elementi precursori della serie granuloblastica all'esame dello striscio); emoglobina 10,9 gr/dl; piastrine 289.000/mm³. Gli esami di chimica clinica risultavano in ordine, tranne che per i valori di latticodeidrogenasi (8893 mU/l). La valutazione cardiologica con ecocardiogramma ha escluso la presenza di cardiopatia significativa. L'esame radiologico del torace è risultato negativo per lesioni pleuropolmonari in atto o pregresse. L'esame dell'aspirato midollare (incremento della serie granuloblastica; quota di basti e promielociti nella norma), l'indagine citogenetica (riscontro del cromosoma Filadelfia nelle 20 metafasi esaminate) e l'indagine di biologia molecolare (riscontro del trascritto) ci hanno permesso di porre diagnosi di leucemia mieloide cronica Ph+, con trascritto b3a2. Il calcolo del rischio relativo Sokal è risultato alto (1.252). La paziente è stata sottoposta a trattamento con idrossiurea a tolleranza, con una lenta e progressiva riduzione del numero dei globuli bianchi e delle dimensioni della milza. Dimessa, dopo qualche settimana, è stata seguita nel nostro servizio ambulatoriale.

La paziente ha continuato il trattamento con idrossiurea fino a febbraio 2002, quando è stato immesso in commercio imatinib: sospesa quindi la terapia con idrossiurea, è

eseguita, ha però evidenziato, al diciottesimo mese di trattamento, solo una risposta citogenetica minore. Non essendo disponibili farmaci alternativi e non essendo idonea al trapianto di midollo osseo, la paziente ha continuato il trattamento con imatinib. Il farmaco è stato ben tollerato, la risposta ematologica completa è stata mantenuta ma i controlli citogenetici periodicamente eseguiti hanno sempre evidenziato una risposta citogenetica minore.

Nel mese di febbraio 2004 la signora si è presentata estemporaneamente alla nostra osservazione per la comparsa di una importante lesione cutanea al dorso. Sottoposta a consulenza dermatologica, ha praticato una biopsia della lesione con esame istologico indicativo per "dermatite psoriasiforme lichenoidale", compatibile con lesione da imatinib. Il farmaco è stato sospeso e la lesione è stata trattata con steroidi per via orale, con regressione completa in due settimane. Alla ripresa del trattamento con imatinib è però comparsa nuovamente anche la lesione cutanea, peraltro più aggressiva e sempre nella stessa sede. A maggio 2005 imatinib è stato definitivamente sospeso.

La paziente è stata informata sulla possibilità di essere inserita in un protocollo sperimentale che prevedeva l'utilizzo del nuovo inibitore nilotinib ma, pur non presentando, in base alle sue caratteristiche e ai requisiti del protocollo, controindicazioni al trattamento, la paziente ha deciso di non partecipare al protocollo.

Si è quindi tornati al trattamento con idrossiurea a tolleranza fino a luglio 2007, quando, dopo attenta valutazione cardiaca e polmonare, la paziente è stata sottoposta a trattamento con dasatinib alla dose di 100 mg/die. Il farmaco, che all'epoca era l'unico in commercio con indicazione per la seconda linea di trattamento, è stato ben tollerato. La remissione ematologica è stata mantenuta ma le indagini citogenetiche, eseguite periodicamente, hanno sempre evidenziato l'assenza di risposta citogenetica di qualsiasi grado, con presenza del cromosoma Ph in tutte le metafasi analizzabili. L'analisi mutazionale eseguita è risultata negativa per mutazioni del gene neoplastico.

Il trattamento è continuato fino a maggio 2010 quando la paziente è stata informata sulla necessità di passare ad altro trattamento. Le è stato riproposto nilotinib, con due motivazioni: 1) nel frattempo il farmaco aveva ricevuto l'autorizzazione al commercio ed era disponibile sul mercato; 2) il farmaco era

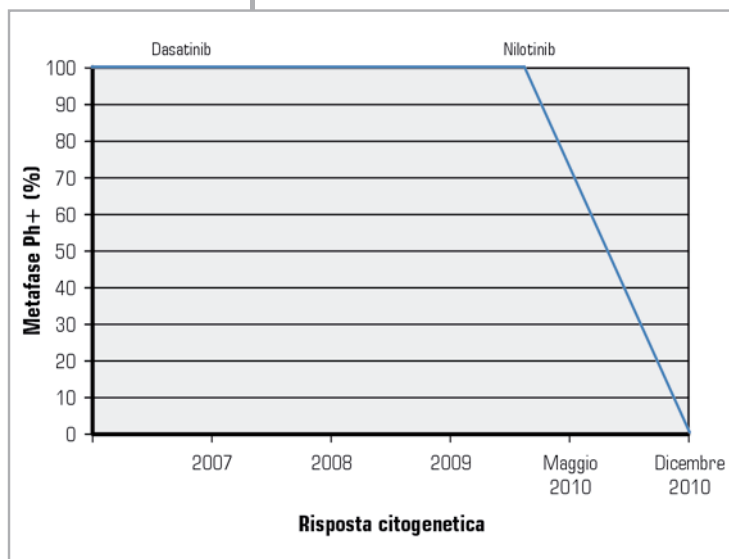


Figura 1. Andamento della risposta citogenetica della paziente in relazione al suo percorso terapeutico

stato iniziato il trattamento con imatinib alla dose standard di 400 mg/die. Il farmaco è stato ben tollerato e la paziente ha ottenuto, prontamente, la risposta ematologica completa. L'analisi del cariotipo, periodicamente

strutturalmente un miglioramento di imatinib e 30 volte più potente. Se con il primo si era ottenuta una risposta citogenetica minore c'erano buone probabilità che nilotinib avrebbe migliorato questa risposta.

Così convinta, la paziente ha iniziato terapia con nilotinib 800 mg al dì. Il farmaco è stato ben tollerato e a dicembre 2010 è stata documentata una risposta citogenetica completa con una riduzione dei valori della proteina bcr/abl da 13,0 a 3,0. Attualmente la paziente continua il trattamento con nilotinib e il monitoraggio conferma la risposta citogenetica completa e una ulteriore riduzione del trascritto a 2,0 (Figure 1-2).

DISCUSSIONE

La terapia della leucemia mieloide cronica con imatinib ha cambiato radicalmente la storia clinica e l'evoluzione della malattia. I dati riportati dallo studio IRIS sono entusiasmanti sia per il medico sia, soprattutto, per il paziente, con sopravvivenza a 8 anni del 90%, nei pazienti che tollerano il trattamento [1]. Questi risultati sono sostenuti dalla alta percentuale di risposte citogenetiche complete, essendo questo un marcatore surrogato ormai validato. I dati emergenti dalla messe di parametri che vengono testati evidenziano che la quantità di trascritto presente, intesa come risposta molecolare, quando raggiunge o scende al di sotto del valore di 0,1 mantiene stabile la risposta citogenetica, che raramente viene persa, con conseguente annullamento degli eventi di progressione tipici della malattia.

Il caso clinico descritto dimostra l'importanza dell'utilizzo degli inibitori anche nel caso che non si raggiungano gli obiettivi necessari: la malattia, nonostante l'assenza di risposta citogenetica completa è rimasta, per anni, in fase cronica. Evidentemente il farmaco, in qualche modo, modifica il decorso naturale della malattia e permette una sopravvivenza superiore a quella che si ottiene con i farmaci citostatici che si usavano precedentemente.

La recente disponibilità di altri inibitori della tirosin chinasi, nilotinib e dasatinib, più potenti e più efficaci di imatinib, permette il trattamento e il recupero di una importante quota di pazienti che non rispondono o sono intolleranti a imatinib. I dati che emergono

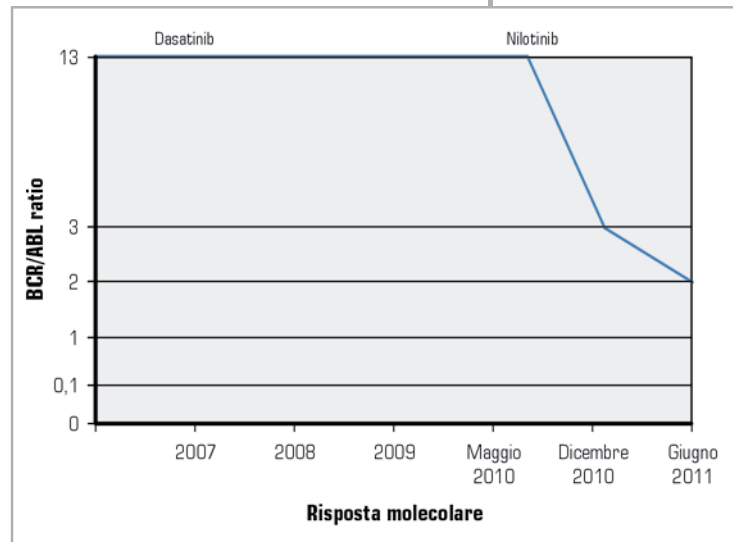


Figura 2. Andamento della risposta molecolare della paziente in relazione al suo percorso terapeutico

dagli studi clinici fino ad ora fatti evidenziano la loro capacità di indurre risposte citogenetiche e molecolari complete in una alta percentuale di pazienti e, soprattutto, che questi risultati vengono mantenuti nel tempo con una *Progression Free Survival* intorno al 60% [2,3]. Questi risultati hanno indotto la comunità scientifica e le stesse aziende produttrici a testare questi farmaci nella terapia di prima linea. I risultati evidenziano una percentuale di risposte citogenetiche e molecolari complete significativamente superiori rispetto a quelli ottenuti con imatinib [4]. Qualora essi siano confermati nel tempo sarà possibile progettare dei protocolli che prevedano la sospensione del trattamento con lo scopo di documentare la "cura" della malattia.

Questi inibitori di seconda generazione differiscono per selettività su chinasi diverse da Bcr-Abl, caratteristiche farmacocinetiche, modalità di influsso ed efflusso cellulare e possono essere attivi in pazienti resistenti o intolleranti a precedenti terapie. Sono stati pubblicati degli studi che dimostrano che non esiste una cross resistenza tra nilotinib e dasatinib e che il loro uso può indurre risposte citogenetiche e molecolari nei casi di doppia resistenza [5,6].

Il caso della nostra paziente conferma questi dati: dopo dieci anni dalla diagnosi, ha potuto usufruire, in terza linea, di un inibitore di seconda generazione che ha portato al raggiungimento dei risultati indicativi di lunga sopravvivenza.

La precocità dei risultati fa ben sperare per il loro mantenimento nel tempo.

Domande da porsi

- In caso di resistenza alla terapia con TKI è importante eseguire l'analisi per la ricerca di mutazioni del gene *Bcr-abl*?
- Qual è la principale differenza fra il meccanismo d'azione di dasatinib e quello di nilotinib?

Risposte

- L'analisi mutazione è utile in caso di resistenza ai TKI perché ci mette al riparo da un possibile uso improprio dei farmaci. Esistono mutazioni che sono resistenti ad alcuni farmaci, ma sensibili ad altri. La loro individuazione è importante per la scelta terapeutica
- Dasatinib, oltre che sulla proteina *Bcr-Abl*, agisce anche sul sistema SRC, inibendolo mentre nilotinib agisce sulla proteina *Bcr-Abl*. Questa differenza è alla base di una diversa selettività e della comparsa di effetti collaterali differenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al; IRIS Investigators. Six-years follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054-61
2. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009; 115: 4136-7
3. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla 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
4. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, Souza CD, Flinn IW, Stenke L, 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
5. Quintas-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
6. 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