

Efficacia di nilotinib in paziente resistente a imatinib

Luigia Luciano¹

Abstract

Imatinib, a BCR-ABL inhibitor, is the standard of care for the first-line treatment of patients with chronic-phase CML. Despite the optimal results, some patients develop resistance to imatinib. For these patients, the second-generation tyrosine kinase inhibitors represent effective therapeutic options. Here, we describe a report about a young patient with CML developing resistance to imatinib due to BCR-ABL kinase domain mutations. After six months of treatment with imatinib 400 mg daily, the patient had complete cytogenetic response, while at 12 months he had a sub-optimal molecular response, that is a "warning" according to the European LeukemiaNet guidelines (both 2006 and 2009). At 29 months, persisting the sub-optimal molecular response, we decided to increase the imatinib dose up to 800 mg daily. Even after the dose escalation, the patient couldn't achieve a major molecular response. Therefore we subjected him to a mutation screening, that highlighted L248V mutation. After switching to nilotinib the patient has resulted in complete cytogenetic response and major molecular response.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib resistance, BCR-ABL mutations, nilotinib
Nilotinib efficacy in a patient resistant to imatinib
CMI 2010; 4(Suppl. 5): 15-18

¹ Ematologia, Università Federico II, Napoli

INTRODUZIONE

Imatinib rappresenta il trattamento di prima linea della leucemia mieloide cronica (LMC). Nonostante gli ottimi risultati, una quota di pazienti sviluppa resistenza. In questi casi l'uso degli inibitori di seconda generazione, inibitori più potenti di imatinib, rappresenta una valida alternativa [1].

Descriviamo qui il caso di un paziente giovane affetto da LMC che ha sviluppato resistenza ad imatinib per mutazione di BCR-ABL, in attuale risposta ottimale dopo switch a nilotinib.

CASO CLINICO

Un paziente di 26 anni è giunto alla nostra osservazione nel giugno 2003 per riscontro di leucocitosi marcata, febbre e astenia.

All'esame obiettivo era presente marcata splenomegalia, mentre l'emocromo mostrava leucocitosi marcata (GB 144.000/mm³) con presenza di forme immature e intermedie mieloidi allo striscio periferico. Il paziente ha praticato quindi aspirato midollare che evidenzia iperplasia granuloblastica senza presenza di blasti all'esame microscopico, presenza del cromosoma Philadelphia nel

Perché descriviamo questo caso?

Questo caso sottolinea l'importanza di un attento follow up nei pazienti con LMC in modo da poter offrire loro il più rapidamente possibile un'alternativa terapeutica valida e conferma l'efficacia di nilotinib nei pazienti resistenti con mutazioni

Disclosure

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

Corresponding author
Dott.ssa Luigia Luciano
lulucian@unina.it

95% delle metafasi analizzate all'esame citogenetico, confermata dall'ibridazione in situ fluorescente (FISH). L'analisi molecolare ha mostrato la presenza del trascritto ibrido BCR-ABL di tipo b2/a2.

Il paziente riceve quindi diagnosi di leucemia mieloide cronica a basso rischio Sokal e, dopo aver praticato citoriduzione con idrossiurea, inizia terapia con imatinib alla dose di 400 mg/die.

Dopo tre settimane di trattamento il paziente raggiunge la risposta ematologica completa, mentre la FISH documenta la risposta citogenetica parziale dopo tre mesi di trattamento. A sei mesi dall'inizio di imatinib, il paziente ottiene la risposta citogenetica completa (CCyR), mentre a 12 mesi, in persistenza di CCyR, il paziente presenta risposta molecolare sub-ottimale (ratio 1,2% IS) che rappresenta un *warning* secondo le linee guida ELN sia 2006 sia 2009.

A 18 e 24 mesi, il paziente presenta ancora un trascritto ibrido BCR-ABL con ratio 2,4% IS che rappresenta sempre risposta sub-ottimale per quel *time point* come suggerito dalle linee guida ELN.

Al mese +29 considerando la persistenza della risposta sub-ottimale molecolare, il paziente aumenta la dose giornaliera di imatinib ad 800 mg. Tale dose risulta ben tollerata per cui il paziente continua tale dosaggio sino al mese +48 dall'inizio dalla terapia con imatinib. Purtroppo però, al controllo dell'analisi molecolare persiste la risposta sub-ottimale (ratio 2,4%), sempre mantenendo la risposta citogenetica completa.

A questo punto quindi viene effettuata la ricerca delle mutazioni del sito catalitico del gene BCR-ABL che mette in evidenza la presenza della mutazione L248V; viene anche misurato il livello plasmatico di imatinib che risulta nella norma.

Dopo i risultati dello screening mutazionale è apparso evidente che la dose escalation non poteva migliorare la risposta molecolare, per cui il paziente è stato arruolato nel protocollo ENACT.

Il paziente ha quindi iniziato il trattamento con nilotinib alla dose di 400 mg due volte al giorno.

Dopo tre mesi di trattamento il paziente ha praticato mielobiopsia. L'analisi citogenetica ha mostrato risposta completa, mentre l'analisi molecolare ha evidenziato ratio BCR-ABL/ABL di 0,1%, come da risposta molecolare maggiore. A sei mesi di trattamento il paziente, sempre in risposta citogenetica completa, ha mostrato un'ulteriore riduzione del trascritto BCR-ABL che è risultato 0,01%.

Durante il trattamento, che il paziente pratica tuttora, non si è avuta evidenza di alcun effetto collaterale sia di tipo ematologico sia extra ematologico e nessuna alterazione dei parametri biochimici quali bilirubina, lipasi, amilasi, transaminasi.

DISCUSSIONE

Il meccanismo più comune di resistenza a imatinib è rappresentato dalle mutazioni puntiformi di BCR-ABL. L'avvento degli inibitori di seconda generazione disegnati proprio per superare tale resistenza ha rappresentato un ulteriore passo avanti nella cura della LMC. Questi infatti, pur avendo come target primario sempre BCR-ABL, presentano una più alta affinità per il sito catalitico in modo da legarsi in maniera più stabile al BCR-ABL [1].

Nilotinib quindi rappresenta un inibitore molto più potente rispetto a imatinib, con maggiore attività anche nei confronti della maggior parte delle mutazioni [3].

Nilotinib si è dimostrato più potente di imatinib anche in vitro: è infatti da 10 a 30 volte più potente nel bloccare la proliferazione di linee cellulari BCR-ABL dipendenti e da 10 a 20 volte più attivo nel ridurre l'autofosforilazione di BCR-ABL. Per la sua particolare conformazione biochimica, nilotinib presenta un'ottima interazione con il sito attivo del dominio chinasi e quindi maggiore potenza nei confronti di

Incidenza della risposta sub-ottimale molecolare a imatinib

- È di circa il 20%
- *Risposta sub-ottimale: significa che il paziente può ancora avere un beneficio nel continuare la terapia con imatinib, ma l'outcome a lungo termine potrebbe non essere molto favorevole*
- *In genere per questa categoria di pazienti è indicata come prima strategia l'aumento di dose di imatinib*
- *Marin e collaboratori hanno applicato i criteri ELN 2006 a 224 pazienti in fase cronica e hanno dimostrato che esiste una sovrapposizione dei criteri di failure e dei criteri di sub-optimal a 6 e 12 mesi [2]*

ABL. Inoltre, come imatinib, nilotinib lega la tasca idrofobica che è strutturalmente lontana dal sito di legame dell'ATP, cosa che conferisce ad entrambi selettività [3,4] (Tabella I).

Le raccomandazioni dell'*European LeukemiaNet* suggeriscono i criteri per definire la risposta a imatinib [6]. Come abbiamo documentato anche nel nostro caso, la risposta sub-ottimale molecolare (meno della risposta molecolare maggiore a 18 mesi dall'inizio del trattamento) deve sempre suggerire un attento follow up del paziente, evidentemente più pronò a sviluppare resistenza, per poter intervenire precocemente [7]. Numerosi lavori infatti suggeriscono come un passaggio precoce ad inibitori di seconda generazione possa dare in breve tempo risposte ottimali sia citogenetiche sia molecolari, garantendo una migliore sopravvivenza senza progressione di malattia (*Progression-Free Survival*, PFS) di questi pazienti [4,8].

Studi clinici su nilotinib ne hanno dimostrato l'efficacia nei confronti di quei pazienti

| Imatinib | Nilotinib | Dasatinib | | |
|----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| ABL | ABL | ABL | DDR1 | MYT1 |
| ARG | ARG | ARG | DDR2 | NLK |
| BCR-ABL | BCR-ABL | BCR-ABL | ACK | PTK6/Brk |
| KIT | KIT | KIT | ACTR2B | QIK |
| PDGFR | PDGFR | PDGFR | ACVR2 | QSK |
| DDR1 | DDR1 | SRC | BRAF | RAF1 |
| NGO2 | NGO2 | YES | EGFR/ERBB1 | RET |
| | | FYN | EPHA2 | RIPK2 |
| | | LYN | EPHA3 | SLK |
| | | HCK | EPHA4 | STK36/ULK |
| | | LCK | EPHA5 | SYK |
| | | FGR | FAK | TAO3 |
| | | BLK | GAK | TESK2 |
| | | FRK | GCK | TYK2 |
| | | CSK | HH498/ | ZAK |
| | | BTK | TNNI3K | |
| | | TEC | ILK | |
| | | BMX | LIMK1 | |
| | | TXK | LIMK2 | |

che risultano resistenti a imatinib a causa di mutazioni, ottenendo un alto grado di risposte ematologiche, citogenetiche e molecolari, con un buon profilo di tollerabilità.

Nilotinib infatti inibisce numerosi mutanti di BCR-ABL resistenti a imatinib (Figura 1), in particolare quelli con un IC₅₀ < 150 nM, anche se gli studi di fase II ne hanno dimostrato l'efficacia anche nei pazienti con mutazioni con IC₅₀ sconosciuto [9,10]. Entrambi i gruppi di pazienti hanno ottenuto una risposta ematologica, citogenetica e molecolare paragonabile ai pazienti resistenti senza mutazioni, anche se il rate di progressione di malattia si è dimostrato un po' più alto nei pazienti con mutazione.

Tabella I
"Targets" di imatinib, nilotinib e dasatinib (modificato da [5])

Mutazioni

In accordo con ELN 2006, 2009 e altri report, lo screening mutazionale è raccomandato per i pazienti che presentano risposte sub-ottimali o failure a imatinib. Inoltre negli ultimi anni è stato suggerito lo screening mutazionale anche per quei pazienti che presentano che un aumento della ratio di 1-2 log del trascritto, che può rappresentare il primo segno di resistenza acquisita

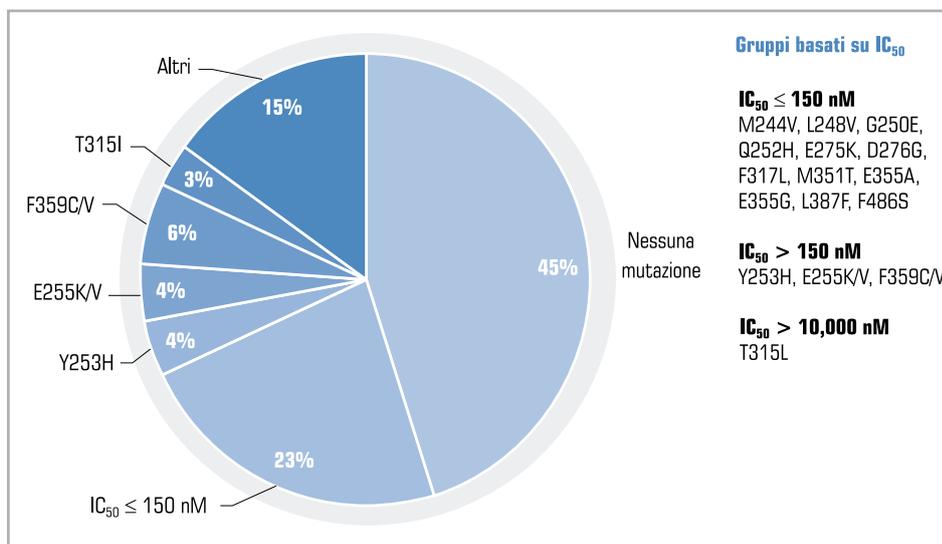


Figura 1
Mutazioni presenti in pazienti con LMC in fase cronica resistente a imatinib nello studio di Hughes e colleghi [10]

Incidenza della resistenza a imatinib dovuta alla presenza di mutazioni

L'incidenza della resistenza a imatinib dovuta a mutazioni riportata in letteratura in fase cronica è del 40-50%. Questa percentuale aumenta nelle resistenze acquisite rispetto alle resistenze primarie e nella progressione di malattia rispetto alla fase cronica

Nel nostro caso, il paziente presentava la mutazione L248V con IC 50 di circa 100 nM, quindi sensibile a nilotinib, come dimostrato peraltro dai risultati raggiunti.

Questo caso sottolinea l'importanza di un attento follow up nei pazienti con LMC in modo da poter offrire loro il più rapidamente possibile un'alternativa terapeutica valida e conferma l'efficacia di nilotinib nei pazienti resistenti con mutazioni.

Blood Level Test

Ragioni che suggeriscono oggi di praticare il dosaggio plasmatico di imatinib:

- *sospetto di non-aderenza alla terapia*
- *sospetto di interazioni farmacologiche*

BIBLIOGRAFIA

1. Kantarjian HM, Cortes J, La Rosée P, Hochhaus A. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* 2010; Jan 29 [Epub ahead of print]
2. 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
3. Swords R, Mahalingam D, Padmanabhan S, Carew J, Giles F. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 89-101
4. Breccia M, Alimena G. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2010; 34: 129-34
5. Hantschel O, Rix U, Superti-Furga G. Target spectrum of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 615-9
6. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51
7. Fava C, Kantarjian H, Cortes J, Jabbour E. Development and targeted use of nilotinib in chronic myeloid leukemia. *Drug Des Devel Ther* 2009; 2: 233-43
8. Osborn M, Hughes T. Managing imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 97-103
9. Hochhaus A, Kim DW, Martinelli G, Hughes TP, 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
10. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Müller MC, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4204-10