

# Risposta molecolare completa indotta da nilotinib come terza linea di terapia in paziente affetta da leucemia mieloide cronica con mutazione F317L del dominio chinasi di bcr/abl

Caso clinico

Maria Iovine<sup>1</sup>, Giuseppe Monaco<sup>1</sup>, Mario Troiano<sup>1</sup>, Antonio Abbadessa<sup>1</sup>

## Abstract

*In 1997, a forty-three years old woman was diagnosed with CML and treated with alpha-Interferon, achieving complete haematological response (CHR). Three years later, patient was switched to hydroxyurea due to thyroid toxicity. For logistic reasons, therapy with imatinib 400 mg/die was initiated only in 2003, obtaining complete cytogenetic response (CCyR) and suboptimal molecular response in twelve months. CCyR and CHR were then lost three years later. Doubling imatinib dose to 800 mg/die gave no positive results. Mutational analysis performed in September 2007 showed F317L point mutation of the Bcr-Abl kinase domain. In October 2007 dasatinib was started and in April 2008 CCyR was reached with suboptimal molecular response. In March 2009 Bcr-Abl transcript progressively increased, and in August 2009 cytogenetic analysis showed loss of CCyR. Therapy with nilotinib 800 mg/die was started, and in October 2009 the patient obtained complete molecular response (CMR).*

*Bcr-Abl kinase-domain point mutations, acquired during first line therapy, are a common cause of resistance to tyrosine kinase inhibitors. While several Bcr-Abl mutations have been identified, involvement of codon 317 has been reported in the literature following treatment with imatinib and dasatinib.*

**Keywords:** Complete Molecular Response; nilotinib; CML; F317L mutation; Bcr-Abl kinase domain

*Complete Molecular Response due to nilotinib as III line treatment in a patient with CML and F317L point mutation of the Bcr-Abl kinase domain*  
CMI 2011; 5(Suppl 5): 21-25

<sup>1</sup> U.O.C. Oncematologia,  
A.O. S. Anna e S.  
Sebastiano, Caserta

## CASO CLINICO

Nel 1997 viene posta diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC) in una donna di 43 anni; il rischio Sokal è intermedio. Non sono disponibili donatori compatibili per un probabile trapianto allogenico.

## PERCORSO TERAPEUTICO

Viene praticata terapia citoriduttrice con idrossiurea per 6 mesi, dopodiché viene intrapresa terapia con interferone-alfa con raggiungimento di una risposta ematologica completa (CHR). Dopo tre anni di trattamento interferone-alfa la paziente sviluppa una grave tossicità tiroidea e si decide di so-

### Perché descriviamo questo caso

*La terapia con gli inibitori delle tirosin chinasi, oltre ad aver rivoluzionato la prognosi della LMC, offre una terapia che può essere modulata in base alla risposta e ai possibili eventi avversi, anche alternando in alcuni casi, come in questo, i vari inibitori conosciuti. Il caso riportato offre, a nostro avviso, diversi spunti di riflessione e cioè mette in evidenza la possibilità di prosecuzione della terapia con ottenimento di risultati insperati in pazienti pluritrattati e con molti anni di malattia e, inoltre, ci suggerisce la possibilità di utilizzo sequenziale dei vari inibitori tra loro*

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dott.ssa Maria Iovine  
maria.iovine1@tin.it

**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

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta subottimale	Fallimento	Warnings
Baseline	<b>NA</b>	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>

spendere il trattamento in corso. Nel 2003, a seguito dell'avvento degli inibitori delle tirosin chinasi (TKI), si decide di intraprendere terapia con imatinib alla dose di 400 mg/die, ottenendo, dopo 12 mesi, una risposta citogenetica completa (CCyR) e una risposta molecolare sub-ottimale. Tre anni dopo, sia la risposta citogenetica sia quella ematolo-

gica vengono perse. La paziente è "failure" al trattamento. Si decide quindi di aumentare la dose giornaliera di imatinib da 400 mg a 800 mg senza ottenere alcun risultato. Nel settembre 2007 viene praticata l'analisi mutazionale del dominio tirosin chinasi di bcr/abl, che mostra la mutazione puntiforme F317L. Si decide di cambiare inibitore delle

**Tabella II.** Riassunto della storia clinica della paziente

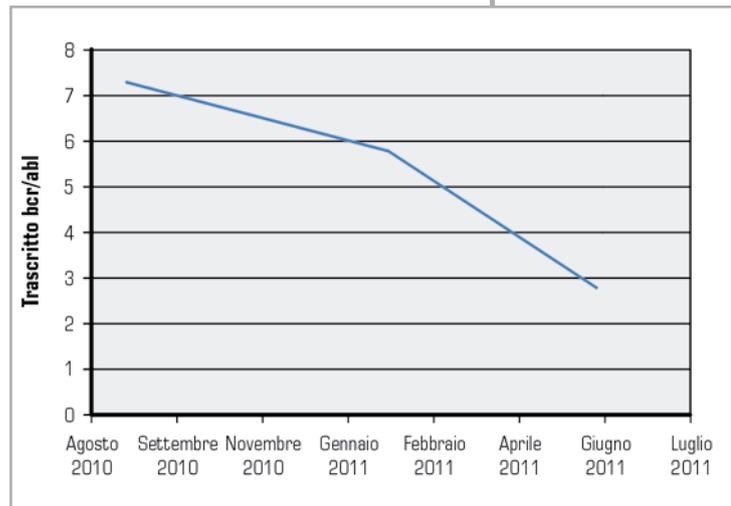
Periodo	Evento/trattamento	Risultato
1997	Diagnosi di LMC, rischio Sokal intermedio	
	Terapia citoreduttiva con idrossiurea (6 mesi)	
	Inizia terapia con IFN-alfa	Risposta ematologica completa
2000	Si sospende IFN-alfa per grave tossicità tiroidea	
2003	Inizia terapia con imatinib 400 mg/die	Risposta citogenetica completa Risposta molecolare sub-ottimale
2007	Perdita risposta citogenetica ed ematologica	
	Aumento della dose di imatinib a 800 mg/die	Nessun risultato
	L'analisi mutazionale del dominio tirosin-chinasi di bcr/abl rivela una mutazione puntiforme F317L	
	Inizia terapia con dasatinib 100 mg/die	
2008	Terapia con dasatinib 100 mg/die	Risposta citogenetica completa senza risposta molecolare
2009	Perdita della risposta citogenetica completa	
	Inizia terapia con nilotinib 800 mg/die	Risposta molecolare completa (dopo 3 mesi)
	Sospensione di nilotinib per comparsa di eczema al volto e agli arti	
2010	Si riprende terapia con dasatinib 100 mg/die	Perdita della risposta molecolare
	Si interrompe nuovamente dasatinib e si riprende terapia con nilotinib 600/mg die	Risposta ematologica e citogenetica completa (dopo 3 mesi)

tirosin chinasi e la scelta cade su dasatinib, essendo l'unico inibitore di seconda generazione in commercio. Inizia quindi terapia con dasatinib 100 mg/die e dopo 6 mesi si osserva una risposta citogenetica completa senza risposta molecolare (Tabella I) [1].

Dopo 18 mesi di terapia con dasatinib, l'analisi del cariotipo mostra la perdita della risposta citogenetica completa. Si sospende terapia con dasatinib e viene intrapresa terapia con nilotinib alla dose di 800 mg/die raggiungendo dopo 3 mesi sia la risposta molecolare completa (CMR) sia la risposta citogenetica completa. Purtroppo, a causa di una grave tossicità cutanea (comparsa di eczema al volto e agli arti), correlabile all'utilizzo del farmaco e debitamente segnalata alla nostra farmacovigilanza, si decide di sospendere nilotinib per due settimane e di trattare la paziente con terapia corticosteroidica. Dopo circa tre settimane, alla risoluzione dell'eczema, viene sospeso il trattamento steroideo e viene reintrodotta in terapia nilotinib al dosaggio ridotto di 600 mg/die. Dopo circa dieci giorni si assiste alla ricomparsa dell'eczema in forma più grave con estensione alle mucose che appaiono sanguinanti, la paziente sospende nilotinib e viene reintrodotta terapia con corticosteroidi. Dopo circa tre settimane dalla sospensione di nilotinib, la paziente riavvia nuovamente la terapia con dasatinib 100 mg/die. Si assiste a una rapida perdita dell'ottimo risultato molecolare e citogenetico con un repentino incremento del trascritto bcr/abl pari a circa 7 log. Si prospetta alla paziente la possibilità di ricevere un trapianto allogenico, ma lei rifiuta l'opzione fermentante. Si attende la risoluzione completa dell'eczema diffuso agli arti e alle mucose, e viene reintrodotta terapia con nilotinib 600 mg/die. Dopo meno di un mese l'eczema è ricomparso seppure in forma molto più lieve e tale da consentire alla paziente una perfetta aderenza alla terapia e una buona qualità della vita. Dopo tre mesi la paziente ha riottenuto la risposta citogenetica completa e dopo sei mesi si è avuta la riduzione di BCR/ABL di un logaritmo. Dopo un anno la paziente è in risposta ematologica e citogenetica completa, i livelli del trascritto bcr/abl sono in diminuzione, ma non ha ancora ottenuto una seconda risposta molecolare completa (Tabella II, Figura 1).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il caso clinico descritto ha mostrato l'ottimo risultato ottenuto con nilotinib in una pa-



ziente affetta da LMC resistente a imatinib e pluritrattata. La risposta molecolare completa non era mai stata ottenuta prima di utilizzare nilotinib. La resistenza a imatinib è stata sviluppata a seguito dell'acquisizione della mutazione puntiforme F317L sul dominio chinasi di bcr/abl. Le mutazioni puntiformi a tale livello sono la causa più frequente di resistenza ai TKI (Tabella III) [2,3]. È stato riportato in letteratura che il coinvolgimento del codone 317 sul dominio chinasi di bcr/abl, possa essere stato selezionato dalla terapia stessa perché conferisce resistenza al farmaco, quindi può insorgere a seguito della terapia con imatinib e dasatinib. Uno studio ha descritto l'incidenza, la prognosi e la risposta terapeutica nei casi di leucemia mieloide cronica con mutazione F317L [4] (Tabella IV). La prognosi sembra essere indipendente dal tipo di mutazione e dipende soprattutto dalla fase della malattia e dalla risposta alla terapia di salvataggio. Altri studi in vitro hanno dimostrato che nilotinib sembra essere molto attivo in caso di mutazione F317L [5].

Particolarmente interessante è il dato che emerge dallo studio retrospettivo di 1.043 pazienti imatinib-resistenti o intolleranti al trattamento con dasatinib pubblicato da Muller nel 2009: le mutazioni con un IC50 > 3 nM sono meno sensibili alla terapia con dasatinib, compresa la mutazione F317L, mentre le mutazioni con un IC50 ≤ 3 nM tendono ad essere più sensibili al trattamento con dasatinib [6].

L'analisi mutazionale del dominio tirosin chinasi di bcr/abl può essere di aiuto nella scelta di un inibitore capace di superare la resistenza, si può quindi concludere che nilotinib è molto efficace in caso di fallimento terapeutico con altri TKI meno sensibili a

**Figura 1.** Variazioni trascritto bcr/abl dopo la 2a assunzione di nilotinib nel 1° anno di trattamento

Dasatinib [2]	Nilotinib [3]
T315I	T315I
T315A	Y253H
V299L	E255V
F317L	E255K
F317I	F359V
F317V	F359C
F317C	

**Tabella III.** TKI di II generazione e mutazioni: quali le resistenze

determinate mutazioni. Nilotinib ha rappresentato e rappresenta per la nostra paziente una valida opzione terapeutica. I dati di efficacia ottenuti sui pazienti trattati negli studi di fase 2 in seconda linea hanno dimostrato che nilotinib è una efficace arma terapeutica nei pazienti resistenti e intolleranti a imatinib garantendo elevate probabilità di risposta, basso rischio di progressione ed elevato profilo di tollerabilità. L'83% dei pazienti che hanno ottenuto la CCyR con nilotinib hanno, in gran parte, mantenuto tale risposta nei 24 mesi successivi [7]. Il tasso di incidenza del raggiungimento della CCyR nel tempo è uguale tra i pazienti senza mutazione e i pazienti con mutazione nilotinib-sensibile, con la maggioranza dei pazienti che ottengono una risposta CCyR entro 9 mesi dall'inizio della terapia con nilotinib. Inoltre, nei pazienti imatinib-resistenti il tasso di realizzazione della risposta molecolare maggiore (MMR)

nel corso del tempo è stata simile tra i pazienti senza mutazioni e quelli con mutazioni nilotinib-sensibili, con il 28% dei pazienti che raggiungevano la MMR a 12 mesi in entrambi i gruppi [8]. Il risultato ottenuto dalla nostra paziente è in linea con quanto evidenziato anche dallo studio ENACT [9], nel quale la risposta ematologica e citogenetica completa è stata raggiunta dal 43% e 34% dei pazienti. Inoltre nella sottopopolazione di pazienti francesi il 37% ha raggiunto una MMR entro 12 mesi e il 20% ha raggiunto livelli di BCR-ABL (IS)  $\geq 0,003\%$  entro 12 mesi. In Tabella V [9] sono indicati gli AE riportati nei trials di seconda linea e front-line di nilotinib. Il rash cutaneo ha una frequenza che varia tra il 25-36%, si manifesta quasi sempre a inizio del trattamento con una durata variabile che richiede interruzioni temporanee della dose e l'utilizzo di antistaminici e corticosteroidi.

In conclusione, il nostro caso evidenzia come, in una paziente pluritrattata, siamo riusciti a ottenere risultati insperati ma che hanno confermato quanto evidenziato dagli studi clinici su nilotinib: infatti, la nostra paziente dopo 3 mesi di terapia ha raggiunto la CCyR mantenendola stabile e duratura, con riduzioni di 1 log del trascritto. Gli effetti collaterali si sono presentati all'inizio del trattamento, tuttavia la sospensione e l'utilizzo di corticosteroidi e antistaminici hanno permesso di continuare il trattamento con una buona tollerabilità del farmaco.

**Tabella IV.** Risposta ai diversi TKI dopo la scoperta della mutazione F317L (Modificata da [4])

CCyR = risposta citogenetica completa; CHR = risposta ematologica completa; CMR = risposta molecolare completa; MMR = risposta molecolare maggiore; NA = non applicabile; NR = nessuna risposta; PHR = risposta ematologica parziale

\* Eradicazione del F317L mutant clone

† Incremento del F317L mutant clone dal 25% al 43%

‡ Diminuzione del mutant clone dal 70% al 3%

Regime	Mutazione dopo terapia con imatinib (n = 12; 12% di tutti i pazienti con mutazioni)			Mutazione dopo terapia con dasatinib (n = 8; 50% di tutti i pazienti con mutazioni)		
	n	Risposta	Durata (mesi)	n	Risposta	Durata (mesi)
<b>Salvataggio 1</b>						
Imatinib alte dosi	2	CCyR CCyR*	24+ 26+	0	NA	NA
Dasatinib	3	PHR CHR CHR	4 10 12	0	NA	NA
Nilotinib	4	CHR MMR* CMR NR	15 22 30+ NA	1	CCyR†	4
Bosutinib	0	NA	NA	1	NR‡	NA
<b>Salvataggio 2</b>						
Nilotinib	1	NR	NA	0	NA	NA
Bosutinib	2	CHR CHR	9 6	0	NA	NA

Pazienti (%)	Trials di seconda linea				Trials frontline			
	Fase 2 Studio 2101 (n=321)		Fase 3 Studio ENACT (n=1422)		Fase 3 Studio ENESTnd 300 mg/bid (n=279)		Fase 3 Studio ENESTnd 400 mg/bid (n=277)	
	Tutti i gradi	Grado 3-4	Tutti i gradi	Grado 3-4	Tutti i gradi	Grado 3-4	Tutti i gradi	Grado 3-4
Neutropenia	53	31	52	14	43	12	38	20
Trombocitopenia	53	30	49	22	48	10	49	12
Anemia	58	11	43	11	38	3	38	3
Rash	28	3	25	3	31	< 1	36	3
Mal di testa	19	2	16	2	14	1	21	1
Nausea	24	1	38	0	12	< 1	20	1
Mialgia	8	1	11	1	10	< 1	10	0
Fatigue	19	1	14	2	11	0	9	< 1
Vomito	11	< 1	7	< 1	5	0	9	1
Diarrea	11	2	NR	NR	8	< 1	7	0
Alopecia					8	0	13	0

## BIBLIOGRAFIA

- 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: 6041-5
- Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Castagnetti F, Rosti G, Bosi C, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007; 92: 401-4
- Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL, et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest* 2007; 117: 2562-9
- Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Reddy N, O'Brien S, Garcia-Manero G, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2008; 210: 4839-42
- O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 2242-9
- Müller MC, Cortes JE, Kim DW, Druker BJ, Erben P, Pasquini R, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009; 114: 4944-52
- Kantarjian H, Giles FG, Bhalla KNP, Pinilla J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica* 2009; 94(s2): abstract 0627
- Radich JP, Martinelli G, Hochhaus A, Gottardi E, Soverini S, Branford S, et al. Response and outcomes to nilotinib at 24 months in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) and accelerated phase (CML-AP) with and without BCR-ABL Mutations. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: abstract 1130
- Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2011. doi: 10.1002/cncr.26249

**Tabella V.** Incidenza dei più comuni eventi avversi (Modificata da [9])