

Nilotinib è efficace e ben tollerato in pazienti con comorbidità multiple

Caso clinico

Carmen Fava¹, Marco Fizzotti², Giuseppe Saglio¹, Giovanna Rege-Cambrin¹

Abstract

A 62 year old lady was accidentally diagnosed of chronic myeloid leukemia, chronic phase, low Sokal risk, during analysis to investigate a monoclonal gammopathy. The patient had many comorbidities, including ischemic heart disease, lung disease and chronic renal insufficiency. She was obese and had a metabolic syndrome with glucose intolerance and hyperlipidemia. She started imatinib, 400 mg daily. Unfortunately she couldn't tolerate the therapy, developing within one month many side effects that we were only able to manage with drug interruption. The side effects reappeared when the drug was restarted even at a lower level, so we decided to change imatinib with nilotinib.

Cardiologic side effects are rare with both drugs although cardiologic monitoring is recommended for these patients. Whereas imatinib is known to reduce glucose level in small settings of patients with type II diabetes, several cases of hyperglycemia developed under treatment with nilotinib. Our patient didn't show any cross-intolerance between imatinib and nilotinib, tolerated nilotinib very well and didn't show any increase in glucose levels, with no need of starting therapy for hyperglycemia. Furthermore she achieved very rapidly a complete cytogenetic response with major molecular remission.

This case shows how nilotinib is effective and tolerable also in patients with many serious comorbidities.

Keywords: Imatinib; Nilotinib; Comorbidities; Diabetes

Nilotinib is effective and well tolerate in patients with multiple comorbidities
CMI 2011; 5(Suppl 6): 17-21

CASO CLINICO

A maggio 2010 giunge alla nostra osservazione una paziente di 62 anni, inviata dal curante per riscontro occasionale di gammopatia monoclonale. La signora aveva fatto i consueti esami di controllo per una nota insufficienza renale cronica (creatinina stabile attorno a 1 mg/dl, clearance della creatinina di 50 ml/min) per cui da diversi anni era in follow-up nefrologico. La paziente appariva sovrappeso (BMI = 34) e lievemente dispnoica. All'esame obiettivo si riscontravano rumori polmonari suggestivi per flogosi bronchiale ed edemi declivi, senza epatosplenomegalia. All'emocromo si evidenziava una modesta leucocitosi neu-

Perché descriviamo questo caso

Sempre più pazienti si presenteranno all'attenzione dei curanti con molteplici comorbidità. Anche i pazienti più complessi possono ricevere un trattamento con nilotinib, senza mostrare gli stessi effetti collaterali eventualmente sperimentati con imatinib, e senza un aggravamento dei sintomi basali. In particolare, nel nostro caso, la paziente non ha avuto un peggioramento della cardiopatia e della glicemia, pur essendo a rischio di sviluppare diabete di tipo 2 ed essendo affetta da cardiopatia ischemica

¹ Medicina Interna e Indirizzo Ematologico, Ospedale San Luigi, Orbassano

² Divisione di Oncologia, IRCC Candiolo

Disclosure

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

Corresponding author
Dott.ssa Carmen Fava
c.fava@tin.it

trofila (globuli bianchi totali 13.600/mm³, di cui 8.950 neutrofilii), con emoglobina e piastrine nella norma; tra gli ematochimici picco monoclonale in gamma di entità minima, con valori delle immunoglobuline nei rispettivi limiti di normalità, creatinina, calcemia e proteinuria di Bence-Jones nella norma. La paziente riferiva di essere monorene congenita, ipertesa, intollerante ai glucidi e affetta da cardiopatia ischemica (3 episodi di IMA, con posizionamento di 5 stents coronarici). Inoltre tra le comorbidità elencava asma bronchiale e sindrome del canale stretto lombare. La paziente assumeva terapia con ASA, anti-ipertensivi, antilipemici, beta2-agonisti/steroidi per via inalatoria e cicli di steroidi per os per il suo quadro polmonare. L'Rx torace e l'ecografia addominale escludevano una patologia infettiva in atto, l'urocoltura era negativa, la PCR nella norma, e nonostante la paziente non assumesse terapia steroidea da mesi, continuava a presentare neutrofilia anche ai controlli successivi. L'immunofissazione su plasma aveva rivelato un monoclonale IgG lambda.

Lo striscio di sangue periferico evidenziava la presenza di seppur rare forme immature (blasti 1%, promielociti 3%, mielociti 2%, metamielociti 5%, neutrofilii 50%, linfociti 23%, monociti 7%, basofili 5%, eosinofili 4%). A completamento degli accertamenti, abbiamo richiesto l'analisi molecolare per BCR-ABL, ed in effetti l'esame è risultato positivo (BCR-ABL/ABL 92,1663%). La biopsia ossea ha confermato la diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC); non è stato possibile eseguire l'analisi citogenetica convenzionale per assenza di mitosi. La paziente ha rifiutato di sottoporsi a una seconda procedura di aspirazione midollare ma la FISH su sangue midollare ha identificato un 93% di cellule Ph+. Anche su sangue midollare l'analisi molecolare è risultata positiva per p210 con trascritto b2a2. Abbiamo quindi posto diagnosi di LMC Philadelphia positiva (Ph+), a basso rischio Sokal.

A fine luglio 2010 è stata avviata terapia con imatinib al dosaggio standard di 400 mg/die, ma a distanza di un mese è stato necessario interrompere il trattamento per la comparsa di dolore costrittivo toracico dopo sforzi modesti e vertigini. Soltanto dopo un mese, e a seguito di consulti neurologico, otorinolaringoiatrico e cardiologico negativi, è stato possibile ritentare l'assunzione del farmaco ad un dosaggio minimo "di adatta-

mento" di 200 mg al giorno, con l'intento di ri-escalarlo il prima possibile. Il consulente neurologo ha concluso per vertigini soggettive da artrosi cervicale, verosimilmente aggravate dal farmaco, l'ecocardiogramma non ha riscontrato nulla di patologico fuorché un'ipertrofia del ventricolo sinistro, da correlare con l'ipertensione, con funzione sistolica e diastolica conservate, mentre l'ecodoppler dei tronchi sovraortici ha visto una piccola placca aterosclerotica non emodinamicamente significativa. L'esame cocleo-vestibolare non ha evidenziato condizioni patologiche. Nonostante gli accertamenti eseguiti fossero tutti negativi, la paziente continuava a essere sintomatica per astenia e vertigini, accompagnati da nausea, palpitazioni, ritenzione idrica e incremento della creatinina (fino a 1,6 mg/dl) perciò, all'inizio di novembre 2010, abbiamo dovuto sospendere definitivamente imatinib.

Trascorso un altro mese durante il quale sono regrediti completamente i sintomi, in considerazione del quadro respiratorio che sconsigliava l'uso di dasatinib, abbiamo avviato la paziente a terapia di seconda linea con nilotinib. Abbiamo inizialmente prescritto un dosaggio "di adattamento" di 400 mg al giorno, assunto quotidianamente dalla paziente lontano dal pranzo, alle 2.30 del pomeriggio. La terapia è stata ben tollerata senza la comparsa di nessuno degli effetti collaterali prima citati. La paziente ha iniziato nilotinib in un quadro di remissione ematologica completa. Data la brevità del periodo di esposizione a imatinib non era stato eseguito un aspirato midollare di rivalutazione. Questi i risultati degli esami ematochimici: creatinina nei limiti nella norma, AST 20 U/L, ALT 16 U/L, gamma glutamil transpeptidasi 18 U/L, fosfatasi alcalina 133 U/L, amilasi 90 U/L, lipasi 23 U/L; glicemia a digiuno di 120 mg/dl.

Dopo un mese di trattamento la paziente ha dovuto assumere terapia antibiotica e steroidea per circa 15 giorni, a causa di una riacutizzazione della bronchite, senza tuttavia riportare delle alterazioni significative dei valori della glicemia che si sono mantenute attorno ai 150 mg/dl preprandiali, senza bisogno di interventi farmacologici. A distanza dalla terapia steroidea, i valori della glicemia sono ritornati ai parametri basali.

A marzo 2011 (3 mesi dall'inizio di nilotinib), l'analisi molecolare su sangue periferico riportava un valore di BCR-ABL/ABL di 0,1359%¹⁵. Il dosaggio delle immunoglobuline era stabile rispetto all'esordio.

Quali domande il medico dovrebbe porsi di fronte a un caso analogo?

Trovandosi di fronte ad un caso del genere il medico dovrebbe, prima di tutto, avere un quadro delle condizioni generali del paziente e dei rischi connessi con la sua LMC. In particolare è opportuna, in qualunque categoria di pazienti, una valutazione iniziale del rischio cardiovascolare, includendo un ECG per la valutazione del QTc basale, da monitorare nel tempo. È anche importante raccogliere un profilo metabolico iniziale, con la valutazione di glicemia e assetto lipidico basali, anch'essi da monitorare nel tempo. Il medico dovrebbe tuttavia ricordare che, se non trattata o sotto-trattata, la LMC è una malattia gravata da un alto rischio di progressione e pertanto merita una terapia adeguata. Nilotinib si è dimostrato un farmaco efficace e maneggevole ed è importante considerare che ogni terapia richiede un attento monitoraggio per la prevenzione e il trattamento precoce degli effetti collaterali

A 6 mesi la citogenetica dimostrava 20/20 mitosi negative e un valore di BCR-ABL/ABL di 0,0434% e, attualmente, siamo in attesa della rivalutazione all'anno di terapia con nilotinib. La paziente non ha mai manifestato tossicità epatica, pancreatica e le sue condizioni cardiologiche sono rimaste stabili nel tempo. Vista la tolleranza della terapia, si prenderà in considerazione un aumento del dosaggio a 600 mg.

DISCUSSIONE

Imatinib è considerato la cura standard per il trattamento in prima linea dei pazienti affetti da LMC Ph+. L'IRIS è stato il primo studio randomizzato di fase III che ha stabilito, ormai da più di dieci anni, la superiorità di imatinib rispetto all'associazione di interferone e citarabina. Inoltre imatinib ha mostrato negli anni un ottimo profilo di tollerabilità. In particolare patologie cardiache, vascolari o del metabolismo sono state riportate con frequenza non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) durante il trattamento con imatinib dei pazienti con LMC Ph+ [1]. Palpitazioni, tachicardia, scompenso cardiaco, edema polmonare, ipertensione o ipotensione sono stati di riscontro non comune; rari i casi di aritmia, fibrillazione atriale, arresto cardiaco, infarto miocardico, angina pectoris, effusione pericardica [1,2]. Anche l'esperienza con i pazienti affetti da GIST e trattati con imatinib ha confermato che imatinib non è una causa comune di cardiotoxicità [3].

Tra gli effetti collaterali metabolici non comuni di imatinib sono riportati ipokaliemia, aumento dell'appetito, ipofosfatemia, diminuzione dell'appetito, disidratazione, gotta, iperuricemia, ipercalcemia, iperglicemia, iponatriemia. Per contro è stato riportato che, in un modesto numero di pazienti

Risposta (%)	Totale pazienti N = 321	Resistenti a imatinib N = 226	Intolleranti a imatinib N = 95
MCyR	59	56	66
CCyR	44	41	51

affetti da LMC e diabete, il trattamento con imatinib ha migliorato il diabete di tipo 2, probabilmente riducendo la disfunzione cellulare e la morte delle cellule responsabili della resistenza all'insulina; sembra che imatinib sia responsabile della sopravvivenza cellulare e questo contribuisca all'effetto benefico osservato nel diabete [4-6].

Per i pazienti con intolleranza o resistenza a imatinib sono stati approvati due inibitori delle tirosin chinasi (TKI) di seconda generazione, nilotinib e dasatinib, che hanno dimostrato ottimi profili di efficacia (Tabella I) e di tollerabilità [7], con scarse intolleranze crociate con imatinib. In particolare nilotinib, a differenza di imatinib, non ha come effetto collaterale la ritenzione di liquidi [8] (Tabella II).

Nello studio di fase II condotto in pazienti con LMC in fase cronica e accelerata resistenti e intolleranti, un QTcF > 500 msec è stato osservato in < 1% di questi pazienti [9]; non sono stati osservati episodi di torsione di punta negli studi clinici. Recentemente la cardiotoxicità è stata valutata nei pazienti trattati in prima linea con imatinib o con nilotinib nell'ambito dello studio di fase III che prevedeva la randomizzazione dei pazienti con nuova diagnosi di LMC nei tre bracci di trattamento con imatinib 400 mg versus nilotinib 300 o 400 mg due volte al giorno (bid) [9,10]. Nessun paziente ha mostrato un allungamento dell'intervallo QTc > 500 msec e non ci sono stati episodi di torsioni di punta. Inoltre non è stato ri-

Tabella I. Risposta citogenetica maggiore (MCyR) e completa (CCyR) con nilotinib in pazienti che hanno fallito imatinib: follow-up minimo di 24 mesi (modificata da [7])

Pazienti con LMC - fase cronica (n = 95)	Cause di intolleranza a imatinib					
	AE non ematologici n (%)	Rash/cute n (%)	Ritenzione di liquidi n (%)	Diarrea n (%)	Incremento ALT/AST n (%)	Mialgia/artralgia n (%)
Intolleranti a imatinib - AE grado 3/4 o AE grado 2 persistenti	60 (63)	28 (29)	18 (19)	12 (13)	3 (3)/4 (4)	10 (11)
AE grado 3/4 o AE grado 2 persistenti con nilotinib	4	0	0	3	1/0	0
AE grado 3/4 con nilotinib	1	0	0	1	0/0	0

Tabella II. *Minima cross-intolleranza tra pazienti trattati con imatinib e poi con nilotinib (modificata da [8])*

AE = eventi avversi

scontrato nessun paziente con una frazione di eiezione in trattamento < 45% o una riduzione assoluta di frazione di eiezione > 15%. I dati sono anche stati analizzati nel tentativo di individuare casi con cardiopatia ischemica. Un totale di 11 pazienti ha avuto manifestazioni di malattia cardiaca ischemica (9 angina pectoris e 2 infarto del miocardio) dopo una mediana di trattamento di 18 mesi: 3 pazienti (1%) con nilotinib 300 mg bid, 6 (2%) con nilotinib 400 mg bid, e 2 (< 1%) con imatinib. Di questi pazienti, la maggior parte aveva una condizione patologica preesistente o fattori di rischio cardiaci, e solo un paziente ha sospeso definitivamente la terapia per l'insorgenza di un evento ischemico cardiaco. Non ci sono stati casi di morte improvvisa.

Nell'ambito dello stesso studio sono state valutate eventuali variazioni dal baseline del metabolismo del glucosio, con l'analisi di parametri quali la glicemia a digiuno, l'insulina, il C-peptide e l'HbA1c a 12 mesi [11]. Sono state valutate anche eventuali variazioni di peso. I pazienti trattati con nilotinib sono stati quelli più a rischio di sviluppare iperglicemia: tra 836 pazienti si è manifestato un qualunque grado di iperglicemia nel 38%, 42%, e 22% dei pazienti trattati con, rispettivamente, nilotinib 300 mg bid, nilotinib 400 mg bid o imatinib (gradi 3/4 in 6%, 4%, e 0%). L'iperglicemia è stato un effetto collaterale di frequente riscontro anche nello studio di fase II con i pazienti trattati in seconda linea con nilotinib: circa il 70% ha sviluppato un qualunque grado di iperglicemia, di cui il 12% di grado 3-4 [7]. Tuttavia nello studio in prima linea nessun paziente si è trovato nelle condizioni di dover sospendere il trattamento e non ci sono state complicanze serie dell'iperglicemia. Inoltre sono stati analizzati 23 pazienti trattati con nilotinib 300 mg bid, 18 con nilotinib 400 mg bid, e 16 con imatinib, affetti da diabete mellito di tipo 2 prima di iniziare il tratta-

mento. La maggior parte dei pazienti non ha dovuto modificare la terapia. Le variazioni dei parametri esaminati sono state molto modeste e non è stata evidenziata nessuna differenza in termini di efficacia del trattamento tra questa sottopopolazione e i pazienti non diabetici.

Il peggioramento della funzione renale (la nostra paziente ha sviluppato un aumento della creatinina rispetto ai valori di partenza) è una complicanza non comune nei pazienti trattati con imatinib, così come le vertigini e le palpitazioni, mentre la nausea e gli edemi declivi sono complicanze molto frequenti.

Visto il quadro polmonare della nostra paziente (che richiede cicli frequenti di terapia antibiotica e steroidea per riacutizzazioni bronchitiche), abbiamo ritenuto che fosse a rischio di insorgenza di versamento pleurico con dasatinib e abbiamo deciso di trattare la signora con nilotinib, avendo ben presenti la sua sindrome metabolica e la cardiopatia ischemica. Dai dati della letteratura, tuttavia, emerge che queste due condizioni non rappresentano una controindicazione al trattamento con nilotinib per cui è anche stata descritta una intolleranza crociata minima con imatinib. Inoltre è stato recentemente suggerito da studi in vivo su animali che nilotinib potrebbe limitare la progressione del danno cronico renale [11]. Bisogna però tenere conto del fatto che i pazienti con condizioni generali molto compromesse solitamente vengono esclusi dagli studi clinici. È prudente perciò che tutti i pazienti, e in particolare quelli con malattia cardiaca o con fattori di rischio per l'insufficienza cardiaca, vengano monitorati attentamente. È consigliabile uno stretto monitoraggio dell'effetto sull'intervallo QTc e si raccomanda di effettuare un ECG basale prima di iniziare la terapia con nilotinib e come indicato clinicamente. L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia (che possono influenzare il QT) devono essere corrette prima della somministrazione

di nilotinib e controllate periodicamente durante la terapia.

Durante il trattamento la nostra paziente ha eseguito esami ematochimici di routine, consulenze diabetologiche per l'ottimizzazione del regime dietetico, ECG, ecocardiogrammi e visite cardiologiche di controllo a cadenza semestrale che hanno evidenziato una sostanziale stabilità del suo quadro clinico, in contemporanea con la remissione molecolare della LMC.

Punti chiave

- *Minima intolleranza crociata tra nilotinib e imatinib*
- *La condizione di cardiopatia non sembra rappresentare una controindicazione al trattamento con nilotinib. Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con malattia cardiaca non controllata. Si deve quindi prestare cautela in pazienti con disturbi cardiaci significativi*
- *Nilotinib è maneggevole nei pazienti affetti o a rischio di sviluppare diabete, con efficacia confrontabile con quella della popolazione generale*

BIBLIOGRAFIA

1. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054-61. Erratum in: *Leukemia* 2010; 24: 1102
2. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Weisdorf DJ, Baker KS, Wagner JE et al. Imatinib use either pre- or post-allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) does not increase cardiac toxicity in chronic myelogenous leukemia patients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 169-74
3. Trent JC, Patel SS, Zhang J, Araujo DM, Plana JC, Lenihan DJ et al. Rare incidence of congestive heart failure in gastrointestinal stromal tumor and other sarcoma patients receiving imatinib mesylate. *Cancer* 2010; 116: 184-92
4. Veneri D, Franchini M, Bonora E. Imatinib and regression of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 352: 1049-50
5. Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, Mandelli F, Alimena G. Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4653-5
6. Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007; 21: 618-28
7. 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
8. Cortes JE, Hochhaus A, le Coutre PD, Rosti G, Pinilla-Ibarz J, Jabbour E et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood* 2011; 117: 5600-6
9. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, 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
10. Larson RA, Hochhaus A, Saglio G, Rosti G, Lopez JL, Stenke L et al. Cardiac safety profile of imatinib and nilotinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): results from ENESTnd. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: abstract 2291
11. Saglio G, Richard AL, Hughes TP, Issaragrisil S, Turkina AG, Marin D et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd Trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: abstract 3430