

# Tollerabilità ed efficacia di nilotinib dopo 10 anni di interferone

Caso clinico

Filippo Russo<sup>1</sup>

## Abstract

Here we describe a case of a woman with chronic myeloid leukemia at high risk, according to the Sokal Index. The patient started interferon alfa-2b (IFN) at standard dose obtaining a major molecular response after about four years of treatment. After about 10 years the patient presented a toxicity from IFN and different comorbidities, so she was switched to nilotinib and achieved a complete molecular response (MR4). This case shows how nilotinib is effective and tolerable also in patients with multiple comorbidities.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Optimal response; Nilotinib; Interferon alfa-2b  
*Safety and efficacy of nilotinib after 10 years of interferon*  
CMI 2012; 6(Suppl 2): 19-24

<sup>1</sup> Dirigente Medico, SC Ematologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli

## CASO CLINICO

Nel 1998 giunge alla nostra osservazione una donna di 45 anni, per una leucocitosi riscontrata in corso di effettuazione di esami di controllo.

La donna, quattro anni prima, era stata operata per un carcinoma nel quadrante superiore esterno (QSE) della mammella e per due anni sottoposta a radioterapia e goserelin acetato.

L'esame obiettivo mette in evidenza una discreta splenomegalia, mentre l'esame emocromocitometrico fa riscontrare marcata leucocitosi e trombocitosi.

La citogenetica convenzionale mostra la presenza del cromosoma Philadelphia nel 100% di metafasi 46,XX, t(9;22)(q34;q11).

La paziente riceve quindi diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC).

## PERCORSO TERAPEUTICO

La paziente viene sottoposta a terapia con interferone alfa-2b (IFN) a dosaggio di 9

milioni, a giorni alterni. Dopo due anni di trattamento, la paziente, secondo le raccomandazioni dell'ELN 2009 (Tabella I) [1], è in risposta sub-ottimale, con un rapporto BCR-ABL/ABL di 0,2% (Figura 1).

### Perché descriviamo questo caso

*A nostro avviso, il caso offre uno spunto di riflessione importante sulla rivoluzione generata dagli inibitori delle tirosin chinasi di seconda generazione, per la loro maggiore efficacia rispetto a imatinib in termini di velocità e profondità di risposte. La nostra paziente, con una lunga storia di malattia trattata con interferone, nel tempo ha sviluppato diverse comorbidità e intolleranza allo stesso interferone, per cui è stato necessario cambiare terapia. Lo switch a nilotinib ci ha permesso non solo di mantenere, ma anche di migliorare la qualità della risposta della nostra paziente garantendole una buona qualità della vita*

### Disclosure

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

### Corresponding authors

Dott. Filippo Russo  
filipporusso12@gmail.com

	Risposta ottimale (non definita precedentemente)	Risposta sub-ottimale	Fallimento	Warnings
Baseline	NA	NA	NA	Alto rischio CCA/Ph <sup>+</sup>
3 mesi	<b>CHR e almeno mCyR (Ph<sup>+</sup> ≤ 65%)</b>	<b>No CyR (Ph<sup>+</sup> &gt; 95%)</b>	<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>

**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

Nel 2000 la paziente manifesta la presenza di un nodulo tiroideo benigno e tireopatia correlata a interferone che richiede il trattamento con levotiroxina sodica.

Nel 2002, dopo 4 anni di trattamento con interferone, la paziente raggiunge una risposta molecolare prima maggiore e poi completa. Nei controlli successivi la paziente mostra sempre una risposta molecolare maggiore (Figura 1).

Nel 2009 la paziente evidenzia tossicità ematologica da interferone (piastrine = 60.000 mm<sup>3</sup>), che viene gestita riducendo il dosaggio. Durante un esame di controllo si riscontra la presenza di due noduli mammari con vascolarizzazione periferica. Nel gennaio del 2010 viene effettuata l'asportazione dei noduli mammari: gli esami e i controlli successivi sono nella norma.

Nel marzo del 2011 si ripresenta la tossicità ematologica (piastrine = 34.000 mm<sup>3</sup>) con segni di neuropatia periferica agli arti inferiori causati anche questi dall'interferone.

La paziente, intanto, sviluppa anche una broncopatia e una gastrite. Si decide di sospendere definitivamente l'interferone alfa-2b e si effettua lo switch a nilotinib 800 mg/die.

Dopo un mese di trattamento la paziente aveva raggiunto una risposta molecolare completa, che si mantiene ancora oggi, dopo 18 mesi circa di trattamento.

## DISCUSSIONE

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

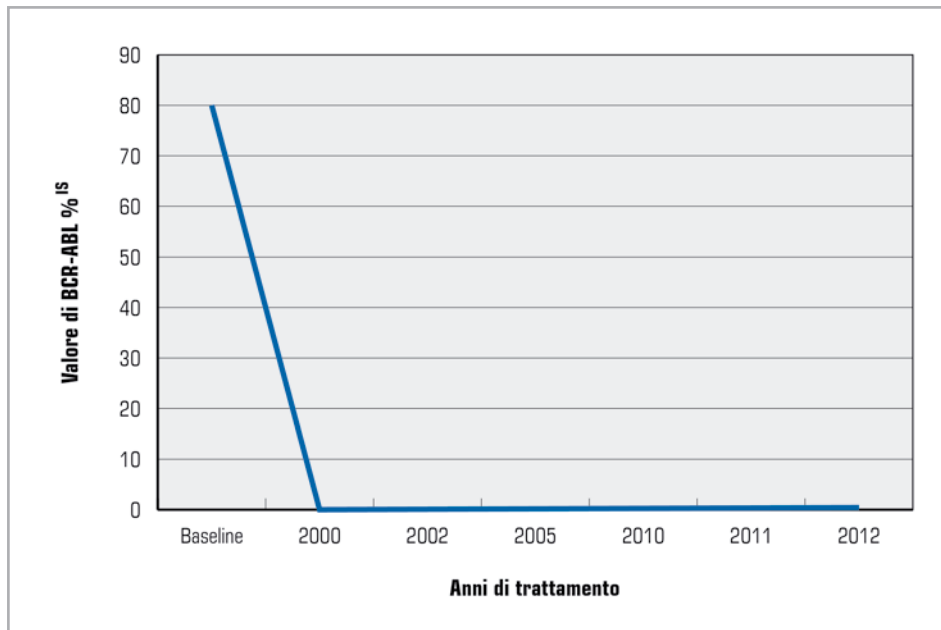
paziente affetta da LMC da più di 10 anni. Nilotinib ha rappresentato e rappresenta per la nostra paziente una valida opzione terapeutica, che ha mostrato un buon profilo di tollerabilità.

Quando, circa 18 mesi fa, ci siamo trovati di fronte a dover sospendere definitivamente l'interferone alfa-2b e a optare per un inibitore delle tirosin chinasi (TKI) ci si sono presentate diverse opzioni terapeutiche: imatinib, dasatinib e nilotinib.

Lo studio IRIS è stato il primo studio randomizzato di fase III che ha dimostrato la superiorità di imatinib vs l'associazione di citarabina e interferone: imatinib è stato quindi considerato la cura standard per i pazienti affetti da LMC. L'avvento degli inibitori di seconda generazione ci pone di fronte ad una nuova rivoluzione nella LMC, grazie alla loro maggiore efficacia rispetto a imatinib sia in termini di velocità sia di profondità di risposte.

I dati di efficacia di nilotinib ottenuti sui pazienti trattati negli studi in prima linea hanno dimostrato che nilotinib è un'efficace arma terapeutica producendo risposte molecolari rapide e profonde [2-4], con un buon profilo di tollerabilità.

Lo studio registrativo ENESTnd a 12 mesi ha evidenziato che il doppio dei pazienti in trattamento nel braccio sperimentale con nilotinib aveva ottenuto una risposta molecolare maggiore: 44% nilotinib vs 22% imatinib. Tale risposta era indipendente dal rischio Sokal. Considerando le risposte molecolari con una riduzione di 4 o 4,5 logaritmi, notiamo un divario maggiore a 12 mesi:



**Figura 1.** Variazioni del trascritto BCR-ABL nel tempo

per nilotinib si registra il 20% di MR4 contro il 6% di imatinib, mentre le percentuali di MR4,5 sono dell'11% per nilotinib vs 1% per imatinib. Tali differenze e superiorità sono mantenute anche nel follow up a tre anni.

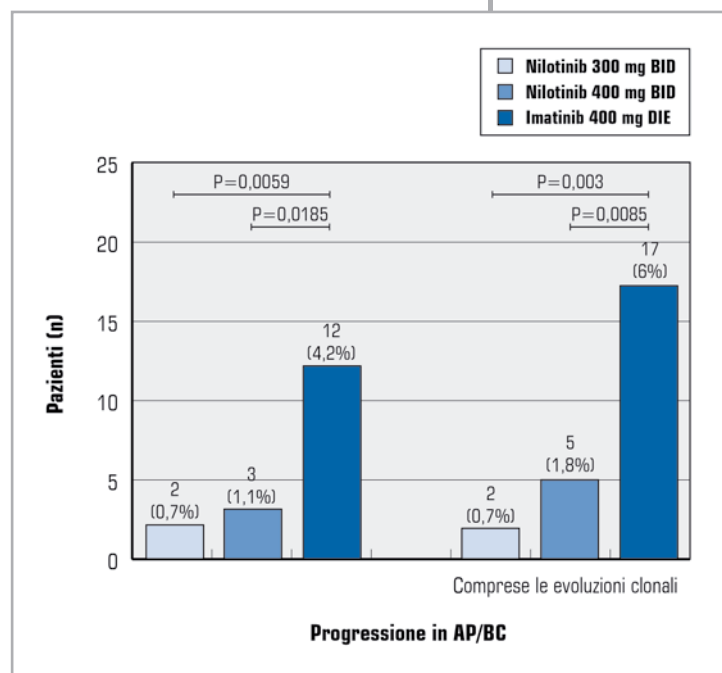
Oltre a questi dati, emerge anche un'altra informazione importante nella scelta terapeutica di un farmaco, e cioè l'azzeramento quasi totale delle progressioni con nilotinib: a 12 mesi la percentuale di progressioni è dello 0,7% con nilotinib vs 3,9% di imatinib, e dopo tre anni di trattamento ancora 0,7% con nilotinib vs 4,2% di imatinib (Figura 2).

Anche lo studio registrativo di seconda linea ha mostrato come nilotinib continua ad essere efficace e ben tollerato dopo 4 anni di follow-up nei pazienti intolleranti/resistenti a imatinib. Secondo lo studio CAMN2101 nella terapia con nilotinib la sopravvivenza libera da progressione è del 57% e il 78% dei pazienti in terapia è vivo a 48 mesi di follow-up [5].

Alla luce di tali dati e visto il quadro polmonare della nostra paziente, nilotinib, per il nostro centro, è sembrata la scelta più appropriata.

La considerazione che ci ha guidato è stata quella di scegliere un farmaco che riducesse in maniera statisticamente significativa le progressioni ed evitasse complicazioni a livello polmonare: in base al quadro polmonare della nostra paziente poteva esserci il rischio di insorgenza di versamento pleurico.

Inoltre abbiamo tenuto presente la tireopatia e la gastrite cronica della nostra paziente: dai dati di letteratura emerge che



queste due condizioni non rappresentano una controindicazione al trattamento con nilotinib.

Nilotinib è un inibitore tirosin chinasi di seconda generazione più potente e selettivo di imatinib. I legami a idrogeno di imatinib sono stati sostituiti da interazioni lipofili che, evidenziando una sua minore mutagenicità [6].

Nilotinib inibisce la proliferazione di cellule che esprimono BCR-ABL a concentrazioni 20 volte inferiori rispetto a imatinib.

**Figura 2.** Aggiornamento a 36 mesi delle progressioni della fase core dello studio ENESTnd

AC = fase accelerata  
BC = crisi blastica

Inoltre, nilotinib ha dimostrato un'attività inibitoria nei confronti di tutte le mutazioni di BCR-ABL resistenti a imatinib, ad eccezione della mutazione T315I.

Nilotinib ha dimostrato di proteggere dalla progressione alla fase blastica e questo elemento per noi ha rappresentato un fattore clinico guida decisivo per la scelta terapeutica. Inoltre la comorbidità ha

contribuito a guidare la scelta tra i diversi TKI [7-9].

All'inizio del trattamento la nostra paziente ha eseguito i controlli di routine, che proseguono ancora oggi e sia la consulenza endocrinologica sia quella gastro-enterologica hanno evidenziato una stabilità del suo quadro clinico, in contemporanea con la persistenza della remissione molecolare completa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51; doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779
2. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al; for the ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-9; doi: 10.1056/NEJMoa0912614
3. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, 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; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7
4. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26: 2197-2203; doi: 10.1038/leu.2012.134
5. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2012 Jul 5. doi: 10.1038/leu.2012.181. [Epub ahead of print]
6. Breccia M, Alimena G. Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukemia: the strength of high selectivity on BCR/ABL. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 530-6; doi: 10.2174/138945009788488468
7. O'Hare T, Walters DK, Deininger MW, et al. AMN107: tightening the grip of imatinib. *Cancer Cell* 2005; 7: 117-9; doi: 10.1016/j.ccr.2005.01.020
8. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129-41; doi: 10.1016/j.ccr.2005.01.007
9. Giles F, Mahon FX, Gjertsen B, et al. Developmental Therapeutics Consortium report on study design effects on trial outcomes in chronic myeloid leukaemia. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1016-26; doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02675.x