

Terapia con nilotinib in una paziente affetta da leucemia mieloide cronica intollerante a imatinib e ipertensione polmonare severa

Mario Annunziata¹

Abstract

Imatinib mesylate is a tyrosine kinase inhibitor that has significant efficacy in the treatment of chronic myelogenous leukemia. In general, hematologic and extrahematologic side effects of imatinib therapy are mild to moderate, with the large majority of patients tolerating prolonged periods of therapy. However, a minority of patients are completely intolerant of therapy, while others are able to remain on therapy despite significant side effects. Here, we describe a chronic phase CML patient with pulmonary arterial hypertension, mechanical heart valve, who experienced extrahematologic adverse event (persistent grade III cutaneous rash, despite two discontinuations of imatinib and using of steroid). Necessitating switch to one of new tyrosine kinase inhibitors, nilotinib, has resulted in complete cytogenetic response and major molecular response, after 3 and 6 months, respectively. No cross-intolerance with imatinib was observed during nilotinib therapy. Besides, this clinical case suggests that warfarin and nilotinib can be used concurrently without the risk of increased anticoagulant effect.

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib, extrahematologic toxicity, pulmonary severe hypertension

Nilotinib therapy in an imatinib intolerant chronic myeloid leukemia patient with pulmonary severe hypertension
CMI 2010; 4(Suppl. 2): 17-20

CASO CLINICO

Nell'ottobre 2008 una paziente di 52 anni si reca presso il nostro ambulatorio di Ematologia per comparsa agli esami di routine di leucocitosi e piastrinosi. In anamnesi patologica remota è presente stenosi mitralica conseguente a malattia reumatica insorta all'età di 19 anni; all'età di 20 anni il soggetto ha subito un intervento chirurgico di sostituzione della valvola mitralica con valvola meccanica ed è attualmente riscontrabile una residua ipertensione polmonare di grado severo. La paziente è in trattamento con warfarin, furosemide, digossina e beta bloccanti. Inoltre da oltre 10 anni è in trattamento con inibitori di pompa (omeprazolo) per reflusso gastroesofageo.

L'esame obiettivo risulta negativo per epatomegalia e linfadenomegalie, mentre la milza è palpabile a 2 cm dall'arco costale. Vengono eseguiti esami di laboratorio che confermano la leucocitosi e la trombocitosi (WBC 58.900/mm³ con il 12% di elementi immaturi allo striscio di sangue periferico,

Perché descriviamo questo caso?

- La tossicità cutanea da imatinib di grado 3-4 è un evento raro che si presenta con quadri clinici estremamente variabili
- In letteratura sono riportati pochi dati concernenti la contemporanea somministrazione di nilotinib e altri farmaci, in particolare warfarin

¹ Divisione di Ematologia con Trapianto, Azienda Ospedaliera Cardarelli, Napoli

Disclosure

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

Corresponding author

Mario Annunziata
annunziatam@libero.it

PLT 938.000/mm³, Hb 12,6 g/dl); quindi si pratica l'aspirato midollare e viene avviata terapia con idrossiurea in attesa delle indagini di citogenetica e biologia molecolare.

Sulla base del risultato della citogenetica (46 XY; t(9;22) in tutte le 25 metafasi analizzate) e di biologia molecolare (presenza di trascritto ibrido BCR-ABL p210), viene posta diagnosi di leucemia mieloide cronica in fase cronica (rischio Sokal alto, pari a 0,94; EuroSCORE 1,161) e iniziata terapia con imatinib 400 mg/die; prosegue la terapia cardiologica in corso. La paziente tollera bene la terapia con imatinib, e ottiene la remissione ematologica completa alla ventesima giornata. Lamenta effetti collaterali di grado non superiore a II, quali edemi periorbitali, crampi muscolari in particolare agli arti inferiori, dolori articolari e modesto incremento ponderale. Prosegue terapia con imatinib 400 mg/die fino ai primi di dicembre 2008, quando compare rash cutaneo, pruriginoso, dapprima al tronco, poi al volto e infine agli arti superiori e inferiori.

Gli esami di laboratorio sono nella norma con l'eccezione di una modesta eosinofilia relativa (8% di eosinofili); risultano negativi anche l'esame parassitologico delle feci, la coprocultura e l'ecografia addome; il rash viene quindi valutato quale effetto collaterale (tossicità cutanea di grado III), per cui imatinib viene sospeso temporaneamente e si instaura terapia con antistaminici e steroidi a basse dosi. Dopo circa 2 settimane la paziente non lamenta più alcuna sintomatologia e il rash è completamente regredito. Viene reintrodotta imatinib alla dose di 200 mg/die per 2 settimane, quindi per assenza di fenomeni viene aumentata a 300 mg/die. Ma dopo pochi giorni a tale dose compare nuovamente il rash cutaneo con prurito esteso al tronco a tronco e volto; si sospende nuovamente imatinib, si somministrano antistaminico e steroidi, e, alla scomparsa del rash, si reintroduce imatinib alla dose di 200 mg/die, senza sospendere antistaminico e steroide. Ma il rash si ripresenta, con prurito in incremento, per cui si decide l'interruzione definitiva della terapia con imatinib.

La sintomatologia regredisce nuovamente dopo pochi giorni di terapia steroidea a basso dosaggio; viene eseguita nuova valutazione cardiologica (ECG + ecocardiogramma), che risulta immutata rispetto ai precedenti controlli: ritmo sinusale, ipertensione polmonare di grado severo con normale contrattilità del ventricolo sx, FE 55%, protesi meccanica mitralica normofunzionante; persiste la remissione ematologica completa.

La scelta di una seconda linea di terapia per la leucemia mieloide cronica ricade sull'utilizzo di un inibitore di tirosin chinasi (TKi) di seconda generazione, essendo scartata ogni procedura trapiantologica in considerazione della mancanza di un donatore familiare HLA compatibile, dell'età della paziente, delle importanti comorbidità, della rapida risposta ematologica a imatinib, seppur gravata da tossicità extraematologica.

L'opzione terapeutica è nilotinib, per cui, nel febbraio 2009, la paziente inizia terapia con nilotinib 200 mg x 2 al dì per 1 settimana, e in 3 settimane raggiunge il dosaggio ottimale di 400 mg x due volte al dì. Prosegue immutata la terapia cardiologica in atto. La paziente tollera bene la terapia; non è presente alcuna tossicità ematologica; a 2 settimane dall'inizio di nilotinib compare un modesto prurito diffuso che, senza alcuna lesione cutanea, scompare dopo circa 2 settimane nonostante non venga modificato il dosaggio dell'inibitore né vengano introdotti altri farmaci.

Nel giugno 2009, a 3 mesi dall'inizio di nilotinib, viene eseguito l'aspirato midollare di controllo che evidenzia remissione citogenetica completa (nessuna metafase Ph positiva su 20 analizzate), ma assenza di risposta molecolare maggiore (rapporto BCR-ABL/ABL 1,9 secondo *International Scale*).

Nel settembre 2009, al controllo a 6 mesi dall'inizio della terapia in corso, viene eseguito ulteriore aspirato midollare che conferma la remissione citogenetica completa e attesta anche la remissione molecolare maggiore (BCR-ABL/ABL IS 0,1).

Ad oggi, a 11 mesi dall'inizio, la paziente prosegue la terapia con nilotinib 400 mg due volte al dì; non presenta tossicità ematologica né extraematologica; tutti i parametri di laboratorio eseguiti risultano nella norma, compreso INR che non ha mai necessitato di significativi aggiustamenti posologici di warfarin. Anche gli indici di funzionalità cardiaca, costantemente monitorati, non hanno subito alcuna variazione.

DISCUSSIONE

Circa il 30-35% dei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica in fase cronica in trattamento con imatinib è costretto a sospendere la terapia; nella maggior parte dei casi questo è dovuto a resistenza, molto più raramente a tossicità; negli studi clinici la sospensione definitiva del farmaco per eventi avversi è stimata pari a 1% tra i pazienti in fase cronica [1]. La tossicità cu-

tanea di ogni grado è circa del 40%, per il grado III o superiore, come nel caso clinico descritto, è stimata essere intorno al 2% [2]. La forma più frequente di reazione cutanea da imatinib è il rash accompagnato da prurito, generalmente limitato al tronco e agli arti, con aspetto di tipo maculo-papulare; più raramente è interessato il volto. La maggior parte dei casi sono forme autolimitanti che non richiedono alcun supporto terapeutico ulteriore ma che in rarissime occasioni possono dare esito a manifestazioni più gravi quali la Sindrome di Steven-Johnson, necrolisi tossica, o pemfigo [3].

Nel caso clinico descritto la reazione cutanea è stata di III grado, invalidante per la paziente in particolare per la presenza di lesioni maculo-papulari al volto e per il prurito intenso; si è poi ripresentata di grado elevato per due volte dopo la sospensione di imatinib a dispetto della terapia steroidea sistemica e ha reso necessaria l'interruzione definitiva del farmaco. La scelta della terapia di seconda linea è ricaduta su un inibitore di TK di seconda generazione [4], essendo sconsigliata per questa paziente la procedura trapiantologica, per mancanza di un donatore familiare HLA compatibile, ma anche per l'età della paziente (52 anni), per le importanti comorbidità presenti (paziente portatrice di valvola meccanica, ipertensione polmonare di grado severo) che rendevano inaccettabile il rischio correlato al trapianto [5]. La paziente inoltre ha risposto in maniera rapida a imatinib, ottenendo una risposta ematologica in soli 20 giorni di terapia.

Nel gennaio 2009, al momento dello switch terapeutico, erano presenti in commercio entrambi gli inibitori di TK di seconda generazione, dasatinib e nilotinib, con l'indicazione per entrambi in seconda linea per pazienti affetti da LMC resistenti o intolleranti a imatinib. Nel caso di resistenza primitiva o secondaria il principale criterio di scelta di un secondo inibitore è costituito dalla presenza di mutazioni puntiformi del

trascritto ibrido e dalla sensibilità all'inibitore [6]. Tale criterio non è stato ovviamente dirimente nel caso clinico in questione.

Il principale fattore che ha inciso sulla scelta di nilotinib quale secondo inibitore è stata la presenza di ipertensione di grado severo dell'arteria polmonare; anche se questo specifico evento non è descritto nei vari trial di pazienti con dasatinib [7], il rischio di versamento pleurico/edema polmonare di grado severo, sebbene valutato essere estremamente basso, non era accettabile in questa paziente con deficit di funzionalità cardiocircolatoria.

La necessità della paziente di utilizzare warfarin avrebbe potuto controindicare l'uso di alcuni inibitori di TK. Gli inibitori di TK, infatti, inibiscono l'isoenzima CYP2C9, che a sua volta metabolizza il warfarin, con problemi di alterate concentrazioni plasmatiche dell'anticoagulante e in ultima analisi di INR. Per questo motivo sia durante la somministrazione di imatinib sia di nilotinib successivamente, è stato monitorato il valore di INR in maniera costante, ma non si sono mai verificati alterazioni tali da richiedere drastici cambiamenti di dose di warfarin. Ciò è stato confermato da un recente studio con nilotinib sull'interazione tra il farmaco e warfarin. Tale studio ha dimostrato che l'inibizione del CYP2C9 in vitro non viene riscontrata nell'uomo. Pertanto è consentita la terapia concomitante con nilotinib e warfarin [8].

Il rischio di tossicità crociata tra imatinib e nilotinib è estremamente basso; in particolare, in nessuno tra i pazienti che avevano sperimentato tossicità cutanea di grado III/IV in corso di imatinib è stata riscontrata tossicità cutanea durante terapia con nilotinib [9].

La risposta alla terapia con nilotinib è stata buona, avendo raggiunto la risposta citogenetica completa dopo soli 3 mesi di trattamento e la risposta molecolare maggiore al 6° mese dall'inizio di nilotinib, che fa prevedere un outcome favorevole per questa paziente [4-10].

Data	Evento	Terapia
Ottobre 2008	Diagnosi di LMC	Idrossiurea, poi imatinib 400 mg/die
Dicembre 2008	Tossicità cutanea grado III	Sospende imatinib Antistaminici + steroidi
Dicembre 2008	Risoluzione tossicità	Riprende imatinib 300 mg
Gennaio 2009	Tossicità cutanea grado III	Sospende imatinib
Febbraio 2009		Inizia nilotinib 400 mg x 2/die
Giugno 2009 (+ 3 mesi)	Risposta citogenetica completa	Prosegue nilotinib 400 mg x 2/die
Settembre 2009 (+ 6 mesi)	Risposta molecolare maggiore	Prosegue nilotinib 400 mg x 2/die

Tabella I

Percorso terapeutico della paziente: eventi e relativi aggiustamenti della terapia farmacologica

Punti chiave

- *In caso di tossicità extraematologica agli inibitori di TK di grado superiore a 2 è consigliabile sospendere la terapia fino a quando la tossicità non sia del tutto risolta o sia almeno di grado I. Quindi riprendere la terapia a dose ridotta aumentando progressivamente il dosaggio fino a quello ottimale. La terapia sintomatica o di supporto, come gli steroidi e gli antistaminici nel caso clinico in questione, può essere somministrata contemporaneamente. In caso di comparsa di tossicità per 2 volte consecutive, della stessa intensità o superiore, è consigliabile interrompere definitivamente il trattamento e passare a un inibitore di seconda generazione*
- *I fattori da prendere in considerazione per la scelta di un secondo inibitore di TK sono numerosi: innanzitutto la presenza di mutazioni puntiformi di BCR-ABL, e la loro sensibilità agli inibitori di TK, quindi l'eventuale precedente tossicità a imatinib e la cross reattività con i nuovi inibitori, infine le eventuali patologie concomitanti (patologie cardiopolmonari, diabete, pancreatiti in particolare) e gli altri farmaci assunti dal paziente*
- *L'interazione tra inibitori di TK di seconda generazione e altri farmaci assunti dal paziente deve essere strettamente monitorata anche perché questi dati sono al momento esigui; ad esempio nel nostro caso è stata effettuata una frequente valutazione dell'INR perché la paziente era anche in trattamento con warfarin. Tuttavia, come riportato nel recente aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di nilotinib, questo inibitore della TK BCR-ABL ha dimostrato di non comportare alcuna interazione a livello clinico con warfarin*

BIBLIOGRAFIA

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17
2. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia post imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007; 109: 1556-60
3. Deininger MW, O'Brien S, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1637-47
4. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of Chronic Myeloid Leukaemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. *Blood* 2006; 108: 1809-20
5. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087-92
6. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, La Rosée P. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 2010; 24: 6-12
7. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200-6
8. Yin O, Gallagher N, Fischer D, Zhao L, Zhou W, Golor G et al. No inhibition of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics of nilotinib in human subjects. *Haematologica* 2009; 94(S2): 345-6
9. Jabbour E, Kantarjian H, Baccarani M, le Coutre P, Haque A, Gallagher N et al. Minimal cross-intolerance between nilotinib and imatinib in patients with imatinib-intolerant Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) or Accelerated Phase (CML-AP). *Blood* 2008; 112: Abstract 3215
10. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Borthakur G, O'Brien S, Ravandi F et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 516-8