

Uso di nilotinib nel paziente diabetico

Carmen Tomaselli¹

Abstract

A 42-year-old man, diabetic patient, after CML Ph+ diagnosis started a treatment with imatinib reaching both CHR and CCyR within 6 months. Because of two episodes of vitreous haemorrhage the treatment was discontinued for four months with the lost of the CCyR and the maintenance of the CHR. The patient begun second line therapy with nilotinib, another TK inhibitor, recovering CCyR after 3 months and MMolR after 12 months, and keeping them up after 18 months of treatment. Nilotinib related side effects were transient rash and first degree arthromyalgia that occurred during the first month of therapy. In this case nilotinib therapy has shown to be safe and effective also for diabetic patients with intolerance to imatinib.

Keywords: nilotinib, chronic myeloid leukemia, diabetes, vitreous haemorrhage
Use of nilotinib in the diabetic patient
CMI 2010; 4(Suppl. 5): 19-22

CASO CLINICO

Un uomo di 42 anni si presenta nel gennaio 2007 alla nostra osservazione con la diagnosi di leucemia mieloide cronica in fase cronica, posta nell'aprile 2006 presso altra sede, in seguito al riscontro occasionale di leucocitosi neutrofila all'esame emocromocitometrico.

All'esordio l'esame clinico rivela la presenza di splenomegalia, l'esame morfologico dello striscio di sangue periferico è suggestivo di patologia mieloproliferativa cronica così come l'esame morfologico su aspirato midollare. L'esame citogenetico evidenzia la presenza del cromosoma Ph+, con cariotipo 46, XY t(9;22) (q38;q11), rilevato in 20/20 metafasi analizzate. La ricerca del riarrangiamento ibrido BCR-ABL mediante PCR qualitativa risulta positiva per il trascritto b3a2, mentre il profilo di rischio evolutivo del paziente, valutato impiegando la stratificazione del rischio secondo Sokal, indica un rischio basso (0,69).

Viene posta diagnosi definitiva di leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica.

In relazione alle comorbilità va segnalata la presenza di diabete mellito dall'età di 20 anni, in terapia insulinica già complicato da una retinopatia diabetica proliferante che il paziente ha sviluppato nel corso degli anni.

A seguito della diagnosi di LMC, nell'aprile 2006, il paziente inizia la terapia con imatinib 400 mg/die che è costretto a sospendere dopo appena un mese per l'insorgenza di

Perché descriviamo questo caso?

L'articolo intende presentare i benefici in termini di efficacia e sicurezza di cui un paziente diabetico intollerante a imatinib può beneficiare dall'utilizzo di nilotinib. Tali benefici sono ancor più evidenti se il paziente ha già ottenuto una risposta ematologica completa

¹ UO di Ematologia con TMO, ARNAS Civico, Palermo

Disclosure

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

Corresponding author

Dott.ssa Carmen Tomaselli
carmen.tomaselli@libero.it

Ordine di affinità	
Imatinib	PDGFR > c-Kit > Bcr-Abl
Nilotinib	Bcr-Abl > PDGFR > c-Kit

Tabella 1
Profilo di selettività di imatinib e nilotinib verso le chinasi

un'emorragia intravitreale a carico dell'occhio sinistro. Viene sottoposto a laserterapia e a completa risoluzione dell'evento riprende la terapia con imatinib alla stessa posologia, ottenendo, dopo 3 mesi, la risposta ematologica completa (CHR), e dopo 6 mesi la risposta citogenetica completa (CCyR), entrambe mantenute dopo 9 mesi di trattamento.

Esattamente un anno dopo la ripresa della terapia, un nuovo episodio di emorragia intravitreale a carico dell'occhio controlaterale porta alla definitiva sospensione della terapia con imatinib. Dopo 4 mesi di interruzione della terapia e ulteriore ciclo di laserterapia sull'occhio controlaterale cui fa seguito, al controllo oculistico, un netto miglioramento dell'emoviteo, viene effettuata

di Bcr-Abl (la causa della LMC Ph+) e così inibire il legame con l'ATP. Ha inoltre una selettività e una specificità di azione aumentata rispetto al capostipite imatinib. I dati di efficacia ottenuti sui pazienti trattati negli studi di fase 2 in seconda linea (Figura 1) confermano che nilotinib rappresenta un'efficace arma terapeutica nei pazienti resistenti e intolleranti a imatinib garantendo elevate probabilità di risposta, basso rischio di progressione, elevato profilo di tollerabilità.

Dopo 3 mesi di terapia, infatti, il paziente ottiene la CCyR, mantenuta dopo 6 mesi, e confermata dopo un anno cui si aggiunge, inoltre, la risposta molecolare maggiore (MMoIR).

A dicembre 2009, ovvero dopo 18 mesi di terapia, il paziente mostra CHR, CCyR e MMoIR.

Per quanto concerne la tossicità extraematologica si segnalano soltanto la comparsa durante le prime due settimane di trattamento, di rash cutaneo e di artromialgia di grado lieve peraltro risoltisi in breve tempo. Infine non si sono verificate alterazioni biochimiche di laboratorio e in particolare non si sono registrate variazioni della glicemia tali da comportare un aggiustamento posologico della terapia insulinica già praticata.

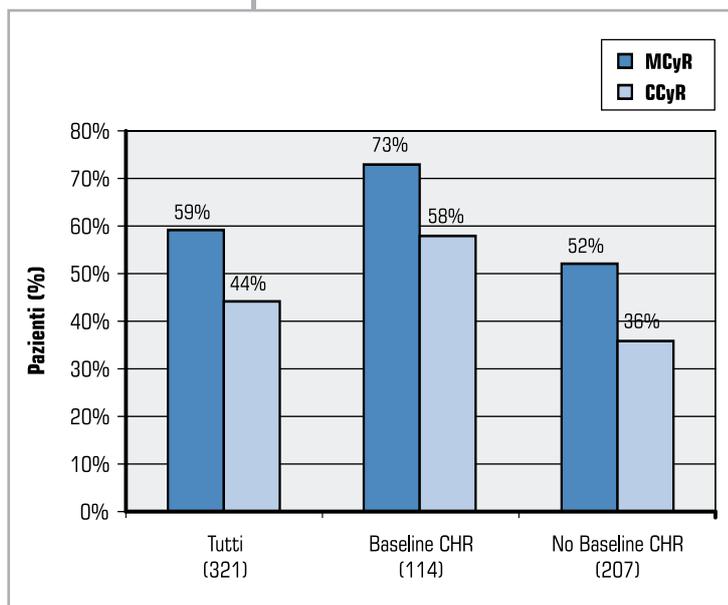


Figura 1
Risultati nello studio registrativo 2101 in pazienti resistenti o intolleranti a imatinib e trattati con nilotinib: risposte citogenetiche in pazienti con e senza CHR al baseline [5]

CCyR = risposta citogenetica completa; CHR = risposta ematologica completa; MCyR = risposta citogenetica maggiore

una rivalutazione di malattia. In particolare, mentre la CHR è stata mantenuta, la risposta citogenetica completa è stata persa, essendo la t(9;22) presente nel 58,8% delle metafasi analizzate (risposta citogenetica minore). Si decide pertanto di passare alla somministrazione dell'inibitore di seconda generazione nilotinib alla dose di 400 mg bid per uso compassionevole, non essendo allora disponibile il farmaco in commercio. Nilotinib è stato specificatamente disegnato per ottenere un miglior legame con la tasca

DISCUSSIONE

Imatinib ha rivoluzionato la terapia della LMC cambiando così la storia naturale della malattia e pertanto oggi rappresenta la terapia di prima linea per la cura di tale patologia.

Nilotinib, inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) di seconda generazione, ha in comune con imatinib il legame alla sola conformazione chiusa di Bcr-Abl, oltre che l'attività anche su altre tirosin-chinasi quali c-Kit e PDGFR. Accanto a queste caratteristiche comuni, imatinib e nilotinib al contempo presentano differenze tali da conferire alla molecola nilotinib una maggiore potenza e selettività d'azione per Bcr-Abl e una minore selettività per PDGFR e c-Kit (in quest'ordine), al contrario di imatinib che invece presenta maggiore affinità per PDGFR, poi per c-Kit e infine per Bcr-Abl (in ordine decrescente) [1,2] (Tabella I).

La scelta dell'impiego di questo TKI di seconda generazione nel nostro caso clinico emerge dalle seguenti considerazioni. L'emorragia intravitreale non è descritta tra gli effetti collaterali in corso di terapia con nilotinib [3] e al contrario è annoverata tra

gli eventi rari in corso di terapia con imatinib [4]. Al riguardo la minore affinità e la minore potenza d'azione di nilotinib verso PDGFR rispetto a imatinib potrebbe essere uno dei fattori chiamati in causa per spiegare tale evento avverso.

La presenza di malattia diabetica già complicata dalla retinopatia nel nostro paziente ci ha indotto anche a valutare anticipatamente il rischio di innalzamento dei valori glicemici. I dati ottenuti dagli studi di fase II riportati anche dalla recente letteratura [3,5,6] classificano l'iperglicemia di grado lieve-moderato, come evento "comune"; tuttavia i dati mostrano, che l'incremento del glucosio ematico è transitorio, clinicamente asintomatico e non comporta in nessun caso la sospensione della terapia. Inoltre l'iperglicemia sia di grado lieve-moderato che di grado severo non è limitata a una popolazione di pazienti con iperglicemia preesistente, come quella dei diabetici, ma si sviluppa a prescindere da una condizione predisponente e pertanto la presenza del diabete non rappresenta un limite all'utilizzo di nilotinib.

Per quanto riguarda la risposta alla terapia è da sottolineare il fatto che il paziente all'inizio del trattamento con nilotinib si trova nella condizione di CHR precedentemente ottenuta e mantenuta con imatinib frontline. La presenza della CHR baseline, così come evidenziato dagli studi di fase II [5], permette l'ottenimento di una risposta citogenetica sia maggiore che completa in una percentuale maggiore di pazienti e in tempi più rapidi rispetto alla condizione di non CHR.

	Tutti i pazienti	CHR al baseline	Assenza di CHR al baseline
MCyR	(n = 190)	(n = 83)	(n = 107)
Tempo mediano di risposta, mesi (range)	2,8 (1-28)	1,4 (1-19)	2,8 (1-28)
CCyR	(n = 141)	(n = 66)	(n = 75)
Tempo mediano di risposta, mesi (range)	3,3 (1-27)	3,2 (1-24)	3,3 (1-27)

I dati mostrano infatti che in un follow-up di 24 mesi, percentuali maggiori di pazienti con CHR al baseline hanno raggiunto la MCyR e la CCyR (73% vs 52% e 58% vs 36%) rispetto ai pazienti che non presentano una CHR baseline (Figura 1; Tabella II).

Inoltre i soggetti con CHR all'inizio della terapia, raggiungono la MCyR più rapidamente rispetto ai pazienti che non presentano una CHR baseline (1,4 mesi vs 2,8 mesi).

I pazienti che nello studio di Kantarjian hanno ottenuto la CCyR con nilotinib, hanno in gran parte (83%) mantenuto tale risposta nei 24 mesi successivi (Figura 2).

In conclusione i risultati ottenuti nel nostro paziente hanno globalmente confermato quanto evidenziato dagli studi di fase II: il paziente, con una CHR al baseline, raggiunge, dopo tre mesi di terapia con nilotinib la CCyR, mantenendola stabile e duratura per tutti i 18 mesi di terapia, e dopo 12 mesi anche la MMolR. Infine gli effetti collaterali rilevati, sono stati di grado lieve e di breve durata e si sono presentati solo all'inizio del trattamento, confermando un buon profilo di tollerabilità del farmaco.

Tabella II

Risultati dello studio registrativo in seconda linea (2101): tempo mediano di risposta citogenetica ripartito sulla base della presenza o assenza di CHR al momento dell'inizio della terapia con nilotinib [5]

CCyR = risposta citogenetica completa;
CHR = risposta ematologica completa;
MCyR = risposta citogenetica maggiore

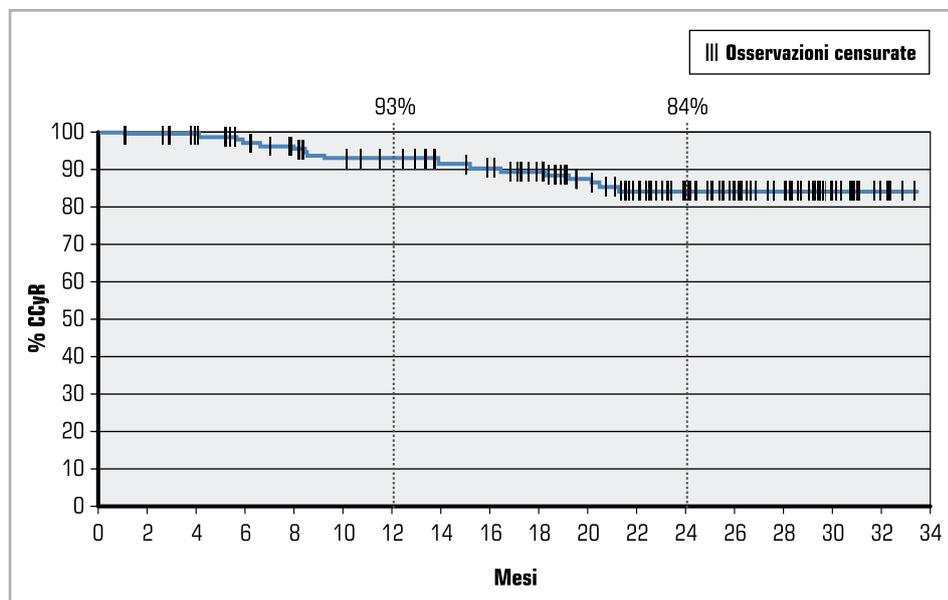


Figura 2

Durata della CCyR (risposta citogenetica completa) nei soggetti con LMC in fase cronica trattati con nilotinib riportata nello studio registrativo in seconda linea [5]

Numero di pazienti = 141
Numero fallimenti = 18

BIBLIOGRAFIA

1. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. A AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006; 94: 1765
2. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129-41
3. RCP Tasigna®
4. RCP Glivec®
5. Kantarjian H, Giles FG, Bhalla KNP, Pinilla K, 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. 14th Congress of the European Hematology Association. Berlin, Germany, June 4-7 2009. Abstract 0627
6. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1698-707