

2012; 6(Suppl 2): 1-24

CMI

Clinical Management Issues

**Nilotinib nella leucemia mieloide cronica:
un approccio globale**

**Efficacia della terapia con nilotinib
impiegato in seconda linea**

**Risposta molecolare completa indotta
precocemente da nilotinib come prima
linea di terapia in un paziente affetto
da leucemia mieloide cronica a rischio
Sokal intermedio**

**Efficacia e tollerabilità di nilotinib in terza
linea in un paziente anziano con LMC**

**Tollerabilità ed efficacia di nilotinib
dopo 10 anni di interferone**



SEEd

Efficacia e tollerabilità di nilotinib in terza linea in un paziente anziano con LMC

Caso clinico

Giovanni Caocci¹, Sandra Atzeni¹, Giorgio La Nasa¹**Abstract**

This case report describes a 74 year old male patient with low Sokal risk chronic myeloid leukemia (CML). Treatment was started four years ago with imatinib, 400 mg/day. The patient achieved complete hematologic response but, after 3 months of treatment, developed grade 3 skin toxicity. Imatinib was stopped and the patient was started on dasatinib, achieving complete cytogenetic and molecular response. Two months later, physical examination revealed bilateral gynecomastia. After 2 years of treatment the patient presented with pleural effusion and the drug dose was reduced but, following relapse of CML, therapy was switched to nilotinib, 800 mg/day. Treatment with nilotinib is currently ongoing and is well tolerated by the patient who is again in complete molecular response, with no signs of pleural effusion.

Considering the growing availability of new and more potent tyrosine kinase inhibitors (TKI) it is important for the clinician to be aware of the possible inhibitory effects of these molecules against other members of the tyrosine kinase family. Safety of TKI in frail and elderly patients with CML is a fundamental goal. The results achieved in our patient show that nilotinib is safe and effective even when used as third line therapy.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia; Nilotinib; Dasatinib; Imatinib; Safety
Efficacy and safety of nilotinib as third-line therapy in an elderly patient with CML
CMI 2012; 6(Suppl 2): 15-18

¹ Ematologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Cagliari. CTMO Ospedale Binaghi, Cagliari

CASO CLINICO

Nell'aprile del 2007, un uomo di 70 anni giungeva alla nostra osservazione per il riscontro occasionale di leucocitosi neutrofila (WBC = 17,7 x 10⁹/l, HGB = 13,5 g/dl, PLT = 230 x 10⁹/l) e lieve splenomegalia. Dopo l'esecuzione di un agoaspirato midollare e la valutazione dello striscio di sangue periferico veniva posta la diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, con basso score di Sokal. La citogenetica classica mostrava la presenza del cromosoma Philadelphia 46,XY,t(9;22)(q34;q11) nell'85% delle metafasi, con analisi molecolare positiva per breakpoint b3a2.

Il paziente veniva sottoposto a terapia con imatinib, 400 mg al giorno. La remissione

Perché descriviamo questo caso

La crescente disponibilità di nuovi e più potenti TKI rende mandatoria per il clinico la consapevolezza dei possibili effetti collaterali di queste molecole secondari, tra l'altro, anche all'azione contro altri membri della famiglia delle tirosin-chinasi. La tollerabilità dei TKI nei pazienti anziani e fragili rappresenta un importante elemento da tenere in considerazione nella scelta dell'approccio terapeutico ottimale alla LMC. Il caso riporta l'efficacia e la buona tollerabilità di nilotinib in terza linea, in un paziente di 74 anni

Corresponding author
Dott. Giovanni Caocci
giovanni.caocci@unica.it



Figura 1. Eritema maculo-papulare pruriginoso diffuso al tronco e in regione inguinale

ematologica completa veniva ottenuta dopo 24 giorni di terapia. Immediatamente prima della rivalutazione midollare pianificata dopo 3 mesi dall'inizio della terapia, il pa-

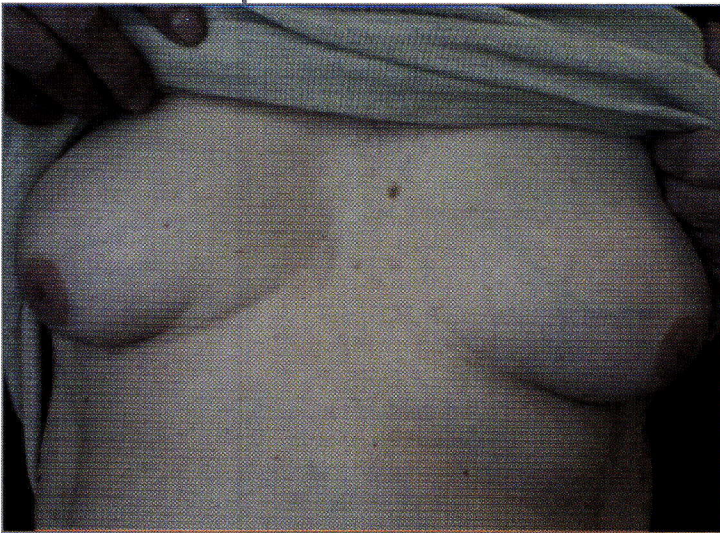


Figura 2. Ginecomastia bilaterale dopo due mesi dall'inizio di dasatinib

ziente sviluppava tossicità cutanea (grado 3 Common Toxicity Criteria - CTC) caratterizzata da eritema generalizzato al torace e all'inguine ed eruzione maculo-papulare associata a prurito severo (Figura 1).

Imatinib veniva sospeso per 3 settimane, ottenendo un discreto miglioramento delle lesioni cutanee. Dopo alcuni giorni dalla reintroduzione di imatinib orale (200 mg al giorno) in combinazione con gli steroidi, il paziente ripresentava una recrudescenza della tossicità cutanea (grado 3 CTC). Imatinib veniva allora definitivamente interrotto

a causa del persistere dell'intolleranza non ematologica.

Nel mese di settembre 2007, l'emocromo evidenziava nuovamente leucocitosi (WBC = $14,8 \times 10^9/l$, HGB = 13,7 g/dl, PLT = $240 \times 10^9/l$) e la rivalutazione citogenetica midollare rilevava l'80% delle metafasi con la traslocazione 46,XY,t(9;22)(q34;q11). Considerando l'intolleranza del paziente a imatinib, veniva iniziata una terapia orale con dasatinib, al dosaggio di 100 mg al giorno. La risposta ematologica completa veniva raggiunta dopo 21 giorni di terapia. Due mesi dopo, l'esame obiettivo evidenziava ginecomastia bilaterale, con ipertrofia di tessuto fibro-ghiandolare di consistenza elastica, concentrico all'area del capezzolo (Figura 2).

Inoltre il paziente lamentava dolore in sede mammaria che si accentuava indossando indumenti stretti (odinomastia). La mammografia evidenziava ipertrofia fibro-ghiandolare bilaterale, soprattutto a carico della mammella sinistra. Veniva valutato uno spettro completo ormonale che evidenziava ridotti livelli di testosterone sierico e di testosterone libero, oltre che elevati valori di 17-idrossi-progesterone (17-OHP).

A questo punto veniva associata una terapia a base di tamoxifene, un modulatore selettivo dei recettori estrogenici, al dosaggio di 20 mg al giorno. Dopo circa un mese di trattamento combinato, si verificava una significativa regressione della ginecomastia e dell'odinomastia. Dopo 4 mesi dall'inizio di dasatinib (gennaio 2008), il paziente veniva nuovamente rivalutato a livello midollare: si evidenziava sia una risposta citogenetica completa (CCyR) sia una risposta molecolare completa (CMR). Nel giugno 2008 veniva sospeso tamoxifene perché il paziente lamentava impotenza coeundi. Nel giugno 2009, il paziente riferiva dispnea per modici sforzi. Veniva quindi eseguito Rx torace che evidenziava versamento pleurico, più accentuato a sinistra (Figura 3).

Si introduceva quindi terapia steroidea e diuretica, ottenendo una lieve riduzione del versamento pleurico, rivalutato dopo 3 mesi, ma con persistenza della sintomatologia polmonare. Considerando il persistere di una CMR veniva quindi ridotto il dosaggio di dasatinib a 50 mg/die, a partire dal settembre 2009.

Nel mese di ottobre 2010 si verificava un nuovo incremento del versamento pleurico, mentre la valutazione midollare evidenziava trascritto BCR/ABL quantitativo = 7,5 copie BCR%ABL e la ricomparsa del cromosoma Philadelphia nel 20% delle metafasi.

Veniva quindi sospesa la terapia con dasatinib e iniziato nilotinib, 800 mg/die. Entro 3 mesi dall'inizio della terapia il paziente conseguiva una CCyR e nuovamente la CMR.

Attualmente, a distanza di oltre un anno e mezzo dall'inizio di nilotinib, il paziente (74 anni) si trova in CMR persistente e presenta un'ottima tollerabilità al farmaco, con risoluzione completa del versamento pleurico.

DISCUSSIONE

Il caso clinico riportato evidenzia come la possibilità di attingere a diversi TKI di prima e seconda generazione consenta un corretto approccio al paziente anziano con LMC anche in caso di sviluppo di intolleranze non ematologiche o di ricaduta. D'altra parte, proprio questa crescente disponibilità di nuovi e più potenti TKI rende mandatoria per il clinico la consapevolezza dei possibili effetti collaterali di queste molecole secondari, tra l'altro, anche all'azione contro altri membri della famiglia delle tirosin-chinasi.

Il paziente descritto ha inizialmente riportato rash cutaneo che è comunemente descritto come effetto collaterale in caso di terapia con imatinib in prima linea [1].

Risulta invece interessante discutere l'eventuale meccanismo patogenetico attraverso il quale sia insorta la ginecomastia, dopo terapia con dasatinib, essendo quest'ultimo un potente inibitore non selettivo di diverse vie tirosin-chinasiche. L'incremento dei valori di 17-OHP potrebbe essere attribuibile ad un accumulo dei precursori steroidei successivo all'interferenza con enzimi chiave della cascata steroidogena, quali la 17,20 Liasa (Cyp 17) o la 17 chetosteroido reductasi [2]. La riduzione dei livelli di testosterone libero sembra essere responsabile della ginecomastia. Dasatinib inoltre è un potente inibitore delle Src chinasi, la cui importanza sembra essere legata alla trasduzione dell'azione del testosterone nelle cellule del Sertoli [3]. Infatti, studi pregressi eseguiti in vitro hanno dimostrato che dasatinib esercita un'azione inibitoria più potente su c-kit e su PDGFR- β , con valori di IC₅₀ di 5 e 28 nM rispettivamente, se paragonati a imatinib con valori di IC₅₀ di 100 e 30 nM, rispettivamente [4]. C-kit, PDGFR- α e sono anche importanti segnali di modulazione nella organogenesi testicolare, nella differenziazione delle cellule di Leydig, nella spermatogenesi e steroidogenesi. Studi recenti hanno evidenziato una chiara relazione tra la deprivazione androgenica e la comparsa

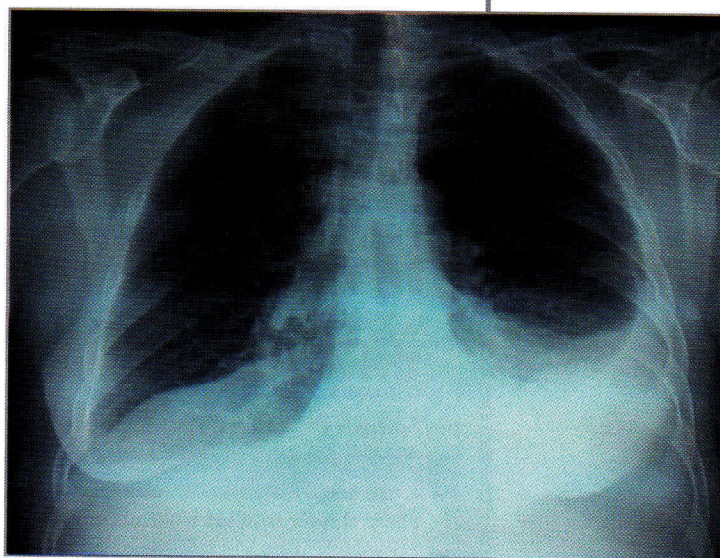


Figura 3. Versamento pleurico più accentuato alla base di sinistra

di sintomi vasomotori, osteoporosi, anemia, ginecomastia, depressione, declino cognitivo e disfunzioni sessuali oltre che endocrinometaboliche, risultando in percentuali più elevate di diabete e di infarto del miocardio [5]. Dunque i pazienti con LMC dovrebbero essere valutati nel loro profilo ormonale e, in caso di anomalie nei valori ematici o sindrome da deprivazione di testosterone, seguiti con particolare attenzione in relazione alla possibile insorgenza di problemi clinici maggiori.

La comparsa di versamento pleurico nel nostro paziente anziano sembra anch'essa legata alla potente azione inibitoria esercitata da dasatinib nei confronti di PDGFR- β , anche se mancano chiare evidenze in proposito e non è stato ancora definitivamente compreso il meccanismo di azione che porta a questo frequente effetto collaterale [6]. La gestione del versamento pleurico prevede la somministrazione di terapia steroidea e diuretica. Nel nostro caso ha tuttavia richiesto anche la riduzione di dosaggio di dasatinib. Questo ha portato nel tempo alla ripresa della LMC, documentata dal notevole incremento logaritmico di BCR/ABL e dalla perdita di RCC, con la ricomparsa delle metafasi Philadelphia positive.

L'introduzione di nilotinib, in terza linea di terapia nel nostro caso, si è rivelata efficace in termini di conseguimento della RMC e ottimamente tollerata dal paziente, che aveva già manifestato diversi effetti collaterali ai precedenti TKI utilizzati. La tollerabilità dei TKI nei pazienti anziani e fragili rappresenta un importante elemento da tenere in considerazione nella scelta dell'approccio terapeutico ottimale alla LMC.

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio J, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemianet. *Blood* 2006; 108: 1809-20; doi: 10.1182/blood-2006-02-005686
2. Gambacorti-Passerini C, Tornaghi L, Cavagnini F, et al. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukemia after imatinib. *Lancet* 2003; 361: 1954-6; doi: 10.1016/S0140-6736(03)13554-4
3. Cheng J, Watkins SC, Walker WH. Testosterone activates mitogen-activated protein kinase via Src kinase and the epidermal growth factor receptor in Sertoli cells. *Endocrinology* 2007; 148: 2066-74; doi: 10.1210/en.2006-1465
4. Walz C, Sattler M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Critic Rev Oncol Hematol* 2006; 57: 145-64; doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.06.007
5. Sprenkle PC, Fish H. Pathologic effects of testosterone deprivation. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 424-30; doi: 10.1097/MOU.0b013e3282f0ebef
6. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 5143-50; doi: 10.1182/blood-2006-11-056028
7. Breccia M, Tiribelli M, Alimena G. Tyrosine kinase inhibitors for elderly chronic myeloid leukemia patients: A systematic review of efficacy and safety data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84: 93-100; doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.01.001