

# Całkowita remisja molekularna po podaniu nilotynibu u chorej na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej z objawami nietolerancji imatynibu po zażyciu acetaminofenu

Nilotinib induced complete molecular response in the patient in chronic phase of chronic myeloid leukemia and imatinib intolerance after acetaminophen intake

Maria Lewandowska, Michał Gniot, Krzysztof Lewandowski

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego,  
 Uniwersytet Medyczny, Poznań

## Streszczenie

*W badaniach II i III fazy, służących określeniu skuteczności imatynibu (IM) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, częstość występowania toksyczności wątrobowej 3. lub 4. stopnia oceniono na nie większą niż 5,1%. Zazwyczaj wystąpienie objawów hepatotoksyczności jest powiązane z obecnością innych objawów nietolerancji IM, takich jak wysypki skórne. Czas od rozpoczęcia terapii IM do wystąpienia objawów hepatotoksyczności leku jest zmienny i według różnych danych może wynosić od 12 dni do 8 miesięcy. W większości przypadków próba ponownego włączenia IM prowadzi do ponownego wystąpienia objawów toksyczności wątrobowej. U części chorych pojawienie się objawów hepatotoksycznych jest związane ze stosowaniem acetaminofenu wcześniej lub obecnie. W ostatnich badaniach potwierdzono, że IM, w odróżnieniu od nilotynibu, w znacznym stopniu hamuje zależną od UDP-glukuronotransferazy glukuronizację acetaminofenu. Prawdopodobnie oba leki konkurują także o wspólne mechanizmy transportu komórkowego i przemian metabolicznych zależnych od cytochromu P450. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki, u której po 9 miesiącach leczenia IM i uzyskaniu całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) oraz mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej, doszło do ciężkiego uszkodzenia wątroby po zażyciu acetaminofenu. Próba ponownego rozpoczęcia terapii IM już w pierwszych dniach leczenia ponownie doprowadziła do wyraźnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Z powodu wystąpienia objawów hepatotoksyczności po IM wdrożono leczenie nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Po miesiącu leczenia ponownie uzyskano CHR, po 3 miesiącach — całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, a po kolejnych 8 miesiącach — całkowitą odpowiedź molekularną. Przedstawiony przypadek potwierdza dobrą tolerancję oraz skuteczność nilotynibu u chorych z objawami toksyczności wątrobowej IM po zażyciu acetaminofenu.*

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, toksyczność wątrobowa, imatynib, nilotynib, acetaminofen

*Hematologia 2011; 2, supl. B: 23–27*

**Adres do korespondencji:** Maria Lewandowska, Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, tel.: 61 854 93 69, e-mail: maria.lewandowska@skpp.edu.pl

## Abstract

*Results of phase 2 and 3 clinical trials evaluating efficacy of imatinib (IM) in patients with chronic myeloid leukemia confirmed that frequency of grade 3 and 4 of liver toxicity does not exceed 5,1%. Usually, liver toxicity is associated with other intolerance symptoms like skin allergy. The time from IM therapy initiation to the occurrence of liver toxicity symptoms differs from 12 days to 18 months. In most of the cases repeated initiation of IM therapy resulted in reoccurrence of liver toxicity symptoms. In some patients liver toxicity symptoms occurrence is associated with acetaminophen administration. Recent results have shown that IM, in contrast to nilotinib, significantly inhibits UDP-glucuronidase dependent glucuronization of acetaminophen. Probably, both drugs also compete with transport mechanisms and P450 cytochrom dependent metabolic pathways. The paper presents treatment outcome of the patient treated with IM in whom therapy resulted in complete hematological response (CHR) and minor cytogenetic response achieved after 9 months of therapy, and liver toxicity symptoms occurrence after acetaminophen administration. Reintroduction of IM resulted in significant increase of aminotransferase activity in the blood after few days of the treatment. Due to persistent IM hepatotoxicity, nilotinib therapy in a dose of twice 400 mg daily was initiated. Therapy allowed us to obtain again CHR after one month, complete cytogenetic response after 3 months of the treatment, and complete molecular response after additional 8 months of the therapy. The presented case confirmed a good nilotinib tolerance and efficacy in patients with previous IM hepatotoxicity symptoms after acetaminophen intake.*

**Key words:** chronic myeloid leukemia, liver toxicity, imatinib, nilotinib, acetaminophen

*Hematologia 2011; 2, supl. B: 23–27*

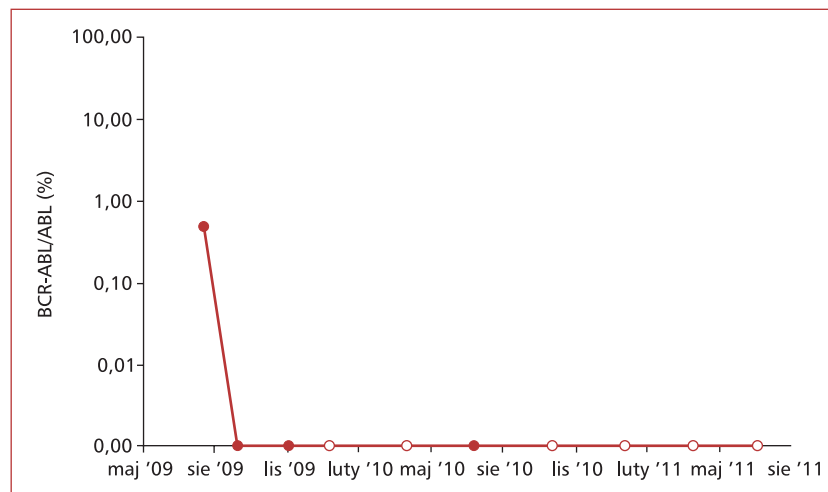
## Wprowadzenie

W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych, dotyczących oceny skuteczności imatinibu (IM) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*), częstość raportowania objawów uszkodzenia wątroby była niska i różniła się nieznacznie w zależności od przyjętych kryteriów toksyczności wątrobowej. W przypadku oceny hepatotoksyczności IM za pomocą pomiaru aktywności aminotransferaz toksyczność 3. stopnia (5–20-krotny wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy krwi) lub 4. stopnia (> 20-krotny wzrost aktywności aminotransferaz) potwierdzono u 1–5,1% chorych. Podobna ocena toksyczności IM, oparta na pomiarze stężenia bilirubiny w surowicy krwi, pozwoliła na rozpoznanie toksyczności 3. stopnia (3–10-krotny wzrost stężenia bilirubiny) lub 4. stopnia (> 10-krotny wzrost stężenia bilirubiny) u 0,4–3,5% chorych. Okazało się jednak, że u większości pacjentów z objawami toksyczności wątrobowej po IM zmniejszenie dawki lub przerwa w stosowaniu leku prowadzi do ustąpienia objawów niepożądanych. Co więcej, jedynie u 0,5% chorych ich wystąpienie zmusza do zaprzestania dalszego podawania IM [1–3].

Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki, u której po 9 miesiącach leczenia IM doszło do klinicznych i laboratoryjnych objawów ciężkiego uszkodzenia wątroby po zażyciu acetaminofenu.

## Opis przypadku

U chorej w wieku 35 lat w styczniu 2002 roku rozpoznano CML w fazie przewlekłej. W latach 2002–2004 była leczona hydroksymocznikiem (HM) w dawkach 1000–1500 mg/dobę. W maju 2005 roku pacjentkę zakwalifikowano do leczenia IM w dawce 400 mg/dobę. W chwili rozpoczęcia leczenia IM stwierdzano powiększenie śledziony (wyczuwalnej tuż pod łukiem żebrowym), a w morfologii krwi — niedokrwistość (stężenie hemoglobiny 8,7 mmol/l) i nieznaczną leukocytozę (liczba leukocytów 11,7 G/L) oraz liczbę płytek krwi [PLT, *platelets*] wynoszącą 383 G/L. W badaniach biochemicznych aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) i asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) były w granicach normy. W badaniu cytogenetycznym potwierdzono obecność nieprawidłowego kariotypu 46,XX, t(9;22)(q34;q11)[17], 46,XX[1], a w badaniu molekularnym — genu fuzyjnego *BCR/ABL1* (p210, b2a2). Po 3 miesiącach



**Rycina 1.** Wyniki oceny odpowiedzi molekularnej w trakcie leczenia nilotynibem; • ujemny wynik ilościowego badania polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR), dodatni wynik *nested*-PCR; ◦ ujemny wynik *nested*- oraz RQ-PCR

**Figure 1.** Results of monitoring of molecular response during nilotinib treatment; • real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) negative, nested-PCR positive; ◦ nested- and RQ-PCR negative

terapii za pomocą IM chora uzyskała całkowitą remisję hematologiczną (CHR, *complete hematological response*), a po 6 miesiącach — mniejszą odpowiedź cytogenetyczną (mCyR, *minor cytogenetic response*); chromosom Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) stwierdzono w 45% metafaz. W lutym 2006 roku u chorej stwierdzono zażółcenie powłok, a w badaniach biochemicznych — wzrost stężenia bilirubiny do 4,57 mg/dl oraz aktywności ALAT do 2119 U/L i AspAT do 964 U/L w surowicy krwi. Wykonane badania (CMV IgM, CMV IgG, EBV IgM, EBV IgG, anty-HAV IgM, anty-HCV, anty-HBc IgM) nie potwierdziły wirusowego podłoża stwierdzanych zmian. Szczegółowa analiza wywiadu chorobowego potwierdziła przyjęcie przez chorą kilku tabletek acetaminofenu z powodu przeziębienia. Zdecydowano o czasowym odstawieniu IM i leczeniu objawowym (dieta, *Hepatil*, *Essentiale forte*).

Ponowna ocena hematologiczna po 3 miesiącach przerwy w stosowaniu IM potwierdziła utratę uprzednio uzyskanych CHR i mCyR (liczba leukocytów — 14,7 G/L, liczba PLT — 764,0 G/L), a także wyraźne obniżenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy krwi — odpowiednio 96 U/L i 50 U/L. Próba ponownego zastosowania IM w dawce 400 mg/dobę doprowadziła już po 2 dniach do wzrostu aktywności ALAT do 283 U/L oraz AspAT do 146 U/L. Z tego powodu odstawiono IM i ponownie wdrożono leczenie HM w dawce 2000 mg/dobę. W listopadzie 2006 roku chorą zakwalifikowano do leczenia nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Po 8 dniach

terapii odnotowano wystąpienie zaczerwienienia twarzy oraz wysypki drobnogrudekowej na skórze klatki piersiowej w stopniu 1. według klasyfikacji CTC (*Common Toxicity Criteria*). Zmiany te ustąpiły po podaniu doustnych leków przeciwhistaminowych (*cetirizine* w dawce 10 mg/d.). Po miesiącu leczenia potwierdzono ponowne uzyskanie CHR, a po 3 miesiącach — całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*). W kontrolnych badaniach biochemicznych surowicy krwi wykazano prawidłową aktywność AspAT i ALAT oraz prawidłowe stężenie bilirubiny we krwi. W przeprowadzonym w sierpniu 2009 roku ilościowym badaniu molekularnym nie wykryto transkryptu *BCR/ABL1*, a we wrześniu 2009 roku, w badaniu jakościowym *nested*-PCR, potwierdzono całkowitą odpowiedź molekularną (CMR, *complete molecular response*). Przebieg odpowiedzi molekularnej w okresie po uzyskaniu CCyR przedstawiono na rycinie 1. Kontrolne badanie cytogenetyczne, wykonane techniką GTG w czerwcu 2010 roku, nie wykazało obecności translokacji t(9;22)(q34;q11). W części metafaz pojawiła się jednak aberracja chromosomowa w klonie Ph: 45,XX,-20[3]/46,XX[21].

## Dyskusja

W badaniach II i III fazy, służących określeniu skuteczności IM u chorych na CML, częstość występowania toksyczności wątrobowej 3. lub 4. stopnia oceniono na nie większą niż 5,1% [4, 5]. Wykazano

także, że wystąpieniu hepatotoksyczności zwykle towarzyszy pojawienie się także innych objawów nietolerancji IM, takich jak wysypki skórne [5].

Występowanie hepatotoksyczności po IM wydaje się niezależne od stosowanej dawki terapeutycznej, gdyż obserwowano ją zarówno u chorych leczonych dawką 400 mg/dobę, jak i 600 mg/dobę. Czas od rozpoczęcia terapii za pomocą IM do wystąpienia objawów toksycznych także jest zmienny. Hepatotoksyczność leku obserwowano zarówno w okresie wczesnym (12 dni), jak i późnym (do 18 miesięcy) od rozpoczęcia terapii [6]. Nietolerancja IM wydaje się trwała. Okazało się, że w większości przypadków próba wznowienia terapii za pomocą IM prowadzi do ponownego wystąpienia objawów hepatotoksyczności [7, 8].

Interesujących informacji dostarczyły badania histopatologiczne tkanki wątrobowej uzyskanej za pomocą biopsji u chorych z objawami toksyczności wątrobowej po IM. Okazało się, że objawom klinicznym i laboratoryjnym związanym z uszkodzeniem wątroby towarzyszą różnorodne zmiany morfologiczne w miąższu wątroby. Zmiany te mogą mieć charakter ogniskowej martwicy z obecnością nacieków limfocytowych [9–11], a także znacznej martwicy obszarów okołowrotnych miąższu z obecnością mieszanego nacieku komórkowego, składającego się z limfocytów, granulocytów i plazmacytów [8]. Należy również nadmienić, że w części przypadków zmiany mogą mieć większe nasilenie — opisano przypadki chorych na CML, u których w trakcie leczenia doszło do masywnej martwicy komórek wątrobowych czy też ostrego zapalenia wątroby z cytolizą [7, 11].

Dane dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia hepatotoksyczności po IM są rozbieżne. Według zaleceń firmy *Novartis* stosowanie leku należy okresowo wstrzymać, jeśli stężenie bilirubiny w surowicy krwi 3-krotnie przekroczy górną wartość przyjętej normy laboratoryjnej lub jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy krwi 5-krotnie ją przekroczy. Leczenie można ponownie rozpocząć, jeżeli stężenie bilirubiny w surowicy krwi obniży się bardziej niż 1,5-krotnie, a transaminaz — do 2,5 razy poniżej normy. Część autorów, niezależnie od wstrzymania podaży leku, zaleca zastosowanie prednizonu lub metylprednizolonu w małych lub średnich dawkach (25–40 mg/d.). Uważa się, że zastosowanie glikokortykosteroidów prowadzi do normalizacji aktywności aminotransferaz w ciągu 2–4 tygodni oraz pozwala na powrót do leczenia IM, przy jednoczesnym zmniejszeniu dawek stosowanych glikokortykosteroidów [12].

U części chorych leczonych IM pojawienie się objawów uszkodzenia wątroby jest związane z po-

przedzającym lub obecnym stosowaniem acetaminofenu. Ostatnio opublikowane dane wydają się potwierdzać niekorzystny wpływ skojarzenia obu leków na częstość występowania objawów uszkodzenia wątroby.

Zaobserwowano, że u części pacjentów wystąpienie objawów toksyczności wątrobowej po IM było poprzedzone leczeniem za pomocą acetaminofenu. Temat ten stał się przedmiotem badania klinicznego sponsorowanego przez firmę *Novartis* (NCT00428909: *Effect of imatinib mesylate and the pharmacokinetics of acetaminophen/paracetamol in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase [CML-CP]*), które zakończono 20 listopada 2009 roku. Jego wyniki wykazały brak różnic w farmakokinetyce acetaminofenu u osób leczonych IM z powodu CML [13]. Zaprzeczeniem tych spostrzeżeń wydają się jednak obserwacje kliniczne potwierdzające istnienie związku przyczynowego między stosowaniem acetaminofenu a wystąpieniem objawów toksyczności wątrobowej IM u pacjentów z CML.

Mechanizm toksyczności wątrobowej acetaminofenu jest dość dobrze poznany. Hepatotoksyczność leku jest wynikiem powstania jego reaktywnego metabolitu, który prowadzi do zubożenia komórkowej puli glutationu. Metabolit cechuje także duża zdolność do wiązania się z białkami, szczególnie zlokalizowanymi w obrębie mitochondrium. Następstwami wymienionych procesów są stres oksydacyjny i lokalna generacja peroksynitratów. Prowadzi to między innymi do uszkodzenia mitochondrialnego DNA oraz zwiększenia przepuszczalności porów mitochondrialnych. Skutkiem wymienionych zmian jest śmierć komórek, a w wyniku uwolnienia czynników związanych z martwicą — aktywacja odpowiedzi zapalnej [14].

W ostatnim czasie podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmu prowadzącego do wystąpienia objawów toksyczności wątrobowej przy łącznym zastosowaniu IM i acetaminofenu. Okazało się, że IM i dazatynib hamują zależną od UDP-glukuronylotransferazy (UGT1A1) glukuronizację acetaminofenu. W przypadku nilotynibu efekt hamujący na zależną od UGT1A1 glukuronizację acetaminofenu był słabo wyrażony [15]. Równie interesujących danych w tym zakresie dostarczyły badania Nassar i wsp. [16] przeprowadzone na modelu mysim, dotyczące oceny toksyczności wątrobowej IM i acetaminofenu. Zaobserwowano, że niezależne podawanie IM w dawce 100 mg/kg doustnie oraz acetaminofenu w dawce 700 mg/kg mc. dootrzewnowo prowadzi do odwracalnego uszkodzenia komórek wątrobowych (zmiany degeneracyjne, stłuszczenie mikropęche-



rzykowate, zastój okołozatokowy, pyknoza jąder komórkowych). Jednak w przypadku jednoczesnego podania obu leków zmiany mają charakter nieodwracalny (cytoliza, karioliza, karioreksis). Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wysunęli hipotezę, że łączne podanie acetaminofenu i IM skutkuje wystąpieniem hepatotoksyczności wskutek współzawodniczenia leków o zależny od cytochromu P450 mechanizm biotransformacji. Nie można jednak wykluczyć, że na nasilenie toksyczności wątrobowej wpływa również podobny mechanizm transportu leków do komórki i z komórki [16].

W przedstawianym przypadku zastosowanie nilotynibu nie doprowadziło do wystąpienia hepatotoksyczności. Według danych z piśmiennictwa zastosowanie nilotynibu u chorych w fazie przewlekłej lub akceleracji CML z objawami nietolerancji IM tylko w nielicznych przypadkach prowadzi do wystąpienia krzyżowej nietolerancji leku. Szczegółowe dane potwierdzają, że tylko u 7% chorych w fazie przewlekłej CML obserwuje się objawy toksyczności niehematologicznej nilotynibu. Co więcej, wystąpienie objawów toksyczności niehematologicznej po IM nie wiąże się z potrzebą ewentualnego zmniejszenia dawek nilotynibu, przerwy w jego podawaniu lub jego odstawienia [17]. Przy ocenie toksyczności wątrobowej nilotynibu należy jednak pamiętać, że u części chorych obserwuje się wzrost stężenia bilirubiny pośredniej we krwi w trakcie stosowania tego leku. Objaw ten występuje głównie u chorych na CML ze współwystępującym zespołem Gilberta. Hiperbilirubinemia w tych przypadkach jest wynikiem kompetycji nilotynibu i bilirubiny niezwiązanej o UGT1A1 [15].

Przedstawione dane wydają się potwierdzać, że zastosowanie nilotynibu u chorych z objawami toksyczności wątrobowej po zastosowaniu IM jest w pełni uzasadnione. Dobrą tolerancję nilotynibu w tej grupie pacjentów potwierdzają także obserwacje własne poczynione u przedstawianej chorej, ponieważ w trakcie leczenia nilotynibem nie obserwowano hepatotoksyczności leku, a jedynym objawem niepożądanym było pojawienie się wysypki skórnej w pierwszych dniach terapii. Nie bez znaczenia dla dalszego przebiegu choroby w przedstawionym przypadku jest także fakt szybkiego uzyskania CCyR oraz CMR, co w świetle aktualnych danych wydaje się mieć duże znaczenie prognostyczne. Potwierdzeniem korzyści ze stosowania nilotynibu u osób z objawami toksyczności wątrobowej po IM są także dane dotyczące niskiego ryzyka uszkodzenia wątroby po zażyciu leków zawierających acetaminofen.

## Piśmiennictwo

1. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R. i wsp. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 935–942.
2. Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. i wsp. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928–1937.
3. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
4. Cohen M.H., Williams G., Johnson J.R. i wsp. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 935–942.
5. Kong J.H., Yoo S.H., Lee K.E. i wsp. Early imatinib mesylate-induced hepatotoxicity in chronic myelogenous leukaemia. *Acta Haematol.* 2007; 118: 205–208.
6. Cross T.J., Bagot C., Portmann B., Wendon J., Gillett D. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 189–192.
7. James C., Trouette H., Marit G., Cony-Makhoul P., Mahon F.X. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment. *Leukemia* 2003; 17: 978–979.
8. Pariente A., Etchary F., Cales V., Laborde Y., Ferrari S., Biour M. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis in a patient treated for gastrointestinal stromal tumour. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 785–787.
9. Ayoub W.S., Geller S.A., Tran T., Martin P., Vierling J.M., Poordad F.F. Imatinib (Gleevec)-induced hepatotoxicity. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39: 75–77.
10. Ohyashiki K., Kuriyama Y., Nakajima A. i wsp. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia* 2002; 16: 2160–2161.
11. Kikuchi S., Muroi K., Takahashi S. i wsp. Severe hepatitis and complete molecular response caused by imatinib mesylate: possible association of its serum concentration with clinical outcomes. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2349–2351.
12. Ferrero D., Pogliani E.M., Rege-Cambrin G. i wsp. Complete reversion of imatinib-induced hepatotoxicity in chronic myeloid leukemia patients by low-intermediate dose corticosteroid. *Blood* 2005; 106: abstrakt 4856.
13. Kim D.W., Tan E.Y., Jin Y. i wsp. Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71: 199–206.
14. Jaeschke H., McGill M.R., Williams C.D., Ramachandran A. Current issues with acetaminophen hepatotoxicity — a clinically relevant model to test the efficacy of natural products. *Life Sci.* 2011; 88: 737–45.
15. Liu Y., Ramirez J., Ratain M.J. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71: 917–920.
16. Nassar I., Pasupati T., Judson J.P., Segarra I. Histopathological study of the hepatic and renal toxicity associated with the co-administration of imatinib and acetaminophen in a preclinical mouse model. *Malays J. Pathol.* 2010; 32: 1–11.
17. Cortes J.E., Hochhaus A., le Coutre P.H. i wsp. Minimal cross-tolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood* 2011; 117: 5600–5606.