

HEPATOLOGIA

Terapie onkologiczne w kontekście polekowego uszkodzenia wątroby

Monika Stelmach

Do grupy leków szczególnie toksycznych dla wątroby należą chemioterapeutyki. O tym, jak uniknąć działań niepożądanych, a jednocześnie przeprowadzić leczenie onkologiczne, mówi dr n. med. Anna Drobińska z Oddziału Medycyny Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.



Fot. Archiwum autora

Uszkodzenie wątroby może powodować ponad 800 leków, toksyn lub innych czynników niezakaźnych. Leki stosowane w leczeniu onkologicznym należą do preparatów o najwyższej potencjalnej toksyczności dla układu metabolicznego, szczególnie wątroby, w mniejszym stopniu nerek.

Ryzyko działań niepożądanych wynika z decydującej roli wątroby w metabolizmie leków. Objawy kliniczne toksycznego uszkodzenia wątroby, niezależnie od typu reakcji na leki lub toksyny, są zróżnicowane, a ich skala obejmuje zarówno dyskretne nieprawidłowości biochemiczne, jak i zagrażającą życiu chorego ostrą niewydolność. Dlatego w kwalifikacji do leczenia onkologicznego wykonywanie prób wątrobowych jest obowiązkowe niezależnie od rodzaju nowotworu oraz podawanego leku i jego profilu bezpieczeństwa.

Kwalifikacja do leczenia onkologicznego

Większość chemioterapeutyków pacjenci otrzymują w programach lekowych, które ściśle określają warunki kwalifikacji do leczenia, w tym również rodzaj wymaganych badań laboratoryjnych. W ramach przygotowania pacjenta pod kątem oceny hepatologicznej najczęściej wykonuje się próby wątrobowe, czyli oznaczenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aminotransferazy asparaginowej (AST). Kompletny obraz ewentualnego uszkodzenia mięszu wątroby i dróg żółciowych daje pełen profil enzymatyczno-biochemiczny, który obejmuje oznaczenie aktywności ALT, AST, fosfatazy alkalicznej (FALK) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz stężenia bilirubiny. W wielu przypadkach,

szczególnie jeśli w wywiadzie u pacjenta występowały choroby wątroby albo zmiany ogniskowe, zaleca się wykonanie USG jamy brzusznej. Wymienione badania dają podstawy do wstępnej oceny hepatologicznej pacjenta kwalifikowanego do leczenia onkologicznego.

Przeciwwskazania do terapii

Programy lekowe wymagają szczególnej ostrożności z kilku powodów. Część z nich dotyczy leków, których proces rejestracji już się zakończył, ale część stanowi pewien etap badań klinicznych. Do tego typu programów lekowych zazwyczaj są kwalifikowani pacjenci, u których wyczerpano inne możliwości leczenia, a udział w programie lekowym jest terapią ostatniego rzutu.

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych, które uniemożliwiają prowadzenie chemioterapii, w wielu programach lekowych są ściśle określone. Warunki włączenia pacjenta do leczenia zależą od wyników badań, szczególnie stężenia bilirubiny. Niektóre programy dopuszczają niewielkie odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych. W takiej sytuacji pacjenci onkologiczni pozostają pod opieką hepatologa. Nie ma jednak wartości uniwersalnych dla wszystkich onkoterapii. Kryteria określające warunki uczestnictwa w terapii są zróżnicowane dla poszczególnych preparatów. Na przykład coraz częściej rozpoznawana w naszej populacji niealkoholowa tłuszczowa choroba wątroby nie musi stanowić przeciwwskazania do chemioterapii. Jeśli stężenie bilirubiny u chorego nie przekracza 1,5 raza górnej granicy normy, warunki większości programów lekowych pozwolą na włączenie go do terapii. Jednak

”

Rozpoznanie choroby wątroby nie jest jednoznaczne z wykluczeniem pacjenta z leczenia onkologicznego. Jako kryterium diagnostyczne często bierze się pod uwagę stopień uszkodzenia wątroby, a nie sam czynnik etiologiczny

ta sama choroba ze stężeniem bilirubiny powyżej dwukrotności górnej granicy normy może wykluczyć pacjenta z leczenia.

Rozpoznanie choroby wątroby nie jest więc jednoznaczne z wykluczeniem pacjenta z leczenia onkologicznego. Jako kryterium diagnostyczne często bierze się pod uwagę stopień uszkodzenia wątroby, a nie sam czynnik etiologiczny. Na przykład choroby autoimmunologiczne czy metaboliczne wątroby, jeśli są skutecznie leczone, a wartości parametrów wątrobowych są bliskie normy, nie stanowią przeciwwskazania do chemioterapii. W takich przypadkach zalecana jest stała kontrola hepatologiczna. Do schorzeń, które najczęściej wykluczają leczenie zmian onkologicznych innych narządów, należy nowotwór złośliwy wątroby. Przewlekłe, aktywne zakażenia wirusami hepatotropowymi, czyli zapalenie wątroby typu B lub C, również może być przeciwwskazaniem do chemioterapii, która w takiej sytuacji zostaje w miarę możliwości odroczone do czasu zakończenia terapii przeciwwirusowej.

Wiele wątpliwości terapeutycznych budzi sytuacja, kiedy nowotwór wątroby lub dróg żółciowych jest przyczyną wzrostu parametrów wątrobowych, a jednocześnie wskazaniem do leczenia chemioterapeutyicznego. Chemioterapia mogłaby przedłużyć życie chorego, ale nie może być włączona ze względu na duży wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub stężenia bilirubiny. Dochodzi wówczas do błędnego koła terapii.

Kiedy stan wątroby się pogarsza

Nie ma jednoznacznych zaleceń co do postępowania w trakcie terapii onkologicznej

przy wzroście aktywności enzymów wątrobowych w odpowiedzi na leki. W każdym przypadku należy indywidualnie rozważyć kontynuację lub przerwanie leczenia. Zazwyczaj przyjmuje się, że jeśli nie zostanie przekroczona wartość zalecana przez program lekowy, a lek jest podawany ze wskazań życiowych, wówczas terapia jest kontynuowana.

W większości przypadków zakłada się, że podawanie leku ratującego życie jest na tyle ważne, że należy kontynuować terapię i monitorować wyniki prób wątrobowych do górnej granicy usankcjonowanych wartości, np. określonych w danym programie lekowym. Jeśli program lekowy nie uwzględnia wartości granicznych dla aktywności enzymów wątrobowych, a jedynie dla stężenia bilirubiny, wówczas decyzja o kontynuacji chemioterapii mimo nieprawidłowych wyników jest indywidualna, podejmowana przez onkologa i hepatologa. Najczęściej jednak, jeśli wzrost aktywności enzymów wątrobowych nie jest gwałtowny i nie towarzyszą mu cechy niewydolności wątroby, terapia ratująca lub przedłużająca życie jest kontynuowana. Jeśli istnieje możliwość konwersji na inny schemat chemioterapeutyczny, należy taką decyzję rozważyć.

Polekowe uszkodzenia wątroby w leczeniu onkologicznym

W terapii onkologicznej często dochodzi do akceptowalnego, również w kontekście zaleceń programów lekowych, wzrostu parametrów wątrobowych. Uszkodzenia polekowe w terapii onkologicznej są powszechne i wymagają ścisłego monitorowania. Inne narządy, takie jak nerki czy płuca, w mniejszym stopniu są zagrożone powikłaniami polekowymi. Metabolizm wątrobowy leków jest tu kluczowy.

Większość uszkodzeń polekowych jest odwracalna. Po odstawieniu leku aktywności enzymów wątrobowych z czasem się normalizują. Ten proces następuje szybciej w przypadku wzrostu aktywności transaminaz, czyli uszkodzenia mięszowego. Dłużej (nawet do kilku miesięcy) mogą się normalizować wartości aktywności enzymów cholestatycznych. Do regeneracji wątroby po odstawieniu leków dochodzi samoistnie. Uszkodzenia polekowe nie wymagają najczęściej specjalistycznej terapii, jeśli nie doszło do ostrej niewydolności wątroby czy jej włóknienia.

Stosowanie preparatów dostępnych bez recepty i suplementów diety mających regenerować wątrobę nieprzebadanych klinicznie lub o nieudokumentowanej skuteczności nie powinno mieć miejsca w praktyce lekarskiej. ■