

Wstęp: Hepatotoksyczność to uszkodzenie wątroby związane z upośledzoną funkcją tego narządu, spowodowane ekspozycją na lek lub inny czynnik nieinfekcyjny. Jest to jedno z najczęstszych bezpośrednich powikłań chemioterapii. Cytostatyki najczęściej powodujące objawy niepożądane ze strony wątroby to metotreksat, merkaptopuryna, cytarabina, 5-fluorouracyl, L-asparaginaza, cyklofosfamid, busulfan, dakarbazyna, mitomycyna, tioguanina, mitramycyna, etopozyd, pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna), cisplatyna, rzadziej natomiast aktynomycyna, adriamycyna, winkrystyna i winblastyna.

Cel pracy: Ocena stopnia hepatotoksyczności u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w grupie 237 pacjentów z chorobą nowotworową. Analizie poddano wyniki badań stężenia bilirubiny całkowitej, aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginowej. Do oceny stopnia uszkodzenia wątroby stosowano skalę CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0*).

Wyniki: Biochemiczne wykładniki hepatotoksyczności chemioterapii stwierdzono u 59,4% dzieci z chorobami nowotworowymi, przy czym u 24,9% była to toksyczność III/IV stopnia, uniemożliwiająca planową kontynuację terapii przeciwnowotworowej. Toksyczność wątrobową III/IV stopnia występowała najczęściej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej i niezłośliwych chłoniaków złośliwych. U pacjentów z chorobą Hodgkina, histiocytozą z komórek Langerhansa i przewlekłą białaczką szpikową hepatotoksyczność nie stanowiła istotnego problemu klinicznego.

Wnioski: Hepatotoksyczność to częsty objaw niepożądany chemioterapii u dzieci, a podwyższona aktywność transaminazy alaninowej jest jej głównym wykładnikiem biochemicznym.

Słowa kluczowe: hepatotoksyczność, dzieci, chemioterapia, AlAT, AspAT, bilirubina, ostra białaczka limfoblastyczna

Hepatotoksyczność w przebiegu chemioterapii przeciwnowotworowej

Hepatotoxicity during anti-cancer chemotherapy

Magdalena Piątkowska¹, Monika Pogorzała², Robert Dębski², Jan Styczyński²

¹Studenckie Towarzystwo Naukowe, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp

Chemioterapia jest podstawową metodą terapii przeciwnowotworowej, powoduje jednak liczne powikłania i uszkodzenia narządów związane z działaniem cytostatyków. W ostatnich latach, wraz z intensyfikacją chemioterapii, obserwuje się wzrost częstości występowania toksyczności narządowych. Jedną z nich jest hepatotoksyczność. Nieprawidłowa funkcja wątroby u pacjentów poddanych chemioterapii może wynikać z wielu przyczyn i może być ograniczeniem w realizacji programu terapii. Wątroba pełni w organizmie liczne funkcje – metaboliczną, detoksykacyjną, magazynującą i eliminacyjną (neutralizacja większości leków). Etiologia uszkodzenia wątroby podczas chemioterapii jest zróżnicowana i wiąże się m.in. z niepożądanym działaniem cytostatyków, zakażeniem wirusowym, zapaleniem wątroby w przebiegu posocznicy, naciekami nowotworowymi czy współistniejącą pierwotną chorobą wątroby [1]. Inne czynniki wpływające na funkcję wątroby to reakcja na antybiotyki, leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne i inne, a także na choroby współistniejące, immunosupresję, deficyty żywieniowe czy całkowite żywienie pozajelitowe [2]. Hepatotoksyczność to uszkodzenie wątroby związane z upośledzoną funkcją tego narządu, spowodowane ekspozycją na lek lub inny czynnik nieinfekcyjny [3]. Cytostatyki najczęściej powodujące objawy niepożądane ze strony wątroby to metotreksat, merkaptopuryna, cytarabina, 5-fluorouracyl, L-asparaginaza, cyklofosfamid, busulfan, dakarbazyna, mitomycyna, tioguanina, mitramycyna, etopozyd, pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna), cisplatyna, rzadziej natomiast aktynomycyna, adriamycyna, winkrystyna i winblastyna [4–8].

Celem niniejszej pracy jest ocena stopnia hepatotoksyczności u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej, przeprowadzona na podstawie analizy aktywności AlAT i AspAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie 237 pacjentów z chorobą nowotworową, których poddano łącznie 3085 hospitalizacjom w okresie kolejnych 36 mies. Charakterystykę pacjentów włączonych do badań przedstawiono w tab. 1. Do analizy nie włączono pacjentów poddanych terapii wysokodawkowej. Przeanalizowano wyniki badań stężenia bilirubiny całkowitej, aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT; ang. *glutamyl pyruvic transaminase* – GPT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT; ang. *glutamyl oxaloacetic transaminase* – GOT) na aparacie ARCHITECT® c8000 System. Aktywność AlAT oznaczono podczas 2966 hospitalizacji, aktywność AspAT podczas 1142 hospitalizacji, natomiast stężenie bilirubiny podczas 2149 hospitalizacji.

W przeprowadzonej analizie wyznaczono częstość poszczególnych stopni hepatotoksyczności dla każdego z wybranych kryteriów (bilirubina cał-

Background: Hepatotoxicity is defined as injury to the liver that is associated with impaired liver function caused by exposure to a drug or another noninfectious agent. It is one of the most frequent direct side effects of chemotherapy. Cytotoxic drugs which cause hepatotoxicity are: methotrexate, mercaptopurine, cytarabine, 5-fluorouracil, L-asparaginase, cyclophosphamide, busulfan, dacarbazine, mitomycin, thioguanine, mitramycin, etoposide, nitrosourea derivatives (carmustine, lomustine), cisplatin; while actinomycin, doxorubicin, vincristine and vinblastine cause liver injury less often.

Objective: Analysis of grade of hepatotoxicity in children treated for neoplastic diseases.

Material and methods: The study group consisted of 237 patients with cancer. Concentration of total serum bilirubin, activity of glutamyl pyruvic transaminase (GPT, ALAT) and glutamyl oxaloacetic transaminase (GOT, AspAT) was analyzed. Common toxicity criteria for adverse events CTCAE v3.0 was used for grading the hepatotoxicity.

Results: Biochemical symptoms of hepatotoxicity were observed in 59.4% of children with cancer, including 24.9% of patients with grade III/IV of toxicity, which prevented continuation of chemotherapy. Hepatotoxicity of grade III/IV was most often observed in children treated for acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma, while it was not observed in patients with Hodgkin's disease, Langerhans cell histiocytosis or chronic myeloid leukaemia.

Conclusions: Hepatotoxicity is a frequent adverse event of chemotherapy in children. Increased activity of glutamyl pyruvic transaminase (GPT, ALAT) is the main biochemical feature of direct liver injury.

Key words: hepatotoxicity, children, chemotherapy, GOT, GPT, bilirubin, acute lymphoblastic leukaemia.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów wg rozpoznania
Table 1. Patient characteristics according to diagnosis

Rozpoznanie	Liczba pacjentów
białaczki ostre	94
guzy lite	88
choroba Hodgkina	24
chłoniaki nieziarnicze	17
histiocytozy	7
przewlekła białaczka szpikowa	7

kowita, AspAT, ALAT). Każdemu z pacjentów z chorobą nowotworową przyporządkowano ponadto najwyższy stopień hepatotoksyczności, jaki u niego wystąpił, oraz wyznaczono częstość poszczególnych stopni hepatotoksyczności.

Do oceny stopnia uszkodzenia wątroby zastosowano skalę CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0, <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>). Analizowanymi parametrami metabolicznymi były aktywność ALAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej (tab. 2.).

Wyniki i omówienie

Nieprawidłowe wyniki analizowanych badań biochemicznych stwierdzono u 59,4% pacjentów, przy czym zawsze były one związane z nieprawidłową aktywnością ALAT. Nieprawidłowości odnoszące się do aktywności AspAT i stężenia bilirubiny całkowitej zawsze natomiast współistniały z podwyższoną aktywnością ALAT. Wyniki te dowodzą, że ALAT jest parametrem wykazującym większą czułość hepatotoksyczności niż AspAT i bilirubina, a tym samym lepszym markerem niż pozostałe parametry. W większości stosowanych protokołów, poza parametrami hematologicznymi, aktywność ALAT jest najczęściej wymaganym kryterium warunkującym kontynuację chemioterapii. Z klinicznego punktu widzenia istotny problem stanowi hepatotoksyczność co najmniej III stopnia, gdyż najczęściej wiąże się z przeciwwskazaniami do kontynuowania chemioterapii. Toksyczność wątrobowa III lub IV stopnia wystąpiła u 24,9% wszystkich analizowanych dzieci (tab. 3.).

Biochemiczne parametry toksyczności wątrobowej cytostatyków wykazywały jednak znaczne zróżnicowanie w zależności od rodzaju choroby zasadniczej, a tym samym od charakteru stosowanej chemioterapii. Hepatotoksyczność III/IV stopnia występowała najczęściej u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Dotyczyło to 49,4% dzieci z tą chorobą (tab. 4.). Wysoki odsetek hepatotoksyczności, wynoszący 35,3%, obserwowano wśród pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami złośliwymi (tab. 5.). Podobne odsetki toksyczności wątrobowej u pacjentów z tymi dwiema chorobami wynikają z podobieństwa stosowanych programów chemioterapii tych jednostek. Porównywalność protokołów terapeutycznych dla ostrych białaczek limfoblastycznych i nieziarniczych chłoniaków złośliwych wiąże się ze stosowanymi lekami, podobnymi blokami chemioterapii, porównywalną długością stosowanej chemioterapii oraz leczeniem podtrzymującym. Podobieństwo protokołów chemioterapii w tych chorobach wynika z podobieństwa biologii dziecięcych ostrych białaczek limfoblastycznych i nieziarniczych chłoniaków złośliwych. Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że te dwie choroby stanowią ok. 40% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego, problem hepatotoksyczności chemioterapii u dzieci należy określić jako istotny.

Wśród pacjentów z guzami litymi odsetek hepatotoksyczności III/IV stopnia wyniósł 11,3% (tab. 6.), natomiast nie stwierdzono takich toksyczności wątrobowych u pacjentów leczonych z powodu choroby Hodgkina, histiocytozy i przewlekłej białaczki szpikowej.

Tabela 2. Badane parametry w skali toksyczności CTCAE v3.0**Table 2.** Common toxicity criteria on CTCAE v3.0 scale

Parametr	0.	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
AlAT	norma	>ULN–2,5×ULN	>2,5×ULN–5×ULN	>5×ULN–20×ULN	>20×ULN
AspAT	norma	>ULN–2,5×ULN	>2,5×ULN–5×ULN	>5×ULN–20×ULN	>20×ULN
bilirubina całkowita	norma	>ULN–1,5×ULN	>1,5×ULN–3×ULN	>3×ULN–10×ULN	>10×ULN

ULN – górna granica normy (ang. upper limit of normal value)

Tabela 3. Hepatotoksyczność wśród wszystkich pacjentów**Table 3.** Hepatotoxicity in all patients

Maksymalny stopień toksyczności	0	I	II	III	IV	Razem
AlAT	97 (40,9%)	56 (23,6%)	25 (10,6%)	51 (21,5%)	8 (3,4%)	237
AspAT	129 (57,3%)	58 (25,8%)	19 (8,4%)	15 (6,7%)	4 (1,8%)	225
bilirubina	155 (68,0%)	32 (14,0%)	19 (8,3%)	21 (9,2%)	1 (0,4%)	228

Tabela 4. Hepatotoksyczność wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną**Table 4.** Hepatotoxicity in patients with acute lymphoblastic leukaemia

Maksymalny stopień toksyczności	0	I	II	III	IV	Razem
AlAT	21 (26,6%)	11 (13,9%)	8 (10,1%)	35 (44,3%)	4 (5,1%)	79
AspAT	31 (40,2%)	21 (27,3%)	13 (16,9%)	11 (14,3%)	1 (1,3%)	77
bilirubina	42 (54,6%)	17 (22,1%)	8 (10,3%)	9 (11,7%)	1 (1,3%)	77

Tabela 5. Hepatotoksyczność wśród pacjentów z nieziarniczymi chłoniakami złośliwymi**Table 5.** Hepatotoxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma

Maksymalny stopień toksyczności	0	I	II	III	IV	Razem
AlAT	4 (23,5%)	5 (29,4%)	2 (11,8%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)	17
AspAT	5 (33,3%)	6 (40%)	3 (20%)	0 (0%)	1 (6,7%)	15
bilirubina	10 (58,8%)	1 (5,8%)	5 (29,4%)	1 (5,8%)	0 (0%)	17

Tabela 6. Hepatotoksyczność wśród pacjentów z guzami litymi**Table 6.** Hepatotoxicity in patients with solid tumours

Maksymalny stopień toksyczności	0	I	II	III	IV	Razem
AlAT	48 (54,6%)	21 (23,9%)	9 (10,2%)	7 (7,9%)	3 (3,4%)	88
AspAT	50 (62,5%)	23 (28,8%)	1 (1,2%)	4 (5,0%)	2 (2,5%)	80
bilirubina	69 (85,2%)	6 (7,4%)	2 (2,5%)	4 (4,9%)	0 (0%)	81

Rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby ustala się na podstawie kryteriów *International Consensus Criteria* [9, 10]:

- za hepatotoksyczną reakcję związaną z podanym lekiem przyjmuje się wystąpienie objawów między 5. a 90. dniem od podania leku lub rozwój uszkodzenia cholestatycznego do 30. dnia,
- obniżanie wartości aktywności transaminaz po odstawieniu leku o 50% w ciągu 8 dni; w niektórych przypadkach uszkodzenia hepatocytów podwyższona aktywność transaminaz ulega zmniejszeniu o 50% w ciągu 30 dni, a w uszkodzeniu cholestatycznym nawet w ciągu 180 dni od odstawienia leku,
- wykluczenie innych przyczyn poprzez szczegółowy wywiad, dodatkowe badania laboratoryjne i serologiczne oraz biopsję wątroby,

- wystąpienie objawów uszkodzenia po ponownym podaniu leku; reakcja jest rozpoznana jako związana z lekiem, jeśli zostały spełnione trzy pierwsze kryteria lub dwa pierwsze i czwarte.

Większość polekowych uszkodzeń wątroby cechuje się ostrym przebiegiem, z szybkim ustępowaniem objawów po odstawieniu leków. Rzadziej obserwowany jest przebieg nadostry z niewydolnością wątroby lub przebieg przewlekły z progresją zmian histopatologicznych prowadzących do marskości. Na podstawie stopnia podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz ich wzajemnego stosunku polekowe uszkodzenia wątroby można podzielić na 3 grupy:

- uszkodzenie hepatocytów – wartość aktywności AlAT jest podwyższona co najmniej 2-krotnie, a stosunek aktywności AlAT do fosfatazy alkalicznej większy od 5,

- uszkodzenie cholestatyczne – aktywność fosfatazy alikalicznej jest podwyższona co najmniej 2-krotnie, a stosunek aktywności ALAT do ALP jest mniejszy od 2,
- uszkodzenie mieszane – aktywność ALAT oraz ALP jest podwyższona co najmniej 2-krotnie, stosunek aktywności ALAT do ALP mieści się w granicach 2–5.

W większości przypadków nie ma skutecznego leczenia uszkodzenia wątroby spowodowanego lekami poza zaprzestaniem stosowania leku i postępowaniem objawowym [3]. Istnieją doniesienia, iż uszkodzenie wątroby spowodowane doksorubicyną może być niwelowane witaminą E i kwasem kofeinowym [11], a także doniesienia o skuteczności kwasu ursodezoksycholowego w prewencji toksyczności spowodowanej metotreksatem [12]. U chorych z niewydolnością wątroby stosowanie cytostatyków o właściwościach hepatotoksycznych lub metabolizowanych przez wątrobę wymaga zmniejszenia dawki lub zrezygnowania z danych leków.

Wnioski

1. Biochemiczne wykładniki hepatotoksyczności chemioterapii stwierdzono u 59,4% dzieci z chorobami nowotworowymi, jednocześnie u 24,9% była to toksyczność III/IV stopnia, uniemożliwiająca planową kontynuację terapii przeciwnowotworowej.
2. Toksyczność wątrobową III/IV stopnia występowała najczęściej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej i niezrębnych chłoniaków złośliwych.
3. U pacjentów z chorobą Hodgkina, histiocytozą z komórek Langerhansa i przewlekłą białaczką szpikową hepatotoksyczność nie stanowiła istotnego problemu klinicznego.

Piśmiennictwo

1. Armitage JO, Burns CP, Kent TH. Liver disease complicating the management of acute leukemia during remission. *Cancer* 1978; 41: 737-42.
2. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6: 162-76.
3. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-9.
4. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 2 ed. Churchill Livingstone, New York 1995; 577-661.
5. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2293-301.
6. Essell JH, Thompson JM, Harman GS, Halvorson RD, Snyder MJ, Johnson RA, Rubinsak JR. Marked increase in veno-occlusive disease of the liver associated with methotrexate use for graft-versus-host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. *Blood* 1992; 79: 2784-8.
7. Zander AR, Berger C, Kröger N, et al. High dose chemotherapy with busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2671-5.
8. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 273-5.
9. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
10. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862-72.

11. Gokcimen A, Cim A, Tola HT, Bayram D, Kocak A, Ozgüner F, Ayata A. Protective effect of N-acetylcysteine, caffeic acid and vitamin E on doxorubicin hepatotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 519-25.
12. Uraz S, Tahan V, Aygun C, et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1071-7.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Jan Styczyński**
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Skłodowskiej-Curie 9
85-094 Bydgoszcz
tel. +48 52 585 48 60
faks +48 52 585 48 67
e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl