KEMOTERAPÖTİK AJANLAR ve HEPATOTOKSİSİTE

Dr. Ömer ŞENTÜRK
Kocaeli Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

Kemoterapötik Ajanlara Bağlı Hepatotoksisitede Klinik Sorun:

- Hepatotoksisitenin klinik spektrumu nedir ?
- Karaciğer hastalıklarında riskli olan ilaçlar
- Tedavi süresince karşılaşılan karaciğer fonksiyon bozukluklarında izlenecek yöntem

Tedavi Öncesi İnceleme (1)

- Önceden mevcut olan karaciğer hastalığının saptanması
- Karaciğer hastalığının niteliği ve ağırlığına göre kemoterapinin modifikasyonu
- Tedavi sırasında ortaya çıkabilecek karaciğer fonksiyon bozukluklarının tanısına yaklaşım

Tedavi Öncesi İnceleme (2)

- ALT, AST, GGT, Bilirubin, Alkali fosfaztaz
- Albumin, Globulin düzeyleri, PT zamanı
- HBsAg, Anti HBs, Anti HCV
- Ultrasonografi

Kanserli Hastalarda Karaciğer Anormalliklerinin Nedenleri

- Tümörün etkisi
- Önceden mevcut olan karaciğer hastalıkları
- İnfeksiyonlar, şok, sepsis
- Posttransfüzyon hepatiti
- Diğer hepatotoksik ilaçlar
- ***Kemoterapötik ilaçlar***

Hepatotoksistenin Klinik Spektrumu

Geçici transaminaz yüksekliği

Hepatoselüler hasar

Kronik hastalık ***Kolestatik lezyon***

Spesifik lezyonlar ***Fibrozis***

Fulminant hepatit

- **Hepatik toksisite spektrumu insidental transaminaz yüksekliğinden (Nitrosurealar), hayatı tehdit eden masif hepatik nekroza (Dacarbazin) kadar değişkenlik arzedebilir**
- **Yüksek doz rejimler ve kombine kemoterapi ile konvansiyonel dozlardan daha daha çok toksisite görülür**

Kemoterapötik Ajanlar ve Metabolizma Yerleri
(1)

Alkilleyici ajanlar	Kc	Böbrek	Perifer
– Nitrojen mustard			x
– Siklofosfamid	x		
– Klorambusil	x		x
– Busulfan			x
– Melfalan		x	
– Thiotepa		x	
– İfosfamid	x		

Kemoterapötik Ajanlar ve Metabolizma Yerleri
(2)

Nitrosurealar	Kc	Böbrek	Perifer
– BCNU (Carmustin)	x		
– CCNU (Lomustin)	x		
– Streptozotosin	x	x	

Kemoterapötik Ajanlar ve Metabolizma Yerleri
(3)

Antimetabolitler	Kc	Böbrek	Perifer
– Methotrexate		x	
– 5-Fluorouracil	x		
– 6-Mercaptoprine	x		
– 6-Thioguanine	x		
– Cytosine arabinosid	x		
– Deoxycofoformicin		x	

Kemoterapötik Ajanlar ve Metabolizma Yerleri
(4)

Antibiyotikler	Kc	Böbrek	Perifer
– Dactinomycin	x		x
– Daunorubicin	x		
– Bleomycin		x	x
– Mitomycin	x		
– Mithramycin	x	x	
– Doxorubicin	x		
– Mitoxantrone	x		

Kemoterapötik Ajanlar ve Metabolizma Yerleri
(5)

Plant alkaloidler	Kc	Böbrek	Perifer
– Etoposid	x		
– Vincristine	x		
– Vinblastine	x		
– Vindesine	x		

Kemoterapötik Ajanlar ve Metabolizma Yerleri (6)

Diğer	Kc	Böbrek	Perifer
– Dacarbazin	x	x	
– Procarbazin	x	x	
– Cisplatin		x	
– Carboplatin		x	
– L-Asparaginaz			x
– Hydroyurea	x	x	
– m-ASMA	x	x	

1-Alkilleyici ajanlar

- **Nitrojen mustard → Hepatotoksik değildir...**
- **Siklofosfamid → Karaciğer enzim yüksekliği...**
- **Melfalan → Karaciğer enzim yüksekliği...**
- **Klorambusil → Nadiren toksisite oluşturur...**
- **Busulfan → Kolestatik hepatit...**

2- Nitrozureler

- BCNU (Carmustine) : Serum transaminaz, alk.fosf. ve bilirubin değerlerinde hafif artış....
- CCNU (Lomustin) : BCNU benzeri etkiler...
- Streptozotosin : Aminotransferaz yükselmesi...

3-Antimetabolitler

- ara C → intrahepatik kolestaz...
- 5-FU → nadir hepatotoksisite....
- Floxuridin → aminotransferaz, alk.fosf. ve B. ↑ intra ve extrahepatik safra kanallarında striktür...
- 6-MP → hepatoselüler ve kolestatik kc hast. ...
- 6-Thioguanin → veno-oklussiv hastalık...

Azathioprine :

- Hepatotoksisite nadir...
  - hipersensitivite
  - idiosenkratik kolestatik hastalık
  - veno-oklussiv hastalık
  - peliosis hepatit
- Hepatotoksisite semptomları nonspesifik...
- Tedavi esnasında ;
  - açıklanamayan hepatomegali
  - portal hipertansiyon belirtileri
  - biyokimyasal anormallik olduğunda **İLAÇ STOP...**

Methotrexate (MTX) (1)

- Uzun süreli MTX tedavisinin hepatotoksisite oluşturmadaki mekanizması açık değil
- Toksisite gelişmesinde kümülatif doz tedavi süresinden daha önemlidir. Ayrıca ;
  - yaş
  - azalmış renal fonksiyon
  - diyabet ve
  - alkol tüketimi de artmış toksisite riski ile birliktedir

Methotrexate (MTX) (2)

- MTX ile tedaviye başlamadan önce
  - karaciğer fonksiyon testleri ve
  - viral markerlar bakılması...
- MTX tedavisi öncesi karaciğer biyopsisi
  - aşırı alkol alım öyküsü olan
  - baseline anormal AST düzeyi bulunan
  - kronik B veya C hepatiti bulunanlara yapılması...
- Kc testleri 4-8 haftalık aralıklarla bakılarak persistan yüksek bulunanlara biyopsi yapılması **önerilir**

Methotrexate (MTX) (3)

- Hastaların çoğu asemptomatik...
- Kc hasarı hafif yağlı infiltrasyondan kronik hepatit, progressif portal fibrozis ve sonuçta siroza kadar ilerleyebilir
- 1.5 gramın altındaki total doz nadiren sirozla birlikte
- Başlangıç değerlerin 3 katına çıkan AST veya ALT durumunda tedavi kesilir

4- Antitümör antibiyotikler

- Doxorubicin → transaminaz düzeylerinde artma, steatoz...
- Mitoxantrone → transaminaz düzeylerinde artma..
- Bleomycin → kc toksisitesi oldukça nadir...
- Mitomycin → kc fonksiyon testlerinde artma...
- Dactinomycin → transaminaz düzeylerinde artma...
- Mithramycin → oldukça hepatotoksik.Tedavi edilenlerin hemen tümünde transaminaz, alk.fosf. , bilirubin ve LDH düzeylerinde artma koagülasyon faktörlerinde de azalma görülür

5- Plant alkaloidler

- Vincristine
  - Kombinasyon kemoterapisi uygulanan hastalarda hepatotoksisiteye neden olur
- Etoposide
  - Yüksek dozlarda hepatotoksisite oluşturur...

Hepatopati-trombositopeni Sendromu

- Kombinasyon kemoterapisi uygulanan Wilms'li hastalarda
- Orta derecede AST ve ALT düzeylerinde artma, PT zamanında uzama ve bazı hastalarda da sarılık ve asit
- Hepatik veno-oklussiv sendromun bir nedeni olabilir
- Destekleyici tedavi ile düzelir

6- Karışık ajanlar

- Cisplatin → kolestaz ve steatoz oluşturur..
- Carboplatin → veno-oklussiv hast. oluşturur..
- Procarbazin → hepatotoksisite nadirdir..
- Hydroxyurea → nadiren hepatotoksisite oluşturur..
- Dacarbazine → hepatik vasküler toksisite oluşturur..
- L-Aspar. → Diffüz olarak hepatik disfonksiyon neden olur...

Değişik Etkileri Bulunanlar

- **İnterferon-α**
  - Aminotransferaz yüksekliğine neden olur
  - Yüksek dozlarda oluşturduğu hepatotoksisite doz kısıtlamasını gerektirebilir
- **İnterlökin-2**
  - İntrahepatik kolestaz

Hepatik Veno-oklussiv Hastalık (1):

- İntrahepatik venlerin nontrombotik obliterasyonudur
- Klinik spektrum
  - reversible
  - hafif sendrom
  - hayatı tehdit eden tablo
- Klinik olarak
  - sarılık,
  - hepatomegali ve/veya sağ üst kadran ağrısı ve
  - asit

Veno-oklussiv Hastalık (VOH) (2) :

- **VOH** çeşitli kemoterapötik ajanlarla oluşturulabilir
- **Tanı ;**
  - radyonüklid sintigrafi ve
  - karaciğer biyopsisi ile konur
- **Tedavi ;**
  - destek tedavisi
  - sorumlu olabilecek ilaçdan sakınma

Hepatik Veno-oklussiv Hastalık Oluşturan Kemoterapötik Ajanlar :

- Standart tedavi dozunda :
  - Azathioprine
  - Carboplatin
  - Cytosine arabinosid
  - Dacarbasine
  - Dactinomycine
  - 6-Mercaptoprine
  - 6-Thioguanin
- Kemik iliği transplantasyon dozlarında :
  - Busulfan
  - Cyclophosphamide
  - BCNU (Carmustin)
  - CCNU (Lomustine)
  - Mitomycine
  - Kombinasyon

Kombinasyon Kemoterapisi ve Hepatotoksisite :

- Potansiyel olarak daha fazla tümör öldüren ajanın seçimi daha fazla toksisite oluşturur
- Kombinasyon kemoterapisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır
- Radyasyon tedavisi hepatotoksisiteyi artırabilir

- **Kemoterapötik ajanların değişik hepatik fonksiyonlarda kullanılabilecek doz değişiklikleri ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır**

Değişik Hepatik Fonksiyon Durumlarında Doz Modifikasyonu İle İlgili Prensipler :

- Bilinen hepatotoksinlerden sakınılmalı
- Hepatik metabolizması olan ilaçlara dikkat edilmeli
- Eğer doz modifikasyonu ile ilgili kurallar varsa buna uyulmalı
- Hastalar kemoterapiye hem tümörün verdiği cevap ve hemde karaciğerin verdiği cevap açısından sıkı takip edilmeli

Dose modification of cancer chemotherapeutic agents in patients with hepatic dysfunction :

Bilirub.	AST	Doxo.	Dauno.	Vincri. Vinbla. VP-16	MTX Cyclop.	5-FU	mASM
<1.5	<60	100	100	100	100	100	100
1.5-3.0	60-180	50	75	50	100	100	40
3.1-5.0	>180	25	50	Omit	75	100	?
5.0		Omit	Omit	Omit	Omit	Omit	Omit

Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu Olanlarda Kemoterapotik Ajanlarda Doz Modifikasyonu

Bilirub.	AST	Doxo.	Dauno.	Vincri. Vinbla. VP-16	MTX Cyclop.	5-FU	mASM
<1.5	<60	100	100	100	100	100	100
1.5-3.0	60-180	50	75	50	100	100	40
3.1-5.0	>180	25	50	Omit	75	100	?
5.0		Omit	Omit	Omit	Omit	Omit	Omit

Use of drugs in patients with liver disease is an art , requaring common sense and observance of the principle of "primum no nocere".