

## Biochemiczne wskaźniki toksyczności wątrobowej w przebiegu chemioterapii u dzieci z chorobami nowotworowymi

### Biochemical parameters of hepatotoxicity during anti-cancer chemotherapy in children

Magdalena Piątkowska<sup>1,2</sup>, Emilia Bona<sup>1,2</sup>, Monika Pogorzała<sup>1</sup>, Robert Dębski<sup>1</sup>, Jan Styczyński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

Kierownik: prof. dr hab. Mariusz Wysocki

<sup>2</sup>Studenckie Towarzystwo Naukowe, Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

Opiekun: dr hab. Jan Styczyński

**Założenie badań.** Intensywność stosowanych w ostatnich latach w onkologii programów terapeutycznych powoduje występowanie toksyczności polekowych. **Cel pracy.** Analiza parametrów biochemicznych toksyczności wątrobowej u dzieci z chorobami nowotworowymi poddanych chemioterapii. **Materiał i metody.** Do badań zakwalifikowano 166 dzieci z chorobami nowotworowymi, poddanych łącznej liczbie 2178 hospitalizacji w okresie 26 kolejnych miesięcy. Biochemiczne parametry uszkodzenia wątroby oceniono wg skali CTCAE v3.0. Analizie poddano aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej. **Wyniki.** Hepatotoksyczność obserwowano u 62,7% chorych, w tym III stopnia u 9,6% pacjentów, a IV stopnia u 7,9% pacjentów. Do uszkodzenia wątroby III/IV stopnia doszło u 22/55 (40%) pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, 3/13 (23%) z nieziarniczym chłoniakiem złośliwym, 1/7 pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną, 1/10 z guzem Wilmsa, 1/10 z nerwiakiem zarodkowym i 1/3 z mięsakiem Ewinga. U 16 pacjentów hepatotoksyczność III/IV stopnia wystąpiła w pierwszych 5 miesiącach terapii. U pozostałych 13 pacjentów – w trakcie leczenia podtrzymującego (ostrej białaczki limfoblastycznej) lub terapii wznowy. Mediana czasu wystąpienia hepatotoksyczności wynosiła 4,5 miesiąca, a mediana czasu normalizacji parametrów wątroby 18 dni. Cytostatyki, które najczęściej przyczyniały się do rozwoju hepatotoksyczności, to: merkaptopuryna, metotreksat, cytarabina, winkrystyna, cyklofosfamid, L-asparaginaza. **Wnioski.** Toksyczność wątrobowa u dzieci z chorobami nowotworowymi jest częstym powikłaniem chemioterapii. Największe ryzyko hepatotoksyczności występuje u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Toksyczność wątrobową jest najczęściej wyrażona wzrostem aktywności AlAT.

**Słowa kluczowe:** hepatotoksyczność, chemioterapia, nowotwory, ostra białaczka limfoblastyczna

**Background.** Intensity of anti-cancer chemotherapy used in therapeutic protocols leads to development of adverse effects. **Objective.** Analysis of biochemical markers of hepatotoxicity in children with cancer undergoing cytotoxic therapy. **Material and methods.** Total number of 166 children hospitalized 2178 times over a period of 26 consecutive months were analyzed. Biochemical parameters of hepatotoxicity were assessed according to CTCAE v3.0 criteria. Activity of alanine and asparagines aminotransferases and total bilirubin concentration were analyzed. **Results.** Hepatototoxicity was observed in 62,7% patients, including grade III and IV in 9,6% and 7,9% patients, respectively. Severe hepatotoxicity of grade III/IV occurred in 22/55 (40%) patients with acute lymphoblastic leukemia, 3/13 (23%) non-hodgkin lymphoma, 1/7 acute myeloblastic leukemia, 1/10 Wilms tumor, 1/10 neuroblastoma and 1/3 Ewing sarcoma patients. In 16 cases hepatotoxicity of grade III/IV occurred during initial 5 months of therapy. In 13 other patients during maintenance therapy or during relapse. Median time of hepatotoxicity development was 4,5 months, and median time to hepatic biochemical recovery was 18 days. Liver toxicity was mostly related to the use of following cytotoxic drugs: mercaptopurine, methotrexate, cytarabine, vincristine, cyclophosphamide and L-asparaginase. **Conclusions.** Biochemical evidence of hepatotoxicity is a frequent event in children undergoing anti-cancer chemotherapy. Children with acute lymphoblastic leukemia are at highest risk of development of hepatotoxicity. Elevated AlAT activity is the most frequent symptom of liver toxicity.

**Key words:** liver toxicity, chemotherapy, cancer, acute lymphoblastic leukemia

*Pediatr Pol* 2008; 83 (3): 229–234

© 2008 by Polskie Towarzystwo Pediatryczne

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Wkład poszczególnych autorów do pracy:

Magdalena Piątkowska – udział w opracowaniu koncepcji pracy, napisanie pracy, zebranie danych, przygotowanie danych do analizy, analiza danych, zebranie piśmiennictwa; Emilia Bona – zebranie danych, przygotowanie danych do analizy, analiza danych, udział w napisaniu pracy, zebranie piśmiennictwa; Monika Pogorzała – analiza danych, udział w napisaniu pracy, krytyczna rewizja artykułu; Robert Dębski – przygotowanie protokołów, analiza i interpretacja danych, zebranie danych, przygotowanie danych do analizy; Jan Styczyński – koncepcja i projekt pracy, udział w pisaniu pracy, analiza i interpretacja danych, krytyczna rewizja artykułu, akceptacja ostatecznej wersji do publikacji

Hepatotoksycznością określa się uszkodzenie wątroby związane z upośledzoną jej funkcją, spowodowane ekspozycją na lek lub inny czynnik nieinfekcyjny [1]. Możliwa jest też inna etiologia choroby wątroby podczas chemioterapii: zakażenia wirusowe, uszkodzenie/zapalenie wątroby w przebiegu posocznicy, nacieki nowotworowe, efekty uboczne leków czy współistniejąca pierwotna choroba wątroby [2]. Ponadto należy rozważyć reakcję na antybiotyki, leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne i inne, a także na choroby współistniejące, immunosupresję czy całkowite żywienie pozajelitowe [3]. Do leków stosowanych w leczeniu nowotworów, które często wywołują bezobjawowe podwyższenie aktywności aminotransferaz, należą pochodne nitromocznika, metotreksat, 6-merkaptopuryna, arabinozyd cytozyny, L-asparaginaza, cisplatyna, dakarbazyna oraz cyklofosfamid, którego stopień hepatotoksyczności jest zależny od dawki [4–9]. Stosunkowo rzadko podwyższenie aktywności aminotransferaz oraz inne objawy biochemiczne uszkodzenia wątroby wywołują alkaloidy Vincy, adriamycyna i aktynomycyna [4–8].

Biotransformacja leków może prowadzić do wytworzenia toksycznych metabolitów, które są związkami elektrofilnymi i niestabilnymi, mogą wiązać się z kwasami nukleinowymi lub białkami i w efekcie prowadzić do śmierci komórki. Ważnymi mechanizmami toksyczności są: peroksydacja lipidów oraz zahamowanie metabolizmu mitochondrialnego. Uszkodzenie może dotyczyć również komórek gwiaździstych, komórek śródbłonna oraz dróg żółciowych. Wyróżnia się dwa mechanizmy uszkodzenia wątroby przez leki: toksyczność bezpośrednią oraz na podłożu idiosynkrazji. Bezpośrednie toksyczne działanie pojawia się najczęściej wkrótce po zadziałaniu czynnika, jest zależne od dawki i charakteryzuje się martwicą hepatocytów. Za uszkodzenie wątroby tego typu odpowiedzialny jest metabolit leku [10]. Reakcje nadwrażliwości na podłożu idiosynkrazji to takie, których nie można przewidzieć. Nie występuje w nich związek czasowy pomiędzy przyjmowaniem leku a momentem wystąpienia objawów chorobowych. Reakcje tego typu są z reguły wywołane przez sam lek, a nie przez jego metabolit. Mogą im towarzyszyć: gorączka, wysypka, bóle stawów, eozynofilia [11–13].

Polekowe uszkodzenie wątroby może przyjmować następujące formy: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, zwłóknienie wątroby, marskość wątroby, cholestatyczne uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby wielokropelkowe, stłuszczenie wątroby drobnokropelkowe [1].

**Celem pracy** jest ocena częstości występowania oraz stopnia toksycznego uszkodzenia wątroby wśród

dzieci z chorobami nowotworowymi leczonych cytostatykami, a także wyodrębnienie leków, po których występują najsilniejsze toksyczności wątrobowe (III i IV stopień hepatotoksyczności).

### Pacjenci

Materiałem do analizy była grupa pacjentów hospitalizowanych w okresie kolejnych 26 miesięcy w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii w Bydgoszczy. Przeanalizowano 2178 hospitalizacji 166 pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu chorób nowotworowych. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tab. 1. Do badań nie włączono pacjentów poddawanych chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepieniem komórek hematopoetycznych.

Rozpoznanie Diagnosis	Liczba pacjentów Number of patients
Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	55 (33,1%)
Ostra białaczka mieloblastyczna (AML)	7 (4,2%)
Przewlekła białaczka szpikowa (CML)	2 (1,2%)
Guzy mózgu	24 (14,5%)
Choroba Hodgkina	19 (11,4%)
Nieziarniczy chłoniak złośliwy	13 (7,8%)
Guz Wilmsa	10 (6%)
Nerwiak zarodkowy	10 (6%)
Guzy tkanek miękkich	10 (6%)
Guzy germinalne	8 (4,8%)
Histiocytozy	3 (1,8%)
Mięsak Ewinga	3 (1,8%)
Osteosarcoma	2 (1,2%)
<b>RAZEM</b>	<b>166 (100%)</b>

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka pacjentów**  
Table 1.

• Distribution of patients

### Metody

Parametry oznaczane i analizowane w monitorowaniu uszkodzenia wątroby to: aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i bilirubina całkowita. Wszystkie oznaczenia zostały wykonane na aparacie ARCHITECT® c8000 System (Abbott Diagnostics). Materiałem do oznaczenia była surowica pacjentów. Zakres referencyjny AlAT wynosi od 0 do 42 U/l. Zakres referencyjny AspAT wynosi od 5 do 34 U/l. Zakres referencyjny stężenia bilirubiny całkowitej wynosi od 0,2 do 1,2 mg/dl. Toksyczność wątrobową określano wg skali CTCAE v 3.0 (Common Terminology Criteria Adverse Events v 3.0, <http://ctep.cancer.gov>) (tab. 2).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2678337>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2678337>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)