Kemoterápia okozta májkárosodás malignus betegségekkel kezelt gyermekekben

Horváth Adrienne, Papp Zsuzsanna Erzsébet

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyermekgyógyászati Tanszék

AUTHOR AFFILIATION

University of Medicine and Pharmacy of
Tîrgu Mureş, Department of Pediatrics

CORRESPONDING AUTHOR

Horváth Adrienne

University of Medicine and Pharmacy of
Tîrgu Mureş, Department of Pediatrics
No. 2. Pediatric Clinic
Str. Gheorghe Marinescu nr. 38
540139 Tîrgu Mureş, Romania
Email: adigyer1@gmail.com

Chemotherapy induced liver toxicity in children with malignant diseases

ABSTRACT

A broad spectrum of chemotherapy is being used in the therapy of childhood cancers, which may induce liver injury, impairing quality of life and efficacy of the treatment. History of, especially viral, liver diseases may increase toxicity. The aim of the paper is to assess the incidence, type and grade, predisposing factors and treatment options of drug-induced liver injury in children with malignant diseases under cytostatic therapy at the Hemato-Oncology Department of the Pediatric Clinic 2 from Targu-Mures, over a time period spanning from 2012 to 2017. The results of the study may serve as a foundation for such treatment strategies which would enable optimal outcomes with fewer cases of liver toxicity.

During this period, we treated 26 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), two patients with acute myeloblastic leukemia (AML), one patient with lymphoma and seven with solid tumors. We found liver toxicity in 77% of the patients treated for ALL, mainly during the maintenance therapy (65%) with oral 6-mercaptopurine and methotrexate. The most common clinical signs were anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain and faltering weight gain. Cholestasis developed in two patients, while hepatocytolysis was the most common observed event ($n = 24$). Liver fibrosis, hypersplenism, portal hypertension and esophageal varices were found in two patients. One patient required endoscopic ligation of esophageal varices. Elevation of serum bilirubin appeared in two patients, while hypoproteinemia was observed in nine patients. None of the patients developed acute liver failure. We treated liver toxicity with hydration, alkalinization, i.v. Aspatofort, Aminosteril-N Hepa 8%, oral acetylcysteine, silymarin, ursodeoxycholic acid, Liv-52, Sargenor, and Essentiale forte.

We found hepatotoxicity in 77% of the ALL patients undergoing chemotherapy, similar results have been published by other authors.

Hepatotoxicity may develop through direct hepatic effects of cytostatics, or a preexisting liver disease impairs the metabolism and excretion of the drug, increasing its toxic effects. In our patients hepatotoxicity can be explained mainly by direct liver-injury, previous infections with hepatotropic viruses, such as cytomegalovirus, were detected only in three patients.

Liver injury appeared in 77% of our ALL patients; 65% occurred during maintenance therapy with oral 6-mercaptopurine and methotrexate. Close follow-up of liver function during chemotherapy is mandatory for optimal results.

Keywords: cytostatics, hepatotoxicity, child, malignant diseases

Received: 21 February, 2018

Accepted: 17 April, 2018

DOI: 10.2478/orvtudert-2018-0002

KIVONAT

A daganatos betegségek kezelésében használatos citosztatikumok széles palettája a betegeknél különböző fokú májkárosodást válthat ki, amely befolyásolja a páciensek életminőségét és a kezelés hatékonyságát. Előző, főleg vírusos májbetegségek fokozhatják a májérintettség mértékét.

A tanulmány célja a májkárosodás előfordulási gyakoriságának, mértékének, típusának, elősegítő tényezőinek és kezelési lehetőségeinek felmérése a marosvásárhelyi 2. sz. Gyermekklinika Onko-Hematológiai Részlegén 2012–2017 között citosztatikumokkal kezelt daganatos betegek körében. Az eredmények tükrében célunk olyan kezelési stratégiák kidolgozása, amivel optimális eredmények érhetőek el a lehető legkevesebb májkárosodással.

Ebben az időszakban 26 akut lymphoblastos leukémiás (ALL), 2 akut myeloid leukémiás (AML), 1 lymphomás és 7 szolid tumoros beteget kezeltünk. Az akut lymphoblastos leukémiás (ALL) betegek 77%-ánál találtunk májérintettséget, leggyakrabban (az esetek 65%-ban) a methotrexate és 6-merkaptopurin adagolásából álló fenntartó kezelés alatt. A leggyakoribb klinikai tünetek az étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, a testsúly stagnálása voltak. Leggyakrabban hepatocitolízist észleltünk (n=24), két beteg-

nél alakult ki cholestasis. Másod- és harmadfokú májfibrozis, hypersplenismus, portalis hypertensio két betegnél alakult ki, egy esetben a nyelőcsővarixok endoszkópos ligatúrája vált szükségessé. Bilirubinszint-emelkedés 2 betegnél, hypoproteinaemia viszont 9 betegnél is jelen volt. Akut májelégtelenséget nem észleltünk. Kezelésként hidrálást, alkalinizálást, i.v. Aspatofortot, Aminosteril-N Hepa 8%-ot peroralis acetylcysteine-t, silymarint, ursodeoxycholsavat, Liv-52-t, Sargenort, Essentiale fortet használtunk.

Az ALL kemoterápiája során a betegek 77%-ában észleltünk májléziót, hasonló adatokat közöltek más szerzők is. Májlézió kialakulhat a citosztatikum okozta direkt hatással, máskor egy már létező májbetegség következményeképpen elhúzódik a citosztatikum lebontása, kiválasztása ami fokozza a mellékhatásait is. Betegeinknél a májléziót főleg a citosztatikum okozta direkt hatással magyarázhatjuk, előző hepatotropvírus-fertőzés (cytomegalovírus) csak 3 betegnél volt kimutatható. Az ALL-lel kezelt betegek 77%-ában alakult ki májkárosodás, 65%-ában a fenntartó kezelés alatt. A májfunkciók szoros követése elengedhetetlen a kemoterápia vezetése során.

Kulcsszavak: citosztatikum, hepatotoxicitás, gyermek, daganatos betegség

Bevezetés

A citosztatikus gyógyszerek lebontása, kiválasztása főleg a májban történik, a gyógyszer-máj interakció elkerülhetetlen. A májat ért előző vírusos vagy más eredetű ártalom kedvezőtlenül befolyásolja ezt a folyamatot. Az egyéni farmakogenetikai adottságok is befolyásolják a toxikus tünetek megjelenését vagy a gyógyszer csökkent hatásosságát. Fontos a máj állapotának, funkciójának felmérése kemoterápia előtt és közben, beleértve a daganatos beszűrődést is [1]. A tanulmány célja a citosztatikumok okozta májkárosodás előfordulási gyakoriságának, mértékének, típusának felmérése, kezelési lehetőségek tanulmányozása. Az eredmények tükrében célunk olyan kezelési stratégiák kidolgozása, amelyekkel optimális eredmények érhetőek el a lehető legkevesebb májkárosodással.

Anyag és módszer

A marosvásárhelyi 2. sz. Gyermekklinika Onko-Hematológiai Részlegén 2012–2017 között daganatos kórképekkel kezelt betegek körében tanulmányoztuk a hepatotoxicitásra utaló klinikai, laboratóriumi és képalkotó elváltozásokat és a kezelésükben alkalmazott módszereket. Az eredményeket Excel-táblázatban, IBM SPSS statisztikai programmal vizsgáltuk. A toxicitás mértékét az NCI CTCAE v4. (National Cancer Institute Common

Terminology Criteria for Adverse Events) szerint határoztuk meg.

Eredmények

A 2012–2017 közötti időszakban összesen 36 daganatos betegségben szenvedő gyermeket kezeltünk, ebből 26 akut lymphoblastos leukémiában (ALL- 20 beteg közepes rizikójú, 6 magas rizikójú), 2 akut myeloblastos leukémiában (AML) szenvedett, egy Hodgkin-lymphomás és 7 szolid tumoros beteg volt. A szolid tumorok között 3 nephroblastomás, 2 neuroblastomás, 1 colorectalis carcinomás és 1 desmoplasticus kis kerek sejtes daganatban szenvedő gyermek volt.

1. ábra. Hepatotoxicitás ALL kezelés alatt

A nemek szerinti eloszlás 21 fiút és 15 lányt mutatott, életkoruk szerint a kedvezőbb 1–10 éves korcsoportban 26 beteg, míg a kedvezőtlenebb prognózisú csecsemőkorba 2 beteg tartozott. A 10 évnél nagyobb korcsoportban 8 beteget kezeltünk. A malignus betegség előtt már meglévő, cytomegalovírus okozta hepatitis 3 esetben volt jelen (8,3%). Kezelés következtében létrejött hepatotoxicitást nem észleltünk a szolid tumoros betegnél. A betegség kezdetén már meglévő májattétek miatt egy betegnek voltak igen magas össz- és direkt bilirubin-értékei (11 g/dl 8 g/dl) és magasabb transzamináz-értékei (AST 100 U/L, GPT 208 U/L), amelyek a citosztatikus kezelés során javultak. A betegek 40%-ában egyáltalán nem volt hepatotoxicitásra utaló klinikai vagy paraklinikai jel, 47,22%-ában (17 eset) a fenntartó kezelés alatt jelentkeztek a tünetek, illetve 12,78%-ában a kezelés első, intenzív szakaszában (is). Ha csak az ALL-es betegeket vizsgáljuk, akkor az esetek 77%-ában találtunk hepatotoxicitást (1. ábra.).

A leggyakoribb klinikai tünetek az étvágytalanság, hányinger, hányás, gyenge súlygyarapodás voltak (17 esetben), egy beteg volt icterusos is. Négy esetben a hasi ultrahang hepatomegaliát és/vagy fokozott májechogenitást

2. ábra. ALT szerinti hepatotoxicitás ALL-es betegekben (n=26)

mutatott, 5 esetben splenomegalia volt jelen. Portalis hypertensio 2 betegben alakult ki, egy betegnél szűkség volt a 3 fokú nyelőcsői varixok endoscopos scleroterápiájára, amit egy kolozsvári klinikán végeztek el. A máj elasztográfiás vizsgálata 2 esetben történt, az egyik betegnél 2. fokú, a másikonál 3. fokú májfibrózist mutatott ki. Utóbbi esetben 2 év fenntartó kezelés után kénytelenek voltunk megállítani a 6-merkaptopurin- és methotrexate- kezelést. Az AST-, ALT-értékek $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (ULN – normálérték felső határa) esetén 1. fokú, $2,5-5 \times \text{ULN}$ esetén 2. fokú, $5-20 \times \text{ULN}$ esetén 3. fokú, $\geq 20 \times \text{ULN}$ esetén 4. fokú hepatotoxicitást jeleznek. Az alanine aminosztransferase (ALT) értékek szerinti hepatotoxicitást az ALL-es betegeknél a 2. ábra mutatja be.

Alkalikus foszfatáz meghatározása 14 betegnél történt, 3 esetben találtunk a normálérték 2x-esét meghaladó értéket és $\text{ALT/ALP} \leq 2$ arányt, ami főleg cholestasisos májártalmat jelez. A szérumszfehérje szint 9 esetben volt 60 g/l alatti a 25 vizsgált esetből. Hypersplenismus 2 betegben volt jelen. A hepatotoxicitást iv. Aspatofort, Aminosteril-N Hepa 8%, szerekkel hydrálással, perorálisan adagolt Silimarin, Sargenor, Essentiale forte, N-acetilcisztein, ursodeoxycholsav, Liv-52 szerekkel kezeltük. Késői recidíva jelentkezett egy ALL-es betegnél, ennek a betegnek nem voltak hepatotoxicitásra utaló klinikai vagy laboratóriumi tünetei.

Megbeszélés

A májtoxicitást az NCI CTCAE alapján 5 súlyossági fokozatba sorolják, amelynek kritériumait az 1. táblázatban szemléltettük.

1. táblázat: A májtoxicitás fokozatai az NCI CTCAE szerint (www.uptodate.com)

Mellékhatás	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat	5. fokozat
Emelkedett alkalikus foszfatáz	N – 2,5x N	2,5–5x N	5–20x N	> 5x N	
Emelkedett összbilirubin	N–1,5x N	1,5–3x N	3–10x N	> 10x N	
Emelkedett GGT	N–2,5x N	2,5–5x N	5–20x N	> 5x N	
Emelkedett aspartate aminosztransferase (AST)	N–2,5x N	2,5–5x N	5–20x N	> 5x N	
Emelkedett alanine aminosztransferase (ALT)	N–2,5x N	2,5–5x N	5–20x N	> 5x N	
Májelégtelenség (klinikai)			Asterixis, enyhe encephalopathia, csökkent önellátó képesség	Közepes/súlyos encephalopathia, kóma, életet veszélyeztető következmények	Exitus
Portalis hypertensio		Csökkent áramlás a v. portae-ban	Retrográd áramlás a v. portae-ban, ascites	Életet veszélyeztető következmények, sürgős beavatkozás szükséges	Exitus

Mivel kizárólag a májenzimek emelkedése nem mindig jelent májdiszfunkciót, az Egyesült Államokban a *National Institute of Health* által 2003-ban létrehozott *Drug Induced Liver Injury Network* (DILI) kutatói javasolták, hogy a májkárosodás fokának megállapításában vegyék figyelembe a klinikai kritériumokat is [1]. Az általuk kidolgozott rendszer szintén 5 súlyossági fokozatba sorolja a gyógyszer kiváltotta májtoxicitást:

fokozat (enyhe): emelkedett AST-, ALT-értékek;

1. fokozat (közepes): bilirubinszint-emelkedés, coagulopathia;
2. fokozat (súlyos): kórházi felvételt igénylő májártalom
3. fokozat (akut májelégtelenség): más szervek elégtelensége is megjelenik, mint agy (encephalopathia), vese (veseelégtelenség) stb.;
4. fokozat: exitus vagy májtranszplantáció

A legtöbb citosztatikum okozta májlézió idiosyncrasiás reakció, nem dózisfüggő, nem előrelátható, változó latenciadejű, májsejtnekrózis vagy cholestasis típusú [1]. Bizonyos kemoterápiás szerek, mint az actinomycin D, thioguanin, cytosin-arabinosid, dacarbazin, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, endothelléziót, trombózt okoznak, veno-occlusiv betegséghez (VOD- *venoocclusive disease*) vezetve, amit jelenleg májszínuszoid obstrukciós szindrómának (SOS) neveznek. A főbb szövettani elváltozások hepatitis, cholestasis és steatosis [2].

A 2. táblázat az általunk használt citosztatikumokat és azoknak a májra gyakorolt főbb mellékhatásait tartalmazza. Kimutatták a 6-merkaptopurin (6-MP) okozta toxikus mellékhatás és a thiopurine methyltransferase

(TPMT) gén polimorfizmus közötti kapcsolatot, ami főleg myelosuppressióban, hepatotoxicitásban és gastrointestinalis tünetekben nyilvánult meg, és a betegek 22%-ában vezetett a 6-MP-kezelés megszakításához [3]. Összefüggést találtak a 24CT-, 1249GA-, 3972CT-ABCC2-gén-polimorfizmusok és a methotrexate okozta toxikus hatások között [4]. A Kínai Gyermek Leukémia Csoport egy 114 ALL-es betegcsoport 87%-ban mutatott ki hepatotoxicitást, főleg a remisszióindukciós fázisban [5]. Nálunk ez az arány 77% volt. Egy másik tanulmány kimutatta, hogy a 6-thioguanin által kiváltott nemcirrhosisos eredetű portális hypertensio a kezelés befejezése után 7 évre is fennmaradt, ezzel felhívva a figyelmet a hosszú távú mellékhatásokra [6]. Rawikumara et al. 75 ALL-es beteget vizsgált, akik a fenn tartó kezelést 6-thioguaninnal végezték, és rámutatott a veno-occlusive betegség következményeképpen kialakult portális hypertensio veszélyére, amely 10 betegnél jelentkezett az általa vizsgált csoportban [7]. Egyik saját betegünkönél is a portális hypertensióhoz vezető májfibrosis a 6-thioguanin-kezelés alatt jelentkezett. Kedvező megfigyelés volt, hogy a magas transzamináz-értékek nem társultak gyakoribb recidívával [8], illetve a hepatotoxicitást mutató ALL-betegek kedvezőbb túlélést mutattak minden rizikócsoportban [9]. Egy 1999-beli német felmérés felhívta a figyelmet a C-hepatitisvírus fertőzés veszélyére, ami nem szűrt vérkészítményekkel terjed és fokozza a májlézió súlyosságát [10]. Nálunk 1991 után csak vírusinfekciókra szűrt vérkészítményeket használunk, egy betegünk sem fertőződött C-hepatitisvírussal a kezelés alatt.

2. táblázat: Citosztatikumok főbb májra gyakorolt mellékhatásai

Citosztatikum	Hepatitis	Cholestasis	Steatosis	Fibrosis–nodularis hyperplasia	VOD
Actinomycin D	ritka				ritka
Asparaginase	gyakori		gyakori		
Bleomycine	ritka				
Cyclophosphamide	ritka				gyakori
Cytarabin		ritka			
Dacarbazin					ritka
Doxorubicin	ritka	ritka			ritka
Etoposide	ritka	ritka			
Ifosfamide	ritka				
Imatinib	gyakori				
6-mercaptopurine	ritka	ritka			
Methotrexate	gyakori			gyakori	
Thioguanine				ritka	ritka
Vincristine	ritka				

A gyógyszer okozta hepatotoxicitás kezelésében a legfontosabb a kiváltó gyógyszer szedésének megszüntetése. A klinikai kísérletek kevés specifikus terápiát találtak hatásosnak, mint az N-acetylcysteine-t az acetaminophen túladagolásban, valamint az L-carnitine-t a valproinsav túladagolásban. A citosztatikum okozta hepatotoxicitás enyhítésére néhány anyagot tanulmányoztak, kedvező eredményeket értek el napi 1 000 mg omega-3 zsírsav adagolásával [11], feketeköménymag-kivonattal [12, 13], silymarinnal [14], valamint ursodeoxycholsavval [15], amelyek biztonságosnak tűnnek, és nem befolyásolják a citosztatikumok metabolizmusát, hatását. Kedvezőtlen prognózist írtak le olyan toxikus májartalmakban, ahol a normálérték háromszorosát meghaladó ALT-érték a normálérték kétszeresét meghaladó összbilirubin-szinttel társul [16,17]. Ilyenkor a mortalitás elérheti a 14%-ot, illetve a 80%-ot, ha kialakul az akut májelégtelenség, és a beteg nem részesül májátültetésben [18, 19, 20].

Következtetések

Az általunk követett betegcsoportban kemoterápia kiváltotta májtoxicitás nem alakult ki szolid tumorokkal kezelt betegeknél, viszont az ALL-lel kezelték 77%-ában jelen volt. Az esetek 65%-ában a hepatotoxicitás a 6-merkaptopurinnal és methotrexattal folytatott fenntartó kezelés alatt jelentkezett. A májlézió súlyossági foka leggyakrabban 3-as fokozatú volt. Kemoterápiát megelőző hepatotrop vírus fertőzésen csak 3 beteg esett át. A két esetben létrejött legsúlyosabb májérintettség, a portalis hypertensio oka az elasztográfiával kimutatott 2-3 fokú májfibrosis volt. A májfunkciók gyakori ellenőrzése a kemoterápia alatt elengedhetetlen a daganatos betegek kezelésében és utánkövetésében.

Irodalom

- Grigorian A., O'Brien C.B. – Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2014, 2:95-102.
- Stirnemann G., Kessebohm K., Lauterburg B. – Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly* 2010, 140:w13080.
- Xie C., Yue L.J., Ding H., et al. – Correlations between 6-mercaptopurine treatment-related adverse reactions in children with acute lymphoblastic leukemia and polymorphisms of thiopurine methyltransferase gene. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2014, 16(5):499-503.
- Sharifi M.J., Bahoush G., Zaker F., et al. – Association of -24CT, 1249GA, and 3972CT ABCC2 gene polymorphisms with methotrexate serum levels and toxic side effects in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014, 31(2):169-77.
- Chen B., Xian Y., Su Y.C., et al. – A clinical study of drug-related toxicities of CCLG-ALL 08 protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2013, 15(9):737-42.
- Rawat D., Gillett P.M., Devadason D., et al. – Long-term follow-up of children with 6-thioguanine-related chronic hepatotoxicity following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53(5):478-9.
- Ravikumara M., Hill F.G., Wilson D.C., et al. – 6-Thioguanine-related chronic hepatotoxicity and variceal haemorrhage in children treated for acute lymphoblastic leukemia - a dual-centre experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42(5):535-8.
- Ebbesen M.S., Nygaard U., Rosthøj S., et al. – Hepatotoxicity During Maintenance Therapy and Prognosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39(3):161-166.
- Schmiegelow K., Pulczynska M. – Prognostic significance of hepatotoxicity during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*, 1990, 61(5):767-72.
- Ballauff A., Krahe J., Jansen B., et al. – Chronic liver disease after treatment of malignancies in children. *Klin Pediatr*, 1999, 211(2):49-52.
- Elbarbary N.S., Ismail E.A., Farahat R.K., et al. – ω -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition*, 2016, 32(1):41-7.
- Hagag A.A., AbdElaal A.M., Elfarag M.S., et al. – Therapeutic value of black seed oil in methotrexate hepatotoxicity in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *Infect Disord Drug Targets*, 2015, 15(1):64-71.
- Ahmad A., Husain A., Mujeeb M., et al. – A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2013, 3(5):337-352.
- Ladas E.J., Kroll D.J., Oberlies N.H., et al. – A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2010, 116(2):506-13.
- Mohammed S.M., Farid S.F., Khaleel S.A., et al. – Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 29(7):627-32.
- Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C., et al. – Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005, 129:512.
- Bjornsson E. – Drug-induced liver injury Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther.* 2006, 79:521.
- Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiedt F.U., et al. – Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002, 137:947.
- O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., et al. – Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989, 97:439.
- Bjornsson E., Davidsdottir L. – The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009, 50:511.