

Kanser Kemoterapisi ve Karaciğer

Dr. Cem ŞAHAN¹, Dr. Murat ÖZTÜRK²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

²Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ZONGULDAK

- ✓ Kanser kemoterapisinin potansiyel hepatotoksitesi komplekstir. Kanser kemoterapisi sırasında karaciğer hasarı daima antikanser ilacın hepatotoksik etkisini yansıtmaz; klinisyen antibiyotik reaksiyonlarını, analjezikleri, antiemetikleri ve diğer ilaçları düşünmek zorundadır. Daha önceki tıbbi problemler, tümör, immünosüpresyon, hepatit virusleri ve diğer infeksiyonlar ve nütrisyonel eksiklikler konağın karaciğer hasarına yatkınlığını etkileyebilir. L-asparaginaz, methotreksat, sitarabin, 6-tiopürinler ve mitramisin yaygın olarak hepatotoksiteye neden olan ilaçlardır. Bu derlemede kemoterapötik ajanların karaciğer üzerine etkisi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kemoterapötik ajanlar, hepatotoksite, kanser

✓ **Cancer Chemotherapy and Liver**

The potential hepatotoxicity from cancer chemotherapy may be complex. Liver injury during cancer chemotherapy may not always reflect hepatotoxic anticancer drugs; the clinician must also consider reactions to antibiotics, analgesic, antiemetic other medications. Preexisting medical problems, tumor, immunosuppression, hepatitis viruses and other infections and nutrition deficiencies all may affect a host susceptibility to liver injury.

Drugs that commonly produce hepatotoxicity are L-asparaginase, methotrexate, cytarabine, 6-thiopurines and mitramycin. The review discusses the effect of chemotherapeutic agents on the liver.

Key words: Chemotherapeutic agents, hepatotoxicity, cancer

Kanser hastalarında kemoterapi rejimi seçiminde bir çok önemli kritere dikkat edilir. Bunlardan birincisi tümör histolojisidir. Tümör histolojisini değerlendirdikten sonraki en önemli basamak organ fonksiyonlarını düşünerek kemoterapi rejimini seçmektir. Kemoterapi uygulanacak olan hastanın karaciğer fonksiyon testleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluklar hastalığa ait progresyona, tedavide kullanılan ilaçlara veya hepatit gibi başka faktörlere bağlı olabilir. Bu durumda kemoterapötik ajanların hepatotoksik etkilerini değerlendirmek zordur. Ayrıca birçok kanser hastası karaciğer fonksiyon bozukluğu yapabilen (antiemetik, analjezik, antibiyotik gibi) çeşitli nonsitotoksik

ilaçlar almaktadır. Bu nedenle klinisyen hangi ilaçların hepatotoksik olduğunu, hepatotoksitenin reversibl olup olmadığını, hepatotoksitenin ön görülebilir mi yoksa idiosenkratik mi olduğunu bilmelidir.

Bütün ajanların farmakokinetiğinde kişinin metabolizması çok kritik ve karmaşık özellikler taşır. Ksenobiyotik metabolizmanın büyük bölümü karaciğerde yer alır. Bununla birlikte sitokrom p-450 enzimi ve üridin difosfat glukuronil transferaz ince barsakta, karboksil esteraz ve deaminaz plazma ve diğer dokularda bulunabilir. Ksenobiyotik metabolizma iki faza ayrılabilir⁽¹⁻⁵⁾ (Tablo I).

Faz I reaksiyon, oksidatif ve redüktif reaksiyonlar ile p-450 sisteminden oluşur. Faz II

reaksiyon ise konjugatif reaksiyonlardan oluşur (örneğin asetilasyon ve glukuronidasyon). Faz I reaksiyonlar genellikle ilaçları faz II reaksiyona uygun hale getirir. Daha sonra safra ve böbrek yoluyla atılırlar. Bu metabolik reaksiyonlar ksenobiyotik detoksifikasyon amacıyla gerçekleşmekle birlikte ilaç aktivasyonunda yol açarlar. İlaç metabolizması ile ilgili enzimlerin değişkenliğinin genetik temelleri git-tikçe artan bir öneme sahiptir⁽⁶⁾. Bazı genetik çeşitlilik toksisiteyi artırır. Çünkü bozulmuş detoksifikasyon, aktivasyonda artma buna sebep olabilir^(7,8). Bazı ilaçların metabolizmasının

da rol alan enzimler polimorfizm gösterirler (Tablo I).

Bireysel metabolik kapasite çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Hepatik disfonksiyon, nutrisyon ve diğer medikasyonlar örnek sayılabilir⁽⁵⁾. Birçok ilaç metabolizmayı etkilemektedir (Tablo II). Ancak bu konuda yeterince veri yoktur. Bütün bu faktörler kemoterapi alan hastalarda çok farklılık göstermektedirler^(9,10). Faz I enzimleri (örneğin p-450 sistemi) faz II enzimlerinden (örneğin glukuronidasyon) daha fazla hepatik disfonksiyona duyarlıdır^(11,12).

Tablo I. Kemoterapötik İlaç Metabolizma Enzimleri.

Reaksiyon	Substrat	Polimorfizm
Faz I Reaksiyonlar		
Sitokrom p-450		
CYP1A1	Benzopiren	+
CYP1A2	Teofilin, Kodein	+
CYP2B6	Siklofosamid	-
CYP2C8	Paklitaksel	-
CYP2C9	Fenitoin, Varfarin	+
CYP2C19	Omeprazol, Diazepam	+
CYP2D6	Kodein, Granisetron	+
CYP2E1	Etanol	+
CYP3A4	Etoposid, Vinka alkaloidleri, İfosamid, Docetaxel, İrinotekan	+
Ketoreduktaz	Antrasiklinler	-
Aldehit dehidrogenaz	Aldoifosamid	-
Karboksil esteraz	İrinotekan	-
Dihidropiridin dehidrogenaz	5-fluorourasil	+
Sitozin deaminaz	Sitarabin	-
Faz II reaksiyonlar		
N-asetilasyon		
NAT2	İzoniazid, amonafid	
Glukuronidasyon		
UGT1A1	Bilirubin, SN-38	+
UGT2B7	Morfin, Epirubisin	-
Metil transferaz		
TPMT	6-merkaptopürin, azatiopürin	+

Tablo II. Kemoterapide Potansiyel İlaç Etkileşimleri.

1	CYP3A4'ün ketokanazol, itrokanazol, eritromisin, klaritromisin veya grefurt suyu tarafından inhibisyonu etoposid, vinka alkaloidleri veya irinotekan klerensinin azalmasına yol açar. İfosamid aktivasyonunun azalmasına yol açar.
2	Glukuronil transferazın valproik asit tarafından inhibisyonu SN-38 (irinotekanın aktif metaboliti) klerensinin azalmasına yol açar.
3	Ksantin oksidazın allopürinol tarafından inhibisyonu 6-merkaptopürin klerensinde azalmaya yol açar.
4	CYP3A4'ün kortikosteroidler, fenitoin, fenobarbütal, rifampin, siklofosamid veya ifosamid tarafından indüksiyonu etoposid, vinka alkaloidleri, irinotekan klerensini artırır veya ifosamid aktivasyonunu artırır.
5	Bilier ekskresyonun siklosporin A (ve diğer P glikoprotein inhibitörleri) tarafından inhibisyonu birçok ajanın klerensinde azalmaya yol açar.
6	Renal tübül sekresyonunun probenesid, salisilatlar veya penisilinler tarafından inhibisyonu metotreksat, topotekan veya SN-38 klerensinde azalmaya yol açar.

Bazı kemoterapötik ajanlar hepatotoksiktir (Tablo III). Bu toksisite üç ana formda oluşur; kimyasal hepatit, venooklusiv hastalık (VOH) ve kronik fibrozis ile birlikte hepatosellüler disfonksiyon vardır. Hepatosellüler disfonksiyon sıklıkla ilacın veya metabolitin doğrudan etkisiyle oluşur. Hücrel hasar olduğunda serumda karaciğer enzimleri yükselir. Yağ infiltrasyonu ve kolestaz toksik etki sürecinde ortaya çıkabilir. Hepatik metastazlar, viral hepatitler ve diğer nedenler dolayısıyla uygulanan ilaçlar (örneğin antiemetikler) benzer enzima-

Tablo III. Hepatotoksisiteye Neden Olan Kemoterapötik Ajanlar.

Hepatotoksisite için yüksek potansiyele sahip olanlar	L-Asparajinaz Sitarabin İnterferonlar (yüksek dozda) Metotreksat (uzun süreli tedavi) Streptozosin
Hepatotoksisite için yüksek potansiyele yüksek dozda sahip olanlar	Busulfan Karmustin Siklofosamid Sitarabin Daktinomisin Metotreksat Mitomisin
Sıklıkla irriversibl hepatotoksisiteye neden olanlar	Busulfan (yüksek dozda) Karmustin (yüksek dozda) Sitarabin Dakarbazin Metotreksat Mitomisin
İzole vakalarda hepatotoksisiteye neden olanlar	Dakarbazin Hidroksiüre İnterferon (düşük dozda) 6-Merkaptopürin Pentostatın 6-Tioguanin Vinkristin

tik anormalliklere neden olabilirler. Bu durumda radyolojik ve labaratuvar çalışmaları ile hepatik değişikliğin nedeni analiz edilmelidir. Karaciğerde bir çok metabolik fonksiyon yerine getirilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri için kalitatif ölçümler günlük pratikte kullanılmazlar. Bundan dolayı karaciğer harabiyetini dolaylı olarak tahmin etmek gerekir. Bu harabiyetin şiddetini anlamak ciddi bir sorundur.

Tablo IV'de Ulusal Kanser Enstitüsü Yaygın Toksikite Kriterleri (*Common Toxicity Criteria National Cancer Institute Version 2.0*) gösterilmiştir. Bu parametrelerin yanısıra karın ultrasonografisi veya bilgisayarlı tomografi; biliyer, vasküler ve tümoral nedenleri tanımlamak için gerekli olabilir. Karaciğer biyopsisi nadiren akut hepatotoksisitenin evre ve karakterizasyonu için gereklidir⁽¹³⁾.

Alkilleyici Ajanlar

Alkilleyici ajanlar nitrojen mustard, etilen aminler, alkil sülfonatlar, nitrosürelere ve triazenlerdir. Beş çeşit nitrojen mustard tedavide kullanılır: Meklorektamin, Siklofosamid, ifosfamid, melfalan, klorambusil. Meklorektamin intravenöz olarak verilir. Hızlı bir şekilde kimyasal dönüşüme uğrar. Hepatik metabolizmanın

Tablo IV. NCI Hepatik Toksikite Kriterleri.

Derece	0	1	2	3	4
Alkalin fosfataz	Normal limitler içinde	Üst sınır - 2.5 x üst sınır	2.5 - 5.0 x üst sınır	5.0 - 20.0 x üst sınır	>20 x üst sınır
Bilirubin	Normal limitler içinde	1 - 1.5 x üst sınır	1.5 - 3.0 x üst sınır	3.0 - 10.0 x üst sınır	>10 x üst sınır
Bilirubin*	Normal	2 - 3 mg/dl	3 - 6 mg/dl	6 - 15 mg/dl	15 mg/dl
GGT	Normal limitler içinde	N - 2.5 x N	2.5 - 5.0 x N	5.0 - 20.0 x N	> 20.0 x N
Hipoalbuminemi	Normal limitler içinde	N - 3.0 g/dl	2 - 3 g/dl	<2 g/dl	-
Klinik karaciğer yetmezliği	Yok	Yok	Yok	Asteriks	Ensefalopati veya koma
Portal kan akımı	Normal	Normal	Azalmış	Tersine akım	-
SGOT	Normal limitler içinde	N - 2.5 x N	2.5 - 5.0 x N	5.0 - 20.0 x N	>20.0 x N
SGPT	Normal limitler içinde	N - 2.5 x N	2.5 - 5.0 x N	5.0 - 20.0 x N	>20.0 x N

* Kemik iliği transplantasyonunda Graft-versus-host hastalığı ile ilgili

önemli olmadığı düşünülmektedir. Karaciğer bozukluğuna neden olmaz⁽¹⁴⁾. Bu hızlı metabolizmaya bağlı olabilir. Neoplastik dokulara daha fazla seçici bir ilaç araştırılırken mekloretamin türevi olan siklofosfamid bulunmuştur. Karaciğer sitokrom p-450 sistemi siklofosfamidi 4-hidroksisiklofosfamide dönüştürür. Bu asiklik form aldofosfamide eşdeğerdir. Aldofosfamid ayrışması ile fosforamid mustard ve akrolein oluşur. Bu iki bileşen yüksek derecede sitotoksiktir ve ilacın aktif formlarıdır. Siklofosfamid karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde yükselmeye neden olabilir. Ancak hepatotoksitesi sık değildir. Sadece birkaç bildiridir⁽¹⁵⁻²⁰⁾. Bu etki doğrudan sitotoksiteden ziyade idiosenkreatik olabilir. Siklofosfamid daha önceden azatiopirin kullanılmış vas-külit tedavisinde verildiğinde karaciğerde toksitesi görülebilir⁽²⁰⁾. Bu durum iki ilacın etkileşmesiyle karaciğer hasarının olduğunu düşündürmektedir.

Ifosfamid oksafosforin ile ilişkili olarak hepatik p450 oksidazlara (aktif ürünlere dönüşmesi için) ihtiyaç duyar. Hepatik aktivasyon ile aldehit formuna dönüşür. Plazma ve periferik dokuda akrolein ve alkilleyici metabolite ayrışır⁽²¹⁾. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklere göre doz modifikasyonuna gerek yoktur.

Melfalan plazmada hızlıca hidrolize olur ve %15'i i idrarla değişmeden atılır. Sık kullanılan dozlarda hepatotoksik değildir. Bununla birlikte kemik iliği transplantasyonlarında yüksek dozlarda kullanıldığı zaman karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulmalara yol açabilir^(22,23).

Klorambusil nitrojen mustart derivativesidir. 181 lösemi ve lenfoma hastasında yapılan otopside 6 hastada karaciğer hasarı geliştiği görülmüştür⁽²⁴⁾. Bu hastalarda post nekrotik siroz (2 hasta), fibrozis (3 hasta), çeşitli derecelerde sentrilobüler veya periportal karaciğer dejenerasyonu görülmüştür. Bu ilacın nadiren karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olduğu düşünülmelidir.

Bisulfan alkilsulfonat sınıfından tek ilaçtır. Miyeloproliferatif hastalıklarda kullanılabilir. Verildikten sonra kandan hızlıca temizle-

nir. İdrarla metansulfonik asit olarak atılır. Hepatik metabolizmanın önemli olmadığı düşünülmektedir. Standart dozlarda nadiren karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Ancak kolestatik hepatite neden olduğu bildirilmiştir⁽²⁵⁾.

Alkilleyici ajanlar nadiren hepatotoksiktirler ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunda da güvenle verilebilirler.

Nitrosürelere

Nitrosürelere karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) ve streptozosin örnek verilebilir. Bunlar hem alkilleyici hemde karbamilleyici özelliklere sahiptirler. BCNU glutatyonun hepatik deposunu azaltır⁽²⁶⁾. Asetaminofen gibi farklı nedenlerle oluşan oksidatif zedelenmeyi artırır. Tedaviden 6-127 gün sonra serum aminotransferaz, alkelen fosfataz ve/veya bilirubin orta derecede yükselir ve kısa bir sürede normale döner⁽²⁷⁾. CCNU'da benzer özellikler vardır. Streptozosine bağlı hepatotoksiste primer hepatosellüler hasar özellikleri gösterir^(28,29). Bu değişiklikler tedaviden günler ve haftalar içinde görülür. Kronik değişikliklere yol açmaz.

Antimetabolitler

Başlıcaları şunlardır: sitozin arbinosid (Ara-c), 5-fulorourasil (5-Fu), 6 merkaptopürin, azatiopürin, 6 tiyoguanin, metotreksat, gemsitabin.

Ara-c başlıca AML ve varyantlarının tedavisinde kullanılır. DNA sentezini inhibe eder. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hepatotoksisteye ait kesin deliller bulunmamıştır. Sık trombositopeni nedeniyle biyopsi genellikle yapılamaz. Yapılabilen hastalarda ise ilaca bağlı kolestaz gösterilmiştir^(30,31).

5-FU meme, başboyun, ve gastrointestinal kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. İnt-ravenöz verildiği zaman dokularda aktif formu olan 5 fulorodeoksiüridinmonofosfata dönüşür. Bu ise timidilat sentetazı inhibe eder. Bu ilaç primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Dihidrourasil dehidrogenaz primidin halkasını indirger. İndirgenmiş bileşenler β fuloro α alanin, amonyak, üre, karbondiyoksittir. Toksikite ve antitümör etki eğer dihidrourasil

dehidrogenaz inhibe edilirse artar. İlacın yaklaşık %15'i değişmeden idrarla atılır. Karaciğer metabolizmada anahtar rol oynamasına rağmen 5-Fu ağızdan verildiği zaman karaciğer hasarı yaptığı rapor edilmemiştir. Nadiren hepatotoksisiteye neden olur⁽³²⁾. 5-FU metaboliti fulorodeoksiüridin intra arteryel şekilde kolorektal kanserin karaciğer metastazlarına pompa ile verildiği zaman toksisite görülmüştür⁽³³⁾. Bu duruma, hepatoselüler zedelenme, aminotransferazlar, alkalen fosfataz ve serum bilirubininde yükselme ve intrahepatik veya ekstrahepatik strüktür olması ile alkelen fosfataz ve bilirubin seviyesinde yükselme eşlik eder⁽³⁴⁻³⁶⁾. Toksisite doz bağımlı görünmektedir. Hepatit tablosu sıklıkla kemoterapinin kesilmesinden sonra düzelir. Fakat sekonder sklerozan gelişmesi irreversibldir^(37,38). İki tip sklerozis görülebilir. Diffüz pattern ve diffüz patternle birlikte sıkı sitriktür. Sıklıkla proksimal safra kanalında lokalize olur⁽³⁹⁾.

Pürin analogu 6-merkaptopürin(6-Mp) çoğunlukla ALL tedavisinde kullanılır. Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz tarafından aktive edildiğinde de novo pürin sentezini inhibe eder. Trifosfat şeklinde fosforile olduğunda DNA'ya katılabilir. Ksantin oksidaz tarafından tioürikaside metabolize olur. Hepatotoksisite 6-Mp tarafında çeşitli şekillerde indüklenir. Özellikle yetişkinlerde ilaç dozu 2 mg/kg/gün geçtiğinde belirginleşir. Hepatoselüler veya kolestatik karaciğer hasarına neden olabilir^(40,41). Serum bilirubin seviyesi sıklıkla 3-7 mg/dl arasında, aminotransferazlar ve alkalen fosfatazdada ılımlı yükselme olur. Bütün bu değişiklikler tedavinin başlamasından 30 günden sonra olur. İlacın uygulaması oral yoldan İV yola değiştirildiğinde de hepatotoksisitede değişiklik olmamıştır.

Azatiopürin (AZ) 6-Mp derivesinden elde edilen nitroimidazoldür. Solid organ transplantasyonlarında rejeksiyona karşı kullanılır. Ayrıca otoimmün hastalıklardada (otoimmün hepatit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi) kullanılır⁽⁴²⁾. AZ hepatotoksisiteyi indükler. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğunun yanısıra kolestatik ve parankimal nekroz

görülebilir. Bütün AZ hepatotoksisite raporları böbrek transplantasyon vakalarında bildirilmiştir. Bunlarda viral hepatit insidansı fazla olduğu için AZ'nin hepatotoksisite potansiyeli şüphelidir. Bir prospektif çalışmada AZ alan psöriazisli hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmemiştir⁽⁴³⁾. AZ muhtemelen hepatotoksiktir. Ancak 6-Mp ile karşılaştırıldığında toksisitesi daha ılımlıdır. Yüksek doz AZ alan otoimmün nörolojik hastalığı olanlarda hızlı progresif siklerozan kolanjit gelişebilmektedir⁽⁴⁴⁾.

6-tioguanin diğer bir antipürindir. Hepatik venooklusif hastalık yapabilmektedir⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Folik asit analogu metotreksat meme kanseri, baş boyun kanseri, gestasyonel trofoblastik hastalık, ALL ve Non-Hodgkin lenfomada kullanılan kombine kemoterapinin bir bileşenidir. Yüksek dozda osteosarkomda kullanılır. Malign olmayan hastalıklarda (psöriazis, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi) kullanılır. Metotreksat dihidrofolat redüktazı bağlar. Dihidrofolatın aktif formu olan tetrahidrofolata dönüşümünü bloklar. Tetrahidrofolikasit DNA prekürsörü olan timidilat sentezi için gereklidir. Standart doz metotreksat değişmeden idrarla atılır. Yüksek dozda karaciğerde kısmen 7-hidroksimetotreksata metabolize olur⁽⁴⁹⁾. Yüksek dozda lökovorin ile birlikte kullanıldığında metotreksat normal veya malign hücrelere difüze olur. Lökovorin normal hücrelerde metotreksat etkisini bloke eder. Metotreksat çocuklarda akut lösemi tedavisinde kullanılır. Hepatik siroz ve fibrozis gelişmesine neden olur⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Aminotransferaz ve serum LDH yükselmesi genellikle yüksek doz metotreksat tedavisini takiben ortaya çıkar. Bir çalışmada gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde %14.1 sıklığında saptanmıştır⁽⁵³⁾. Bu değişiklikler tedavinin kesilmesinden sonra bir ay içinde normale döner. Yüksek doz metoreksat tedavisi sonrasında akut serum transaminaz yükselmesi geçicidir. Çocuklarda kronik karaciğer hastalığına yol açmaz⁽⁵⁴⁾. Romatoid artritli veya psöriazisli hastalarda kümülatif doz 2 gramdan daha az ise hepatotoksisite insidansı düşüktür. Kronik

düşük doz metotreksat fibrozis ve siroza yol açarken yüksek doz karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açar. Metotreksata bağlı fibrozisi takiben gelişen hepatosellüler karsinom iki vakada bildirilmiştir^(55,56).

Gemsitabin nükleosid analogudur. Siklus bağımlı ve S fazına spesifiktir. DNA sentezini inhibe eder. Pankreas, meme, akciğer gibi birçok solid tümörde kullanılır. Genellikle geçici olarak transaminaz yükselmesine yol açar⁽⁵⁷⁾. Fakat nadiren klinik öneme sahiptir ve nadiren doz ayarlaması gerekir.

Antitümör Antibiyotikler

Doksorubisin, daunorubisin, mitoksantron, bleomisin, mitomisin, mitramisin (plicamisin) ve daktinomisin bu gruba giren ilaçlardır. Doksorubisin bir antrasiklin antibiyotiktir. DNA ile interşelasyona girer, membran fonksiyonunu değiştirir, serbest radikal oluşumuna yol açar⁽⁵⁸⁾. Bu grup ilaçlar büyük ölçüde karaciğerde metabolize olurlar. Karaciğerin antioksidan kapasitesi, glutatyon üretiminde dahil olmak üzere serbest radikal hasarına karşı koruma sağlar⁽³⁰⁾. Benjamin doksorubisin alan 8 hastada (ciddi pansitopeni ve mukozit gelişen hastalar) karaciğer fonksiyonlarında bozulmayı tarif etmişlerdir⁽⁵⁹⁾. Bu tecrübe doz azaltılmasını gündeme getirmiştir. Bununla birlikte doksorubisine bağlı hepatotoksisite nadirdir. Bir seride ALL tedavisi alan 6 hastada vincristin, prednisolon ve doksorubisin ile indüksiyondan kısa bir süre sonra AST, ALT ve bilirubinde artış gözlenmiş ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve steatoz biyopsi ile gösterilmiştir⁽⁶⁰⁾. Bunlarda idiosenkratik reaksiyon düşünülmüştür.

Mitoksantron bir antrokinon antibiyotiktir. Diğer antrasiklinlerden daha düşük isidansita toksisite görülür⁽⁶¹⁾. Lösemi hastalarında kullanıldığı zaman geçici olarak AST ve ALT seviyeleri yükselir⁽⁶²⁾.

Bleomisin birçok polipeptitten oluşur. Belirgin myelosupresyon yapmadığı için diğer ajanlarla kombinasyonda kullanılır. Lenfomalar, testiküler karsinomlar ve çeşitli skuamöz karsinomlarda kullanılır. Bleomisin idrarla atılır. Karaciğerde dahil birçok dokuda bulunan

aminopeptidaz ile inaktive edilir. Akciğer ve deride aminopeptidaz yoktur ve bleomisin buralarda belirgin toksik etki gösterebilir. Bütün insan çalışmalarında kalıcı karaciğer fonksiyon bozukluğu rapor edilmemiştir⁽⁶³⁾.

Mitomisin antitümör antibiyotiktir fakat alkilleyici ajan gibi rol oynar. Primer olarak DNA sentezini inhibe eder. Metabolizması açık değildir fakat safrada yüksek konsantrasyonda bulunur. Mitomisin geniş bir antitümör aktiviteye sahiptir. Ancak etkinliği düşüktür.

Plicamisin (Mitramisin) en fazla hepatotoksik kemoterapotik ajandır^(64,65). Daha az toksik ve daha etkin ilaçların bulunması ile diğer ilaçlara dirençli tümör hiperkalsemelerinde kullanılması dışında nadiren kullanılır. Bu ilaç DNA'ya bağlanır ve RNA transkripsiyonunun potent bir inhibitörüdür. m-RNA azalmasından sonra enzim üretiminde sekonder inhibisyon olur. Böylece plicamisin birçok normal hepatik fonksiyon için gerekli olan enzim sisteminin üretimini bloklar. Plikamisin ile tedavi edilen hastalarda aminotransferazlarda (sıklıkla yüksek seviyelerde) ve LDH da yükselme olur. Alkalen fosfatazda ılımlı yükselme olur. Ancak serum bilirubini normaldir. Bu değişiklikler ilaç verildiği gün başlar 2. günde pik yapar, tedaviden 4-21 gün sonra normale döner. Karaciğer biyopsisinde sentrilobüller hepatosellüler nekroz görülür. Koagülasyon faktörlerinden II, V, VII, X un karaciğerdeki sentezleri baskılanır. Bir derlemede düşük doz plikamisin ile tedavi edilen hiperkalsemik hastalarda %16 oranında orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾.

Daktinomisin hepatotoksisiteye neden olabilir. Geçici AST yükselmesi karaciğer bölgesine radyoterapi alan çocuklarda görülmüştür. Hepatik radyoterapiyi takiben kemoterapi uygulaması beklenenden daha fazla lökopeni ve trombositopeni meydana getirmektedir. Bu durum radyasyona bağlı hepatik toksisitenin ekskresyonu uzattığı ve toksisiteyi arttırdığını düşündürmektedir⁽⁶⁷⁾.

İğ İnhibitörleri

İğ inhibitörü vinkristin esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Fakat nadiren hepato-

toksiktir. Radyasyonla kombine edildiğinde hepatotoksik olur. Bir vakada geçici aminotransferaz yükselmesi ilaç tekrar verilerek doğrulanmıştır⁽⁶⁸⁾. ALP yükselmesi vinkristin klenrensinde gecikmeye yol açmış ve nörotoksisiteyi arttırmıştır⁽⁶⁹⁾.

Paklitaksel (Taxol) ve doketaksel (taxotere) iğ inhibitörlerinin yeni üyeleridir. Her ikisinde karaciğerde sekrete edilirler. Karaciğer bozukluğunda kullanımlarından sakınılmalıdır. Paklitaksel hepatik fonksiyonlarda yükselmeye yol açar (bilirubin %8, ALP %23, transaminazlar %33). Karaciğer fonksiyon bozuklukları %4-%12 oranında 190 mg/m² dan düşük dozlarda ve %16-%37 oranında ise yüksek dozlarda görülmüştür⁽⁷⁰⁾.

Topoizomeraz İnhibitörleri

Etoposid (VP 16-213) topoizomeraz II inhibitörüdür. Primer olarak safra ile ekskrete edilir. Standart dozlarda hepatotoksik kabul edilmemektedir⁽⁷¹⁾. Bununla birlikte son zamanlarda standart dozda da üç hastada ciddi hepatosellüler hasar gözlenmiştir⁽⁷²⁾. Yüksek dozda etoposid hiperbilirubinemiye indükler. Aminotransferaz seviyesi ve ALP aktivitesi uygulamadan yaklaşık üç hafta sonra yükselir^(73,74). 12 haftadan daha uzun sürede düzelenir. Serum bilirubin yükselmesi lökopeni ile koreledir⁽⁷⁵⁾.

Topoizomeraz I inhibitörü iki tanedir. Bunlar İrinotekan (CPT-11, Campto) ve Topotekan (Hycamtin) dir. İrinotekan barsak, plazma ve karaciğerde metabolize olur ve aktif metaboliti SN-38'e dönüşür. Karaciğerde glukuronidasyonla inaktive edilir. Kolorektal, over ve akciğer kanserlerinde kullanılır. Serum transaminaz ve bilirubin yükselmesi %25 hastada görülür⁽⁷⁶⁾. Topotekan yüksek oranda metabolize edilmeden idrarla atılır. Over kanserinde ve miyelodisplastik sendromda kullanılır. Düşük seviyede ve reversibl olarak ALP ve transaminaz yükselmesi olur. %5-%8 hastada topotekan güvenilir olarak bilirubin 10 mg/dl seviyesine gelene kadar kullanılabilir. Fakat irinotekan verilmesi tavsiye edilmez.

Platinumlar

Sisplatin standart dozlarda nadiren hepa-

tik toksisite sebebidir (steatoz ve kolestaz)⁽⁷⁷⁾. Fakat minör AST yükselmesi görülebilir⁽⁷⁸⁾. Yüksek dozlarda özellikle AST ve ALT olmak üzere anormal karaciğer testleri rapor edilmiştir. Sisplatin bağı hepatik zedelenme doza bağımlıdır.

Karboplatin cisplatin derivativesidir ve daha iyi bir terapatik indeks ihtiyacı ile bulunmuştur. Bir vakada karboplatine bağı karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir⁽⁷⁹⁾. Bir vakada ise otopsi ile gösterilmiş hepatik VOH rapor edilmiştir. Bu hasta yüksek doz karboplatin ve etoposid almıştır⁽⁸⁰⁾. Karboplatinin potansiyel karaciğer hastalığındaki kullanımına dikkat etmelidir.

Çeşitli Ajanlar

E. coli L-asparajinazı (L-Asp) serumdaki L-asparajini hidrolize eder. Bu non-esansiyel aminoasit azalması ALL hücrelerinde ölüme yol açar. Çünkü bu aminoasiti sentezleyemezler. Hepatik toksisite L-asparajinaz tedavisinde sıklıkla gözlenir. Mekanizması kesin değildir. Fakat asparajin azalmasına bağı protein sentezi bozulabilir. Karaciğerde steatoz lipoprotein sentezinin azalmasına bağı olabilir. Otopside %42-%87 hastada bulunmuştur⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Serum albumin, seruloplazmin, haptoglobulin, transferrin ve gama globulin, koagülasyon faktörleri II, VII, IX, fibrinojen azalması sıktır. PTT progresif olarak yükselir. Aminotransferazlarda, bilirubin ve ALP de ılımlı yükselme olur. Asparajin kırılmasına bağı hiperamonemi olabilir. Bu genel değişiklikler orta seviyede ve geri dönüşümlüdür.

Pegasparagaz bir polietilen glikol bağı enzimdir. Daha az immunojeniktir. Yavaş metabolize olur ve yarı ömrü daha uzundur. Toksikite profili L-asparajinaza benzerdir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve koagülopati potansiyeli vardır⁽⁸⁴⁾.

Prokarbazin, başlangıçta monoaminoksidaz inhibitörü olarak sentez edilmiştir. Daha sonra hodgkin hastalığı, NHL, küçük hücreli akciğer kanseri ve melanomada etkinliği bulunmuştur. Prokarbazin oral yoldan iyi absorbe olur ve idrarla parsiyel olarak atılır. Bütün ilaç hızlıca eritrositler ve hepatik mikrozomal

enzimler tarafından azo-prokarbazine dönüşür. Bu noktada metabolizması açık değildir. Birçok yol olabilir. Doz modifikasyonu hepatik disfonksiyonda tavsiye edilir⁽⁸⁵⁾. Granüloamatöz hepatit nedeni olarak kabul edilir⁽⁸⁶⁾.

Bir vakada hidroksiürenin karaciğer toksisitesi olduğu bildirilmiştir. Bu vakada ilacın yinelenmesi ile hipersensitivite hepatiti tekrar etmiştir⁽⁸⁷⁾.

DTIC-dakarbazin ile tedavi edilen melanoma hastalarında hepatik vasküler zedelenme olduğu birçok kez rapor edilmiştir^(88,89). Klinik bulgular akut hepatik yetmezlik, şok ve ölümdür. Sendrom başladıktan birkaç gün içinde ölüm olur⁽⁸⁸⁾. Patolojik olarak küçük ve orta boy venleri tutar. Fakat klasik non-trombotik VOH'a benzemez. Akut trombotik oklüzyon görülür. Eozinofili ve eozinofilik infiltratlar sıklıkla bulunur. Bu allerjik idiosenkratik mekanizma olduğunu destekler^(88,90). DTIC hepatik mikrozomal yolla metabolize edilir ve anormal karaciğer fonksiyonları olan hastalarda hematolojik toksisite riski artar⁽⁹¹⁾.

Biyolojik Cevap Düzenleyicileri

Rekombinant alfa-interferon hairy cell lösemi, multipl myeloma, NHL, AIDS ile ilişkili kaposi sarkom ve miyeloproliferatif hastalıklarda kullanılır. Sıklıkla aminotranferaz kullanımını sırasında artar. Tedavi kesilince düşer^(92,93). Yüksek dozlardaki (>10 milyon ünite/gün) hepatotoksisite doz bağımlıdır^(94,95). Düşük dozlarda kronik viral hepatitte kullanılır.

İnterlökin-2 (IL-2) renal hücreli karsinoma ve melanomada kullanılır. Birçok hastada IL-2 ile tedavi sırasında serum bilirübini 2-7 mg/dl arasında yükselir ve intrahepatik kolestaza bağlıdır⁽⁹⁶⁾. AST, ALT ve ALP yükselmesi ve hipalbuminemi ve uzamış PT sıklıkla bulunur. IL-2 kupffer hücrelerini aktive eder. Hepatik sinüzoidal endotele doğru lökosit ve platelet adezyonunu aktive eder. Sinüzoidal perfüzyon bozulur ve hepatik hasar olur⁽⁹⁷⁾. Tedavi kesildikten birkaç gün sonra normale döner.

Hormonlar

Birçok yeni ajan bulunmasına rağmen androjenler halen meme kanserinde hormonal

girişim için kullanılır ve intrahepatik kolestaz riski taşır⁽⁹⁸⁾. 17-alkil androjen potansiyel olarak hepatik adenokarsinom geliştirme riski taşır^(99,100).

Kolestatik hepatit idiosenkratik olarak prostat kanserinde antiandrojen flutamid, megestrol asetat ve tamoksifenin meme kanserinde kullanımında geliştiği rapor edilmiştir^(101,102).

Hepatik Ven-Oklusiv Hastalık (VOH)

Kemik iliği transplantasyonunda yüksek doz kemoterapötik ajanlar, total vücut radyasyonu ve kombinasyon kemoterapisi hepatotoksisiteye yol açabilir. VOH küçük intrahepatik venlerin subendotelial fibrin oluşumu ile nontrombotik obliterasyonudur⁽¹⁰³⁾. Konjesyon ve potansiyel sentrilobuler hepatosit nekrozu ile birlikte. Sıklıkla kemik iliği transplantasyonunda olur⁽¹⁰⁴⁾. VOH semptomları; kemik iliği transplantasyonundan sonraki yirmi gün içinde ağırlı hepatomegali, hızlı gelişen asit, açıklanamayan kilo alma ve bilirübini 2 mg/dl'in üzerinde olmasıdır⁽¹⁰⁵⁾. Vasküler genişleme hepatomegaliye ve asite yol açar. Eğer akut faz geri dönmezse venlerde progresif fibrozis ve sentrilobuler hepatositlerde atrofi olur⁽¹⁰³⁾. Tedavi büyük ölçüde destekleyicidir. Esas olarak tuz ve sıvı kısıtlamasına dayanır. Bütün büyük kemik iliği transplantasyon serilerinde insidans %10-20'dir⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Mortalite ise %7-50 arasında değişir. VOH ile ilgili olabilen kemoterapötik ajanlar, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler ve çeşitli kombinasyonlardır⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Yüksek doz siklofosamid kemoterapisi kemik iliği transplantasyonuna hazırlık için yalnız veya diğer ajanlarla birlikte hepatik VOH'a sebep olabilir^(103,108).

Busulfan 16 mg/kg veya daha yüksek dozlarda yetişkinlerde %20, çocuklarda %5 hepatik VOH'a neden olabilir^(109,110). Busulfan klirensi çocuklarda yetişkinlerden daha hızlıdır⁽¹¹¹⁾.

Kemik iliği transplantasyonunda Graft-Versus-host hastalığı VOH ile ilişkili olabilir. Fakat bütün vakalarda ilaçla ilgilidir. VOH 6-tyoguanin ile beraber olabilir. İlaç kesilince geri döner^(45,46).

Hepatopati-trombositopeni sendromu (HTS) VOH ile uyumlu bir sendromdur. Wilmis hastalarında rapor edilmiştir⁽¹¹²⁾. HTS, kombinasyon kemoterapisi alan hastalarda 355 kişi içinde 5 kişide (%1.4) görülmüştür. Vinkristin alan 146 hastada görülmemiştir. Bu sendrom tanıdan on hafta içinde oluşmakta, ortalama oniki gün devam etmekte ve destekleyici tedavi ile çözülmektedir. Vinkristin ile aktinomin-D alan hastaların %3'ünde hepatomegali, serum enzimlerinde artma, hiperbilirubinemi ve asit gelişmektedir ve böylece hepatik VOH benzeri sendrom oluşmaktadır⁽¹¹³⁾. Bu etki radyasyon almamış çocuklarda nefrektomi olsun ya da olmasın gözükmemektedir.

Kombinasyon Kemoterapisi

Kombinasyon kemoterapisinin gelişmesi hepatotoksisite ile ilgili yeni delilleri ortaya koymuştur ve ileride daha fazla örnek olacaktır. Kombine kemoterapide bir çok kemoterapik ajan kullanılır. Her biri farklı etki mekanizması ve toksisite profiline sahiptir. Daha çok tümör öldürme potansiyeli ile birlikte toksisitede artmaktadır. 6-MP, doksorubisin ile beraber refrakter lösemi hastalarında kullanıldığında bu fenomen görülmektedir⁽¹¹⁴⁾. Hiperbilirubinemi, AST ve alkalen fosfataz yüksekliği her iki tedavi arasında normale döner. Karaciğer otopsisinde intrahepatik kolestaz, hepatosellüler nekroz, lösemik infiltrasyon veya yağlı değişiklikler görülmüştür. Araştırmacılara göre doksorubisinin intrasellüler toplanması 6-MP'nin hepatotoksik etkisini potansiyelize etmektedir.

Hepatik noduler rejeneratif hiperplazi (NRH) kronik granülositik lösemili hastalarda busulfan ve 6-tiyoguanin kombinasyonu ile tedavide gözlenmiştir⁽¹¹⁵⁾. NRH dejeneratif hepatositlerin diffüz nodulleri ile karakterizedir. Sirozdaki fibröz septa yoktur ve siroza ilerleme olmaz. Kronik olarak sessiz olabilir veya portal hipertansiyona doğru ilerleme olabilir. VOD'da olduğu gibi başlangıç hasarının vasküler olduğuna inanılmaktadır⁽¹¹⁶⁾.

Yüksek grade'li gliomalarda yüksek doz BCNU ve etoposid kullanıldığında 4 hastadan 2'sinde asit, hiperbilirubinemi ve trombositopeni gelişip ölüm olmuştur⁽¹¹⁷⁾. ALL tedavisinde kullanılan ajanların bir çoğu potansiyel hepatotoksiktir.

Meme kanserinde metotreksat, siklofosfamid ve 5-FU ile adjuvan kemoterapi sırasında anormal karaciğer testleri ve fokal radyonüklid defektler olmuştur⁽¹¹⁸⁾. Karaciğer biyopsisinde ciddi lokal inflamasyon görülmüştür. Büyük bir çalışmada siklofosfamid ve 5-FU ile doksorubisin adjuvan tedavide 77 hastada karaciğer fonksiyon anormallikleri bulunmuştur⁽¹¹⁹⁾. Bu anormallikler tedavinin ilk üç ayında görülmüştür. 5-FU ile levamizol kombinasyonu stage 3 kolon kanseri rezeksiyonunda adjuvan tedavide kullanılmıştır. Potansiyel hepatotoksitesi vardır. Bir seride randomize çalışmada yalnız levamizol veya levamizol 5-FU kombinasyonunda %39 her iki ilacı alan hastada karaciğer toksisitesi görülmüştür⁽¹²⁰⁾. Alkalen fosfataz yüksekliği en sıktır. Transaminaz veya serum bilirubin yüksekliği bunu takip eder. Bu değişiklikler asemptomatiktir. Tedavi kesilince durur. CEA yüksekliği veya tomografide yağlı karaciğer ile birlikte.

Revesibl hepatik steatoz metastatik kolorektal kanserin alfa-interferon ve 5-FU kombinasyonu ile tedavi edilen 30 hastada gözlenmiştir⁽¹²¹⁾. Lenfomada vinkristinin abdominal radyoterapi ile kombinasyonunda ciddi hepatik toksisite görülmüştür. Araştırmacılar hepatik toksisitenin radyasyonun vinkristinin karaciğerden geçişini geciktirmesi sebebiyle oluştuğunu bulmuşlardır.

Antiemetik olan ondansetron hepatosellüler hasar ve sarılığa yol açabilir⁽¹²²⁾. G-CSF hepatite katkıda bulunabilir. G-CSF sekrete eden tümörler paraneoplastik hepatite sebep olabilirler⁽¹²³⁾.

Hiperamonemi sendromu yüksek doz kombine kemoterapi alan hematolojik neoplazmlarda rapor edilmiştir⁽¹²⁴⁾. Bu sendrom progresif mental durum değişiklikleri, respiratuvar alkaloz, plazma amonyum seviyesinde belirgin artma, karaciğer testlerinde ılımlı yükselme ile karakterizedir. Etyolojisi aydınlatılamamıştır.

Sonuç

Kemoterapötik ajanlar yalnız veya kombine olarak hipersensitivite reaksiyonu veya direkt hepatik toksisite gösterebilirler. Karaciğer

fonksiyonlarındaki değişiklik ilaç metabolizmasını değiştirebilir ve nonhepatik toksisite riskini artırabilir. Doz modifikasyonu hepatik hastalıklarda büyük ölçüde empiriktir (Tablo V).

Tablo IV. Karaciğer Hastalığında Kemoterapi Doz Modifikasyonu.

Ajan	Bilirubin	Aminotransferaz	Alkalin fosfataz	% doz uygulaması	Referans
Siklofosamid				Aynı doz	
Sitarabin		Herhangi bir		%50 doz (Toksosite monitorizasyonu)	
Dactinomisin		Herhangi bir		%50 doz (Toksosite monitorizasyonu)	
Doksorubisin		ALT veya AST 2 – 3 x N		%75	57
	20 – 51 µM	ALT veya AST >3 x N		%50	
	51 – 85 µM			%25	
	>85 µM			%0	
5-FU	>85 µM			%0	
Vinkristin			Yükselmiş	%50	69
Prokarbazin	>85 µM	ALT veya AST >180		%0	
Gemsitabin				Aynı doz	
Bleomisin				Aynı doz	
Sisplatin				Aynı doz	
Melfalan				Aynı doz	
Mitomisin				Aynı doz	
Paklitaksel	<1.5 mg/dl	AST 2 x N		%75	70
	1.6 – 30 mg/dl			%40	
	73 mg/dl			%25	

Geliş Tarihi : 01.02.2002

Yayına kabul tarihi : 05.04.2002

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. No. 13 D. 12

SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Watkins PB. Drug metabolism by cytochromes P450 in liver and small bowel. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 511-526.
2. Radominska-Pandya A, Little JM, Pandya JT, et al. UDP- glucuronosyltransferases in human intestinal mucosa. Biochim Biophys Acta 1998; 1394: 199-204.
3. Leinweber FJ. Possible physiological roles of carboxylic ester hydrolases. Drug Metab Rev 1987; 19: 379-439.

4. Thompson PW, Jones DD, Currey HL. Cytidine deaminase activity as a measure of acute inflammation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1986; 45: 9-14.
5. Sitar DS. Human drug metabolism in vivo Pharmacol Ther 1989; 43: 363-375.
6. Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. Eur J Cancer 1998; 34: 1493-1499.
7. Diasio Rb, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. J Clin Invest 1988; 81: 47-51.
8. Dalen P, Frengell C, Dahl ML, Sjöqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an

- ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543-544.
9. Ratain MJ, Schilsky RL, Conley BA, et al. Pharmacodynamics in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1739-1753.
 10. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of antineoplastic agents. *Int J Cancer*. 1998; 11: 48-51.
 11. Ghabrial H, Desmand PV, Watson KJ, et al. The effects of age and chronic liver disease on the elimination of temazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 93-97.
 12. Hoyumpa AM, Schenker. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology* 1991; 13: 786-795.
 13. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271.
 14. DeSmet VJ. Drug induced liver disease: pathogenetic mechanisms and histopathological lesions. *Eur J Med* 1993; 2: 36-47.
 15. Aubrey DA. Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide. *Br Med J* 1970; 3: 588.
 16. Walters D, Robinson RG, Dick-Smith JB et al. Poor response in two cases of juvenile rheumatoid arthritis to treatment with cyclophosphamide. *Med J Aust* 1972; 2: 1070.
 17. Bacon AM, Rosenberg SA. Cyclophosphamide hepatotoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982; 97: 62-66.
 18. Goldberg JW, Lidsky MD. Cyclophosphamide associated hepatotoxicity. *South Med J* 1985; 78: 222-223.
 19. Snyder LS, Heigh RL, Anderson ML. Cyclophosphamide induced hepatotoxicity in a patient with Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1203-1204.
 20. Shaunak S, Munro JM, Weinbren K et al. Cyclophosphamide induced liver necrosis: a possible interaction with azathioprine. *Q J Med, New Series* 1988; 252: 309-317.
 21. Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
 22. Lazarus HM, Herzig RH, Graham Pole J et al. Intensive melphalan chemotherapy and cryopreserved autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 359-367.
 23. Leff RS, Thompson JU, Johnson DB et al. Phase II trial of high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for metastatic colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1586-1591.
 24. Amromin GD, Delman RM, Shanbran E. Liver damage after chemotherapy for leukemia and lymphoma. *Gastroenterology* 1962; 42: 401-410.
 25. Morris LE, Guthrie TH. Busulfan induced hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 682-683.
 26. Meredith MJ, Reed DJ. Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosourea (BCNU). *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 1383-1388.
 27. De Vita VT, Carbone PP, Owens AH Jr et al. Clinical trials with 1,3-bis (2-chloroethyl)-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res* 1965; 25: 1876-1881.
 28. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma II: results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973; 79: 108-118.
 29. Schein PS, O'Connell MJ, Blom J et al. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974; 34: 993-1000.
 30. Pizzuto J, Aviles A, Ramos E et al. Cytosine arabinoside induced liver damage: histopathologic demonstration. *Med Pediatr Oncol* 1983; 11: 287-290.
 31. George CB, Mansour RP, Redmond J et al. Hepatic dysfunction and jaundice following high-dose cytosine arabinoside. *Cancer* 1984; 54: 2360-2362.
 32. Bateman JR, Pugh RP, Cassidy FR et al. 5-Fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration. *Cancer* 1971; 28: 907-913.
 33. Hohn D, Melnick J, Stagg R et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine. *J Clin Oncol* 1985; 3: 98-102.
 34. Doria MI Jr, Shepard KV, Levin B et al. Liver pathology following hepatic arterial infusion chemotherapy: hepatic toxicity with FUDR. *Cancer* 1986; 58: 855-861.
 35. Kemeny N, Daly J, Reichman B et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465.
 36. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-693.
 37. Pettavel J, Gardiol D, Bergier N et al. Fatal liver cirrhosis associated with long term arterial infusion of floxuridine. *Lancet* 1986; 1162-1163.

38. Shepard KV, Levin B, Karl RC et al. Therapy for metastatic colorectal cancer with hepatic artery infusion chemotherapy using a subcutaneous implanted pump. *J Clin Oncol* 1985; 3: 161-169.
39. Niederhuber JE, Grochow LB. Status of infusion chemotherapy for the treatment of liver metastases. *Princ Pract Oncol Updates* 1989; 3: 1-9.
40. Einhorn M, Davidson I. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *JAMA* 1964; 188: 802-806.
41. Shorey J, Schenker S, Suki WN et al. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch Intern Med* 1968; 122: 54-58.
42. Rosman M, Bertino JR. Azathioprine. *Ann Intern Med* 1973; 79: 694-700.
43. DuVivier A, Munro DD, Verboy J. Treatment of psoriasis with azathioprine. *Br Med J* 1974; 1: 49-51.
44. Barrowman JA, Kutty PK, Ra MU et al. Sclerosing hepatitis and azathioprine [letter]. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 221-222.
45. Griner PF, Elbad AWA, Packman CH. Venous-occlusive disease of the liver after chemotherapy of acute leukemia. *Ann Intern Med* 1976; 85: 578-582.
46. Satti MB, Weinbren K, Gordon-Smith EC. 6-thioguanine as a cause of toxic venous-occlusive disease of the liver. *J Clin Pathol* 1982; 35: 1086-1091.
47. Gill RA, Onstad GR, Cardamone JM et al. Hepatic venous-occlusive disease caused by 6-thioguanine. *Ann Intern Med* 1982; 96: 58-60.
48. Krivoy N, Raz R, Carter A et al. Reversible hepatic venous-occlusive disease and 6 thioguanine [letter]. *Ann Intern Med* 1982; 96: 788.
49. Leme PR, Creaven PJ, Allen LM et al. Kinetic model for the disposition and metabolism of moderate and high-dose methotrexate (NSC 740) in man. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 811-817.
50. Colsky J, Greenspan EM, Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *Arch Pathol Lab Med* 1955; 59: 198-206.
51. McIntosh S, Davidson DL, O'Brien RT et al. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J Pediatr* 1977; 90: 1019-1021.
52. Hutter RVP, Shipkey FH, Tan CTC et al. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia: a complication of therapy. *Cancer* 1960; 13: 288-307.
53. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 111-118.
54. Podurgiel BJ, McGill DB, Ludwig J et al. Liver injury associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 787-792.
55. Warin AP, Landells JW, Leveae GM et al. A prospective study of the effects of weekly oral methotrexate on liver biopsy. *Br J Dermatol* 1975; 93: 321-322.
56. Fried M, Kalra J, Ilardi C et al. Hepatocellular carcinoma in a long term survivor of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60: 2548-2552.
57. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin chemotherapy. Efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high dose schedule. *Cancer* 1974; 33: 19-27.
58. Farrell GC. *Drug-Induced Liver Disease*. New York: Churchill Livingstone, 1994.
59. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine safety review. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 191-201.
60. Aviles A, Herrera J, Ramos E et al. Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 912-913.
61. Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1986; 105: 67-81.
62. Paciucci PA, Sklarin NT. Mitoxantrone and hepatic toxicity [letter]. *Ann Intern Med* 1986; 105: 805-806.
63. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin. A new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31: 903-914.
64. Brown JH, Kennedy BJ. Mithramycin in the treatment of disseminated testicular neoplasms. *N Engl J Med* 1965; 272: 111-118.
65. Kennedy BJ. Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy. *Am J Med* 1970; 49: 494-503.
66. Green L, Donehower RC. Hepatic toxicity of low doses of mithramycin in hypercalcemia. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1379-1381.
67. Tefft M, Traggis D, Filler RM. Liver irradiation in children: acute changes with transient leukopenia and thrombocytopenia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969; 106: 750-765.
68. Huizing MT, Sewberath Misser VH, Pieters RC et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13: 381-404.
69. Desai ZR, Van den Berg HW, Bridges JM et al. Can severe vincristine neurotoxicity be prevented? *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8: 211-214.
70. Huizing MT, Sewberath Misser VH, Pieters RC et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13: 381-404.

71. Issell BF, Crooke ST. Etoposide (VP-16). *Cancer Treat Rev* 1979; 6:1 07-124.
72. Tran A, Housset C, Boboc B et al. Etoposide (VP-213) induced hepatitis. Report of three cases following standard-dose treatments. *J Hepatol* 1991; 12: 36-39.
73. Johnson DH, Greco FA, Wolff SN. Etoposide induced hepatic injury: a potential complication of high-dose therapy. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 1023-1024.
74. Chan HY, Meyers FJ, Lewis JP. Highdose VP-16 with intermediate dose cytosine arabinoside in the treatment of relapsed acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20: 265-266.
75. Perry MC, Moertel CG, Schutt AJ et al. Phase II studies of dianhydrogalactitol and VP-213. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 1247-1250.
76. Burris HA, Fields FM. Topoisomerase inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 333-355.
77. Cavalli F, Tschopp L, Sonntag RW et al. A case of liver toxicity following cis-diammine dichloroplatinum (II) treatment. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 2125-2126.
78. Hill JM, Loeb E, MacLellan A et al. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 647-659.
79. Hruban RH, Sternberg SS, Meyers P et al. Fatal thrombocytopenia and liver failure associated with carboplatin therapy. *Cancer Invest* 1991; 9: 263-268.
80. Christian MC. Two toxicities associated with carboplatin use: a. gross hematuria b. hepatic veno-occlusive disease. Bethesda, MD: Department of Health & Human Services bulletin, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1989.
81. Haskell CM, Canellos GP, Leventhal BG et al. L-Asparaginase: therapeutic and toxic effects in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1969; 281: 1028-1034.
82. Capizzi RL, Bertino JR, Handschumacher RE. L-Asparaginase. *Annu Rev Med* 1970; 21: 433-444.
83. Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK et al. Toxicity of *E. coli* L-asparaginase in man. *Cancer* 1970; 25: 253-278.
84. Muss HB, Spell N, Scudiero D et al. A phase II trial of PEG-L-asparaginase in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Invest New Drugs* 1990; 8: 125-130.
85. Chabner BA, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 349-393.
86. McMaster KR, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest* 1981; 44: 61-73.
87. Heddle R, Calvert AF. Hydroxyurea induced hepatitis. *Med J Aust* 1980; 1: 121.
88. McClay E, Lusch CJ, Mastrangelo MJ. Allergy-induced hepatic toxicity associated with dacarbazine [letter]. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 219-220.
89. Goldberg RM, Ayoob M, Sigals R et al. Phase I-II trial of lymphoblastoid interferon in metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 813-816.
90. Erichsen C, Jonsson R. Veno-occlusive liver disease after dacarbazine therapy (DTIC) for melanoma. *J Surg Oncol* 1984; 27: 268-270.
91. Koren G, Beatty A, Seto A et al. The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 363-371.
92. Asbury RF, Rosenthal SN, Descalzi ME et al. Hepatic veno-occlusive disease due to DTIC. *Cancer* 1980; 45: 2670-2674.
93. Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 336-352.
94. Quesada JR, Talpaz M, Rios A et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients. *J Clin Oncol* 1986; 4: 234-243.
95. Figlin RA, DeKernion JB, Maldazys J et al. Clinical and phase I-II studies: treatment of renal cell carcinoma with alpha (human leucocyte) interferon and vinblastine in combination. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 263-267.
96. Fisher B, Keenan AM, Garra BS et al. Interleukin-2 induces profound reversible cholestasis: a detailed analysis in treated cancer patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1852-1862.
97. Nakagawa K, Miller FN, Simds DE et al. Mechanisms of interleukin-2 induced hepatic toxicity. *Cancer Res* 1996; 56: 507-510.
98. Werner SC, Hanger FM, Kritzer R. Jaundice during methyl testosterone therapy. *Am J Med* 1950; 8: 325-331.
99. Bernstein MS, Hunter RL, Hachnin S. Hepatoma and peliosis hepatitis in Fanconi's anemia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1135-1136.
100. Henderson JT, Richmond J, Sumerling MD. Androgenic-anabolic steroid therapy and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1973; 1: 934.
101. Rosman AS, Frissora-Rodeo C, Marshall AT et al.

- Cholestatic hepatitis following flutamide. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1756-1759.
- 102.** Foitl DR, Hyman G, Lefkowitz JH. Jaundice and intrahepatic cholestasis following high dose megestrol acetate for breast cancer. *Cancer* 1989; 63: 438-439.
- 103.** Rollins BJ. Hepatic veno-occlusive disease. *Am J Med* 1986; 81: 297-306.
- 104.** Wasserheit C, Acaba L, Gulati S. Abnormal liver function in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematological malignancies. *Cancer Invest* 1995; 13: 347-354.
- 105.** Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000; 64: 281-291.
- 106.** Lehmer LM, Enck RE. Hepatic vein thrombosis after chemotherapy for histiocytoma [letter]. *Ann Intern Med* 1978; 88: 575-576.
- 107.** Gottfried MR, Sudilovsky O. Hepatic veno-occlusive disease after high-dose mitomycin and autologous bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 1982; 13: 646-650.
- 108.** Antman K, Eder JP, Elias A et al. High-dose alkylating agent preparative regimen with autologous bone marrow support: the Dana-Farber Cancer Institute/Beth Israel Hospital experience. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 119-125.
- 109.** Vassal G, Hartmann O, Benhamou E. Busulfan and veno-occlusive disease of the liver. *Ann Intern Med* 1990; 112: 881.
- 110.** Grochow LB, Jones RJ, Brundett RB et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25: 55-61.
- 111.** Vassal G, Gouyette A, Hartmann E et al. Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 386-390.
- 112.** Raine J, Bowman A, Wallendzus K et al. Hepatopathy-thrombocytopenia syndrome: a complication of dactinomycin therapy for Wilms' tumor. A report from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 268-273.
- 113.** Green DM, Norkool P, Breslow N et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and actinomycin D using single or divided dose schedules: a report from the national Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1525-1530.
- 114.** Minow RA, Stern MH, Casey JH et al. Clinicopathologic correlation of liver damage in patients treated with 6-mercaptopurine and adriamycin. *Cancer* 1976; 38: 1524-1528.
- 115.** Key NS, Kelly PMA, Emerson PM et al. Oesophageal varices associated with busulphan-thioguanine therapy for chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 1987; 1050-1052.
- 116.** Wanless IR, Godwin TA, Allen F et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematological disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with a hypothesis on the pathogenesis. *Medicine* 1980; 59: 367-379.
- 117.** Wolff S. High-dose carmustine and high-dose etoposide: a treatment regimen resulting in enhanced hepatic toxicity. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1464-1465.
- 118.** Vaughan WP, Wilcox PM, Alderson PO et al. Hepatic toxicity of adjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Med Pediatr Oncol* 1979; 7: 351-359.
- 119.** Larroquette CA, Hortobagyi GN, Buzdar AU et al. Subclinical hepatic toxicity during chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1986; 256: 2988-2990.
- 120.** Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2386-2390.
- 121.** Sorenson P, Edal AL, Madsen EL et al. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2a and 5-fluorouracil. *Cancer* 1995; 75: 2592-2596.
- 122.** Verrill M, Judson I. Jaundice with ondansetron. *Lancet* 1994; 344: 190-191.
- 123.** Suzuki A, Takahashi T. Liver damage in patients with colony-stimulating-factor-producing tumors. *Am J Med* 1993; 94: 125-132.
- 124.** Mitchell RB, Wagner JE, Karp JE et al. Syndrome of idiopathic hyperammonemia after high-dose chemotherapy: review of nine cases. *Am J Med* 1988; 85: 662-667.