

Hepatotoksyczność zaindukowana paklitakselem u pacjentki z potrójnie negatywnym rakiem piersi – opis przypadku

Paclitaxel-induced hepatotoxicity in a patient with triple negative breast cancer – a case report

Natalia Kostewicz¹, Paulina Kaczmarska¹, Agnieszka Karbownik²,
Joanna Stanisławiak-Rudowicz³

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Katedra i Klinika Onkologii, Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Paklitaksel to chemioterapeutyk stosowany w terapii nowotworów piersi oraz mięsaka Kaposiego, jajnika i płuc. Obecnie, badania kliniczne sprawdzają jego potencjał leczniczy (preparaty z albuminą) m.in. w terapii raka dróg żółciowych. Lek ten może powodować wzrost parametrów wątrobowych takich jak bilirubina, fosfataza zasadowa, czy aminotransferaza asparaginowa. Jednak znane są również rzadkie przypadki ciężkiej hepatotoksyczności zagrażającej życiu pacjenta. **Materiały i metody.** Pacjentka z potrójnie negatywnym rakiem piersi lewej T4N1M0 G2 (Ki67 = 90%) z zaplanowaną chemioterapią adjuwantową: 4 cykle doksorubicyna + cyklofosamid i 12 cykli *paclitaxel weekly* (paklitaksel). Dodatkowo, pacjentka otrzymywała kapecytabinę jako terapię podtrzymującą po zabiegu operacyjnym przez okres 6 miesięcy. **Wyniki.** Zastosowane leczenie wiązało się ze skuteczną odpowiedzią kliniczną, jednak już po 1 cyklu chemioterapii *paclitaxel weekly* odnotowano wzrost aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, dlatego zdecydowano o zmniejszeniu dawki leku do 80% dawki należącej. Po przyjęciu 6. cyklu *paclitaxel weekly* stwierdzono toksyczność wątrobową na poziomie G3 wg CTCAE, co wiązało się z przerwaniem leczenia. **Wnioski.** Należy uważnie monitorować parametry wątrobowe – zarówno przed i w trakcie, jak i po terapii paklitakselem. Opisy kolejnych przypadków mogą przyczynić się do opracowania najskuteczniejszych metod leczenia hepatotoksyczności podczas terapii paklitakselem. (*Farm Współ 2019; 12: 218-224*)

Słowa kluczowe: paklitaksel, hepatotoksyczność, potrójnie ujemny rak piersi

Abstract

Introduction. Paclitaxel is a chemotherapeutic agent used in the treatment of Kaposi's sarcoma and breast, ovarian and lung cancers. Currently, clinical trials are exploring its therapeutic potential (formulation with albumin), e.g. as cholangiocarcinoma treatment. This drug may cause an increase in hepatological parameters, such as bilirubin, alkaline phosphatase or aspartate aminotransferase. However, rare cases of severe life-threatening hepatotoxicity were reported. **Materials and methods.** A patient with triple negative left breast cancer T4N1M0 G2 (Ki67=90%) was scheduled with adjuvant chemotherapy: 4 cycles of adriamycin + cyclophosphamide and 12 cycles of *paclitaxel weekly* (paclitaxel). In addition, the patient received capecitabine as a maintenance therapy for six months. **Results.** The treatment was associated with a high clinical response, but after only 1 cycle of *paclitaxel weekly* an increase in alanine and aspartate aminotransferases was observed. Therefore, it was decided to reduce the dose to 80%. After 6th cycle of *paclitaxel weekly*, the treatment was withdrawn due to liver toxicity reached up to G3 (according to CTCAE). **Conclusions.** Hepatic function should be closely monitored - before, during and after paclitaxel therapy. Future case reports may help to select the most effective strategies for rare paclitaxel-induced liver impairment. (*Farm Współ 2019; 12: 218-224*)

Keywords: paclitaxel, hepatotoxicity, triple negative breast cancer

Wstęp

Paklitaksel jest inhibitorem mitozy stosowanym w terapiach pierwszego i drugiego wyboru, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Wykazuje skuteczność w leczeniu raka piersi, raka jajnika, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz mięsaka Kaposiego [1]. Na rynku farmaceutycznym dostępne są również preparaty zawierające paklitaksel połączony z białkami (np. albuminą), co zwiększa efektywność leczenia [2], które obecnie są oceniane w badaniach klinicznych inwazyjnego raka pęcherza moczowego, raka dróg żółciowych, raka przełyku oraz dla mięsaka tkanek miękkich [3].

Do bardzo częstych (> 1/10 pacjentów) działań niepożądanych paklitakselu należą zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), mielosupresja, łagodne reakcje nadwrażliwości oraz neurotoksyczność (głównie nerwów obwodowych) [1]. Ze strony wątroby i dróg żółciowych obserwuje się zwiększone stężenia bilirubiny, fosfatazy zasadowej (ang. *alkaline phosphatase*; ALP) oraz aminotransferazy asparaginowej (ang. *aspartate aminotransferase*; AST) [1]. Od 2003 roku Europejska Agencja ds. Leków odnotowała na świecie łącznie 89 przypadków poważnych działań niepożądanych (sklasyfikowanych jako hepatotoksyczność, uszkodzenie wątroby zaindukowane lekiem lub niewydolność wątroby), których potencjalną przyczynę stanowiło podanie paklitakselu w formułacji bez lub z albuminami. W 64 przypadkach zaraportowano ciężkie działania niepożądane: konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenia (n = 13), wystąpienie stanu zagrożenia życia (n = 6) lub śmierć pacjenta (n = 45) [4].

Paklitaksel transportowany jest z krwi do wątroby za pomocą polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. *Organic Anion Transporting Polypeptides*; OATP), kodowanych przez geny *SLC* (ang. *solute carrier*) [5]. Jego eliminacja z organizmu zachodzi głównie na drodze metabolizmu wątrobowego (przez izoenzymy cytochromu CYP2C8 i CYP3A4) i wydzielania z żółcią, a biologiczny okres półtrwania wynosi 12-33 h (śr. 23,7 h) [1].

Artykuł przedstawia przypadek rzadkiej hepatotoksyczności zaindukowanej paklitaksem.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 39, leczona w szpitalu rejonowym powiatu poznańskiego z rozpoznaniem rakiem piersi

lewej T4N1M0 G2 (ang. *grade 2*, stopień 2) potrójnie negatywnym z ekspresją antygenu Ki67 na poziomie 90% [6] została zakwalifikowana do chemioterapii neoadjuwantowej: 4 cykle AC (ang. *Adriamycin and Cyclophosphamide*, doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) i 12 cykli *paclitaxel weekly* (paklitaksel) 80 mg/m². Po 3 cyklu AC u chorej wystąpiła gorączka neutropeniczna i od tego czasu pacjentka otrzymywała czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) w postaci pegylowanej po każdym cyklu chemioterapii jako wtórną profilaktykę gorączki neutropenicznej. Podania G-CSF były dobrze tolerowane. Po 4 cyklach chemioterapii z dobrą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie, chora rozpoczęła chemioterapię *paclitaxel weekly*. Przed podaniem pierwszej dawki paklitakselu, w dniu zerowym (D0) próby wątrobowe wynosiły: aminotransferaza alani nowa (ang. *alanine aminotransferase*, ALT) = 89 U/L (norma 0-34 U/L) i AST = 57 U/L (norma 0-31 U/L). Jednak po pierwszym cyklu chemioterapii (D7) odnotowano ich wzrost (ALT = 138 U/L, AST = 81 U/L), dlatego zdecydowano o zmniejszeniu dawki cytostatyku do 80% dawki należącej oraz wdrożeniu leczenia hepatoprotekcyjnego od 2. cyklu (Hepatil® 3 x 2 tabl. i Essentiale Forte® 2 x 1 tabl.). Cykle 2-5 podane zostały w 80% dawki należącej przy leczeniu hepatoprotekcyjnym i toksyczności G2 wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [7]. Przy przyjęciu na 6. cykl *paclitaxel weekly* (D28), odnotowano toksyczność wątrobową na poziomie G3 wg CTCAE (ALT = 167 U/L, AST = 83 U/L), dlatego zdecydowano o przerwie w leczeniu i pobrano materiał do badań wirusologicznych, które dały wyniki ujemne. Mimo przerwy w leczeniu, w 35. dniu odnotowano dalszy wzrost parametrów wątrobowych, G3 wg CTCAE [7] (ALT = 203 U/L, AST = 143 U/L). Podjęto decyzję o modyfikacji leczenia i zalecono ponowną kontrolę parametrów wątrobowych po 2 tygodniach. Leczenie hepatoprotekcyjne zmodyfikowano po konsultacji w Poradni Hepatologicznej (Essentiale forte® 3 x 2 tabl., Sylimarol® 70 mg 3 x 1 tabl., Heparegen® 2 x 1 tabl.). W 49. dniu u pacjentki nadal występowała hepatotoksyczność (obecnie 4 tygodnie od ostatniego podania *paclitaxel weekly* w 80% dawki należącej) – ALT = 178 U/L, ASAT = 95 U/L. Zdecydowano o przerwie w leczeniu i zakwalifikowaniu chorej do leczenia operacyjnego ze względu na dobrą odpowiedź kliniczną. W 93. dniu wykonano mastektomię

lewostronną i biopsję węzła wartowniczego (ang. *sentinel node biopsy*; SNB) pachy lewej – w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian nowotworowych, regresja guza po chemioterapii, węzły chłonne 2 – bez komórek nowotworowych. Ze względu na wysokie ryzyko wznowy i ewentualne włączenie pacjentki do udziału w badaniu klinicznym, chora została zakwalifikowana do leczenia podtrzymującego Xelodą® (kapecytabina) 2500 mg/m² w schemacie 14 dni terapii z następową 7-dniową przerwą przez 6 miesięcy. Pierwszy cykl nowej farmakoterapii rozpoczęła w 126. dniu leczenia, w dawce równej 75% dawki należytnej, ze względu na toksyczność wątrobową (ALT = 116 U/L, AST = 52 U/L). Po pierwszym cyklu chemioterapii odnotowano ponownie wzrost parametrów wątrobowych (ALT = 179 U/L, AST = 117 U/L) i dlatego zredukowano dawkę do 50% dawki należytnej. Po drugim cyklu chemioterapii kapecytabiną i leczeniu hepatoprotekcyjnym parametry wątrobowe wskazywały na toksyczność wątrobową G2 wg CTCAE [7]. Obecnie pacjentka kontynuuje 4. cykl chemioterapii kapecytabiną.

W Tabeli I zestawiono wyniki profilu wątrobowego opisywanej pacjentki, natomiast skalę oceny stopnia ciężkości podwyższenia wartości ALT oraz AST prezentuje Tabela II.

Dyskusja

▪ Rola paklitakselu w terapii raka piersi

Wybór metody leczenia raka piersi o różnym stopniu zaawansowania opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej z uwzględnieniem stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji receptorów estrogenowych (ER), receptorów progesteronowych (PgR), antygenu Ki67 oraz onkogenu HER2. Ocena powinna

zawierać także informacje na temat obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów, stanów zagrażających życiu, wieku pacjenta, sprawności psychoruchowej, przebytych chorób oraz stosowanych przewlekle leków czy stanu menopauzalnego w przypadku pacjentek [8]. Zgodnie z ogólnie przyjętymi wytycznymi Polskiej Onkologii Klinicznej dotyczącymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z rakiem piersi, u opisywanej pacjentki zastosowano rekomendowany schemat leczenia: 4 cykle AC i 12 cykli paklitaksel. Terapia antracyklinami skojarzona z taksanami prowadzona w schemacie sekwencyjnym przynosi podobne efekty terapeutyczne, przy zmniejszonej toksyczności w porównaniu z terapią równoległą. Dane sugerują, że podanie paklitakselu (po zakończonych 4 cyklach AC) w dawce 80 mg/m² co tydzień (12 cykli) skutkuje większą skutecznością niż podawanie go w tej samej dawce, ale co 3 tygodnie [8]. Do taksanów wskazanych w terapii raka piersi należy również docetaksel, jednak to paklitaksel cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i jest lepiej tolerowany przez pacjentów [9,10].

▪ Hepatotoksyczność wiązana z przyjęciem paklitakselu

U opisywanej pacjentki, już po pierwszym cyklu *paclitaxel weekly* zaobserwowano wzrost wartości ALT i AST. Stałe nasilanie się hepatotoksyczności pomimo podjętych działań (redukcja dawki i wprowadzenie leczenia hepatoprotekcyjnego po 1. cyklu oraz odstawienie leku przed 6. cyklem) sugeruje, że zmiany wątrobowe zostały zaindukowane podaniem paklitakselu.

Szacuje się, że pewne zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby mogą dotyczyć 20% pacjentów przyjmujących leki z grupy taksanów. Natomiast ryzyko ich nasilenia i wystąpienia dalszych powikłań rośnie wraz

Tabela I. Wykaz wykonywanych badań diagnostycznych (profil wątrobowy)

Table I. List of diagnostic tests performed (hepatic profile)

Kalendarz badań		ALT [U/L]	AST [U/L]
D0	Przed 1. dawką paklitakselu	89	57
D7	Po 1. cyklu paklitakselu	138	81
D28	Przy przyjęciu na 5. cykl paklitakselu	167	83
D35	Początek przerwy w <i>paclitaxel weekly</i>	203	143
D49	2 tygodnie później	178	95
D126	Przed 1. cyklem kapecytabiny (75% DN)	116	52
D147	Po 1. cyklu kapecytabiny	179	117

D0-D147 - dzień nr 0-147; DN - dawka należąca

ze wzrostem przyjmowanej dawki leku [11]. Wśród trzech z osiemnastu pacjentów w wieku 46-71 lat (mediana 59 lat) z potwierdzonym histopatologicznie rakiem trzustki, przyjmujących paklitaksel (w II lub III linii leczenia) w dawce 55-88 mg/m² (mediana 73 mg/m²) przez okres 1-33 cykli (mediana 12) odnotowano hepatotoksyczność G2 (wg WHO). Natomiast jeden pacjent, z współwystępującymi markerami przerzutów do wątroby, ujawnił hepatotoksyczność G4 (wg WHO) [12].

Badanie I fazy liposomalnego paklitakselu (LP; n = 12) vs. paklitakselu (P; n = 3) przyjmowanego przez chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w dawce 125 mg/m² w postaci 30-minutowej infuzji, wykazało częstsze zaburzenia wątrobowe w grupie pacjentów otrzymujących LP [13]. Sugeruje to, że zwiększenie powinowactwa paklitakselu do lipidów (a tym samym poprawienie jego transportu przez błony biologiczne), może nasilać penetrację leku do wątroby, co wiąże się z ryzykiem ujawnienia hepatotoksycznego potencjału chemioterapeutyku.

W 1997 roku opisano śmierć pacjentki (47 lat, rozsiaany rak piersi niereagujący na poprzednie schematy leczenia, bez historii hepatologicznej i nadużywania alkoholu) w ciągu 48 h od przyjęcia pierwszej dawki paklitakselu (*i.v.*, 175 mg/m²) w wyniku narastającej hepatotoksyczności prowadzącej do śpiączki wątrobowej. W związku z występującymi licznymi przerzutami do wątroby, parametry laboratoryjne przed rozpoczęciem terapii były następujące: AST 339 U/L (norma < 27 U/L), ALT 56 U/L (< 25 U/L), dehydrogenaza mleczanowa 1349 U/L (140-280 U/L), ALP 319 U/L (25-90 U/L), γ -Glutamylotranspeptydaza 417 U/L (10-30 U/L), bilirubina 54 μ mol/L (< 17 μ mol/L). Natomiast po 24 h pojawił się letarg, któremu towarzyszył wzrost poziomu AST (714 U/L), ALT (99 U/L), dehydrogenazy mleczanowej (3415 U/L) oraz bilirubiny (86 μ mol/L) [14].

■ Przyczyny występowania zaburzeń czynnościowych wątroby w odpowiedzi na paklitaksel

Do możliwych przyczyn hepatotoksyczności należy interakcja chemioterapeutyku z przyjmowanymi suplementami diety, niektórymi produktami spożywczymi, czy też z lekami stosowanymi doraźnie (np. przeciwbólowymi) lub w przewlekłej terapii chorób współtowarzyszących. Źródłem rzadkiego działania niepożądanego paklitakselu mogą być również osobnicze cechy pacjentki (uwarunkowania

genetyczne) wpływające na losy taksanu w organizmie. Zwiększona ekspozycja na lek – wyrażona jako wzrost wartości pola powierzchni pod krzywą (ang. *Area under the curve*; AUC), biologicznego okresu półtrwania ($t_{0,5}$), stężenia leku we krwi (C) lub zmniejszenie klirensu (Cl) – zwiększa ryzyko działania toksycznego. Analiza wydłużonego czasu ekspozycji na paklitaksel umożliwi prognozowanie wystąpienia neuropatii obwodowej [15].

W badaniach *in vivo* na szczurach (n = 20; 2 grupy badane + 2 grupy kontrolne) porównano wpływ preparatu zawierającego Schisanteryne A (przygotowywanego z etanolowego ekstraktu ziela jednego z gatunków cytryńca, tj. *Schisandra sphenanthera*, stosowanego w medycynie chińskiej w profilaktyce chorób nowotworowych lub zapalnych np. wątroby) na parametry farmakokinetyczne paklitakselu. Doustne podanie suplementu (0,25 g/kg m.c.), na 15 min przed podaniem paklitakselu, istotnie (p < 0,05) zwiększyło ekspozycję szczurów na chemioterapeutyk. W grupie otrzymującej suplement + paklitaksel (*i.v.* 0,5 mg/kg m.c.), zaobserwowano istotny wzrost AUC w ciągu pierwszych 24 h (AUC_{0-24h}; z 163,6 ± 22,1 do 212,7 ± 17,7 ng·h/mL; p < 0,05) oraz zmniejszenie Cl (z 3,2 ± 0,6 do 2,2 ± 0,3 L/h/kg; p < 0,05) – w porównaniu do grupy kontrolnej (paklitaksel *i.v.* 0,5 mg/kg m.c. + *vehiculum*). Jednak największe zmiany wartości parametrów farmakokinetycznych, wywołane wcześniejszym podaniem suplementu, odnotowano w obrębie grupy przyjmującej paklitaksel doustnie (30 mg/kg m.c.), tj. wzrost zarówno AUC_{0-24h} (z 280,8 ± 97,3 do 543,5 ± 115,2 ng·h/mL; p < 0,05), jak i maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}; z 44,6 ± 16,4 do 86,8 ± 16,1 ng/mL; p < 0,05), względem określonej grupy kontrolnej (paklitaksel *p.o.* 30 mg/kg m.c. + *vehiculum*) [16].

Szczury otrzymujące jednocześnie kurkumę oraz docetaksel w pierwszych 8h badania, były poddane 1,86-krotnie większej ekspozycji na taksan, a jego $t_{0,5}$ wydłużył się 1,55-krotnie [17]. Dane te są zbieżne z obserwowanym wpływem kurkuminy (zawartej w kurkumie) na farmakokinetykę i farmakodynamikę paklitakselu. Badania *in vitro* na hodowli komórek raka wątrobowokomórkowego z zaindukowaną opornością na paklitaksel wykazały, że zwiększa ona wrażliwość komórek na chemioterapeutyk - nasilając jego działanie cytotoksyczne i apoptotyczne [18]. Natomiast badania na hodowli nieprawidłowych komórek raka szyjki macicy (linia HeLa) wykazały 3-4-krotnie

większe wchłanianie paklitakselu i kwasu foliowego do wnętrza komórek oraz wzrost cytotoxyczności leku, jeśli przed podaniem taksanu poddano komórki działaniu kurkuminy [19]. W ostatnich latach opisano przypadek niewydolności wątroby u 67-letniego mężczyzny rasy kaukaskiej stosującego liczne suplementy diety (kurkumę, ostepest plamisty, witaminy C, E i A, cynk, selen oraz Chlorellę i tzw. colostrum, czyli siarę bydłą) oraz przewlekłe kilka leków (metforminę + sitagliptynę, alfuzosynę, atorwastatynę, budezonid, formoterol, bromek tiotropium) równoległe z terapią paklitakselem (165 mg/m²). Autorzy łączą wzrost prób wątrobowych (maksymalne wartości: ALT 4188 U/L, AST 2784 U/L) z interakcją paklitakselu z kurkumą oraz Chlorellą [20].

W badaniach *in vivo* jednoczesne podanie myszom paklitakselu (*i.v.*, 18 mg/kg m.c.) i fentanylu (*i.v.*, 25, 50 lub 100 µg/kg m.c.) spowodowało wydłużenie $t_{0,5}$ leku przeciwnowotworowego (z 1,455 do 2,344 h) i spadek jego Cl (z 10,997 do 7,014 mL/h) oraz 2-krotne zwiększenie poziomu ALT w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sam paklitaksel. W wyniku interakcji lek-lek doszło do zahamowania izoenzymu CYP3A4 oraz transportu odkomórkowego za pośrednictwem glikoproteiny P, a w konsekwencji do zmniejszenia nasilenia procesów metabolicznych przy jednoczesnej redukcji wypływu paklitakselu m.in. z hepatocytów - co doprowadziło do toksycznej kumulacji chemioterapeutyku w wątrobie [21].

Na przestrzeni ostatnich lat szczególne zainteresowanie budzi wpływ polimorfizmu genetycznego wybranych alleli cytochromu P450 na efektywność metabolizmu paklitakselu - z czego najczęściej badany jest genotyp CYP2C8*3. Prospektywna analiza farmakogenetyczna pacjentek (n = 59; 51,4 ± 12; 55 lat, inwazyjny rak piersi) otrzymujących paklitaksel (*i.v.*, 80 mg/m²) wykazała istotnie statystycznie (lub zbliżone) korelacje pomiędzy wydłużonym czasem

ekspozycji na stężenie paklitakselu w osoczu powyżej 0,05 µmol/L (parametr służący do m.in. oceny ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej), a zwiększoną powierzchnią ciała ($p = 0,10$), rasą Kaukaską ($p = 0,09$; 93,2% populacji badanej) czy genotypem *SLCO1B1* o niższej aktywności ($p < 0,05$). Wykazano również istotny statystycznie ($p < 0,05$) wpływ obecności genotypów CYP2C8*1/*3 lub CYP2C8*3/*3 na ekspozycję na lek, jednak na podstawie dostępnych danych kwestia kierunku tej zmiany nie jest jednoznaczna i wymaga dalszych badań [5].

▪ Terapia uszkodzeń wątroby zaindukowanych lekiem

CTCAE definiuje niewydolność wątroby jako zaburzenie zdolności do prawidłowych procesów metabolizmu, które w badaniach laboratoryjnych krwi objawiają się przekroczeniem norm dla poziomu amoniaku, bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej, ALP, ALT, AST) i/lub przedłużeniem czasu protrombinowego (INR) [7].

Różnicowanie niewydolności wątroby G1 vs. G2 opiera się na wynikach badań laboratoryjnych, podczas gdy na G3 wskazywać będą również asteriksje, łagodna encefalopatia, zredukowane czynności życia codziennego oraz uszkodzenie wątroby spowodowane lekiem (ang. *drug-induced liver injury*; DILI). G4 jest stanem wymagającym natychmiastowej interwencji, który w przypadku braku jej skuteczności może prowadzić do G5 – śmierci [7].

CTCAE definiując DILI powołuje się na prawo sformułowane przez Hymana Zimmermanna tzw. Hy's Law [7], w myśl którego – pacjent, u którego po zażyciu leku, odnotowuje się wzrost wartości ALT lub AST na poziomie G2 lub wyżej oraz podwyższone wartości bilirubiny całkowitej (>2 x ULN) bez cholestazy (ALP < 2 x ULN) lub innych przyczyn mogących tłumaczyć obserwowane objawy (np. wirusowe zapa-

Tabela II. Skala oceny stopnia ciężkości podwyższenia wartości ALT oraz AST [7]

Table II. Scale for assessment of the severity of ALT and AST elevation [7]

Stopień	Wartości ALT lub AST	
	BL w normie	BL powyżej normy
1.	> ULN - 3.0 x ULN	1.5 x BL - 3.0 x BL
2.	> 3.0 x ULN - 5.0 x ULN	> 3.0 x BL - 5.0 x BL
3.	> 5.0 x ULN - 20.0 x ULN	> 5.0 x BL - 20.0 x BL
4.	> 20.0 x ULN	> 20.0 x BL

BL – wartość początkowa (ang. *baseline*); ULN – górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*)

lenie wątroby, nadużywanie alkoholu, anemia), jest obciążony wyższym ryzykiem progresji niewydolności wątroby do G5 [22].

Ze względu na niespecyficzny charakter działania preparatów oraz ograniczone badania ich skuteczności w DILI spowodowanym konkretnym lekiem - decyzja o wyborze preparatu hepatoprotekcyjnego opiera się w dużej mierze na doświadczeniach lekarza prowadzącego terapię. W literaturze pojawiają się pojedyncze doniesienia o korzystnym efekcie zastosowania mleczka pszczelego [23] lub beta-1,3-D-glukanu [24] w leczeniu uszkodzeń wątroby spowodowanych paklitaksellem. Badanie Yang i wsp. sugeruje, że sylibina może obniżyć poziom hepatotoksyczności wywołanej tym chemioterapeutycznym przy jednoczesnym zwiększeniu wrażliwości ludzkich komórek raka jajnika na lek [25]. Natomiast badania Chen i wsp. wykazały, że izoglicyryzynian magnezu pomaga wyrównać klirens wątrobowy paklitakselu [26].

Podsumowanie

Choć przypadki ciężkiej hepatotoksyczności po paklitakselu należą do rzadkości należy uważnie monitorować funkcje wątroby zarówno przed, w trakcie, jak i po terapii tym chemioterapeutycznym. Ma to szczególne znaczenie dla osób, którym zaordynowano następujące po sobie cykle różnych chemioterapeutyków. Dane dotyczące skutecznego leczenia hepa-

toprotekcyjnego u pacjentów przyjmujących taksany są ograniczone. Szczegółowe opisy zaburzeń czynnościowych wątroby po zastosowaniu paklitakselu oraz efektów ich leczenia mogą przyczynić się do opracowania najskuteczniejszych schematów postępowania. Konieczne są dalsze badania farmakogenetyczne nad wpływem allelu *CYP2C8*3* na ekspozycję na paklitaksel np. prowadzone podczas komercyjnych badań klinicznych. W przyszłości, powszechne profilowanie genetyczne w ramach kwalifikacji do leczenia onkologicznego, mogłoby zmniejszyć ryzyko wystąpienia np. hepatotoksyczności, która może decydować o dalszej terapii pacjenta. Stosowanie kurkumy, fentanylu lub preparatów cytryńca w trakcie leczenia paklitaksellem niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych np. hepatotoksyczności.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Stanisławiak-Rudowicz
Katedra i Klinika Onkologii, Szpital Kliniczny UM
ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-569 Poznań
☎ (+48 61) 854 90 16
✉ stanisl@interia.pl

Piśmiennictwo/References

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24962>, data wejścia 10.10.2019.
2. Europejski Publiczny Raport Oceniający Produkt Leczniczy Abraxane, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abraxane-epar-summary-public_en.pdf, data wejścia 10.10.2019.
3. Clinical Trials Database of the United States National Library of Medicine, <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=paclitaxel>, data wejścia 10.10.2019.
4. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html, data wejścia 10.10.2019.
5. Marcath LA, Kidwell KM, Robinson AC, et al. Patients carrying *CYP2C8*3* have shorter systemic paclitaxel exposure. *Pharmacogenomics*. 2019;20(2):95-104.
6. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Part XI Breast. In: Amin MB (editor.). *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition*. Chicago: American College of Surgeons; 2018. ss. 589-636.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0., https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm, 10.10.2019.
8. Jassem J, Krzakowski M. Breast cancer. *Oncol Clin Pract*. 2018;14(4):171-215.
9. Willson ML, Burke L, Ferguson T, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9.
10. Qi WX, Shen Z, Lin F, et al. Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(2):117-25.
11. Pylak-Piwko O, Nieradko-Iwanicka B. Side effects of drugs used in cancer chemotherapy. *J Educ Health Sport*. 2017;7(8):1434-51.

12. Oettle H, Arnold D, Esser M, et al. Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2000;11(8):635-8.
13. Wang X, Zhou J, Wang Y, et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of paclitaxel liposome infused in non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Eur J Cancer*. 210;46(8):1474-80.
14. Feenstra J, Vermeer RJ, Stricker BH. Fatal hepatic coma attributed to paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(8):582-4.
15. Hertz DL, Kidwell KM, Vangipuram K, et al. Paclitaxel Plasma Concentration after the First Infusion Predicts Treatment-Limiting Peripheral Neuropathy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3602-10.
16. Jin J, Bi H, Hu J, et al. Effect of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the pharmacokinetics of paclitaxel in rats. *Phytother Res*. 2011;25(8):1250-3.
17. Sun X, Li J, Guo C, et al. Pharmacokinetic effects of curcumin on docetaxel mediated by OATP1B1, OATP1B3 and CYP450s. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2016;31(4):269-75.
18. Tian N, Shangguan W, Zhou Z, et al. Lin28b is involved in curcumin-reversed paclitaxel chemoresistance and associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Cancer*. 2019;10(24):6074-87.
19. Dhanasekaran S. Augmented cytotoxic effects of paclitaxel by curcumin induced overexpression of folate receptor- α for enhanced targeted drug delivery in HeLa cells. *Phytomedicine*. 2019;56:279-85.
20. Costa ML, Rodrigues JA, Azevedo J, et al. Hepatotoxicity induced by paclitaxel interaction with turmeric in association with a microcystin from a contaminated dietary supplement. *Toxicol*. 2018;150:207-11.
21. Xie JD, Huang Y, Chen DT, et al. Fentanyl Enhances Hepatotoxicity of Paclitaxel via Inhibition of CYP3A4 and ABCB1 Transport Activity in Mice. *PLoS One*. 2015;10(12):1-15.
22. Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, Food and Drug Administration, July 2009, <https://www.fda.gov/media/116737/download>, data wejścia 10.10.2019.
23. Malekinejad H, Fani M, Shafiee-Roodbari SK, et al. Crosstalk between E2f1 and c-Myc mediates hepato-protective effect of royal jelly on taxol-induced damages. *Hum Exp Toxicol*. 2017;36(6):626-37.
24. Karaduman D, Eren B, Keles ON. The protective effect of beta-1,3-D-glucan on taxol-induced hepatotoxicity: a histopathological and stereological study. *Drug Chem Toxicol*. 2010;33(1):8-16.
25. Yang Z, Pan Q, Zhang D, et al. Silibinin restores the sensitivity of cisplatin and taxol in A2780-resistant cell and reduces drug-induced hepatotoxicity. *Cancer Manag Res*. 2019;11:7111-22.
26. Chen KJ, Chen WY, Chen X, et al. Increased elimination of paclitaxel by magnesium isoglycyrrhizinate in epithelial ovarian cancer patients treated with paclitaxel plus cisplatin: a pilot clinical study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;39(1):25-31.