



GENÇLERLE ONKOLOJİYE BAKIŞ KONGRESİ

15 - 18 ŞUBAT 2018 ♦ www.gob2018.com ♦ BARUT OTEL LARA - ANTALYA

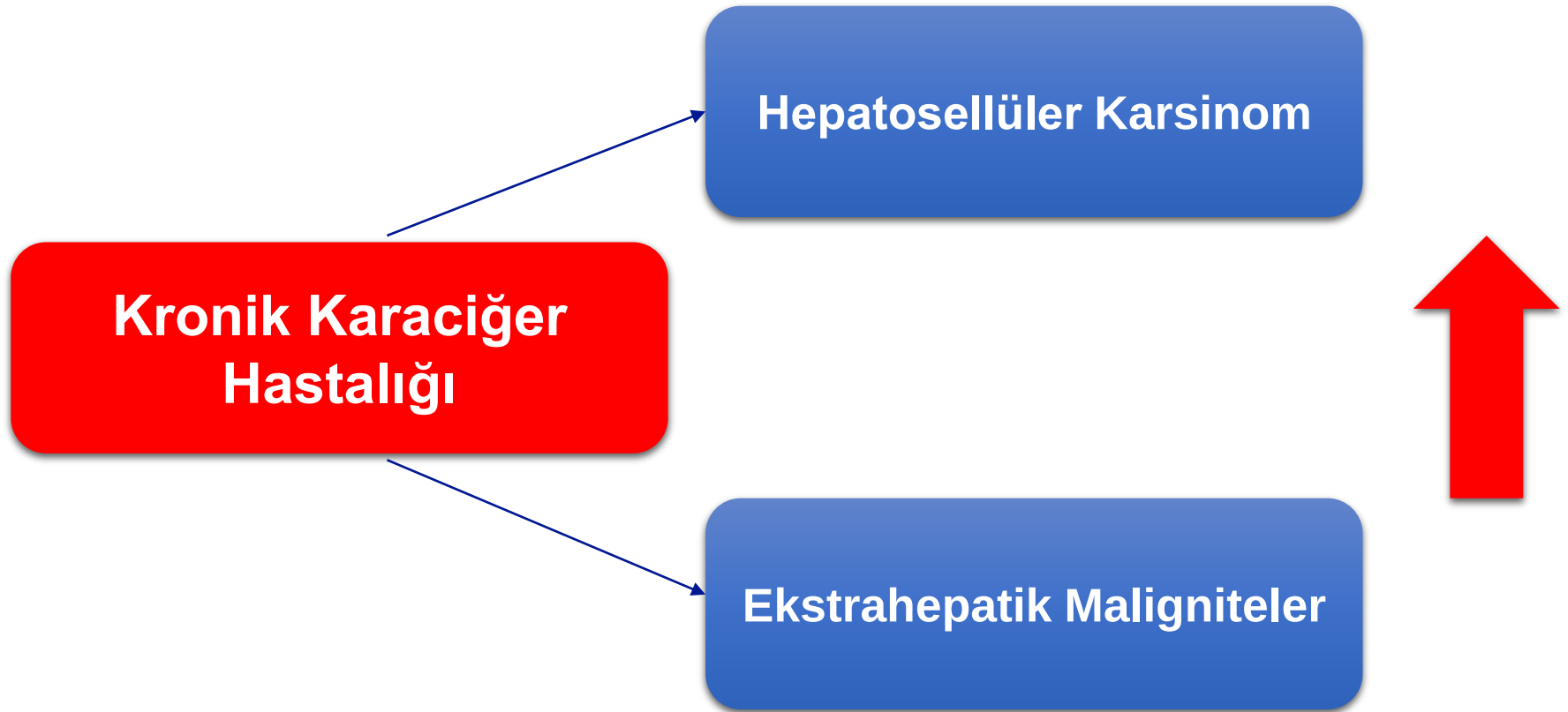
Kronik Karaciğer Hastalığı Olan Kanser Hastasına Yaklaşım

Uzm.Dr.Erdinç Nayır

Adana Şehir Hastanesi

KKH Nedenleri

- **Viral hepatitler (HBV, HCV)**
- **Alkol**
- Kolestatik karaciğer hastalıkları (PBK, PSK)
- Otoimmün hepatit
- Vasküler hastalıklar (kardiyak siroz, Budd – Chiari sendromu, veno-oklüziv hastalık)
- Metabolik hastalıklar (Hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği)
- NASH
- Kriptojenik



KKH & Kanser

- Her iki hastalık da **sigara içimi, alkol tüketimi ve metabolik sendrom** gibi ortak risk faktörleri içermektedir.
- İngiltere’de yapılan bir çalışmada, karaciğer sirozlu hastaların HCC ve karaciğer dışı kanserlerden ölüm oranları sırasıyla **0.69 ve 2.48** (100 kişi/yıl) saptanmıştır.

Table 2. Crude mortality rates per 100 person-years for the cirrhosis cohort and those without liver cirrhosis by ICD-10 cause of death headings

Cause of death	Cirrhosis cohort <i>n</i> =5,118 (139.4 person-years)		Without liver cirrhosis <i>n</i> =152,903 (6158.1 person-years)	
	Deaths	Rate (95% CI)	Deaths	Rate (95% CI)
All-cause mortality	2,546	18.3 (17.6, 19)	18374	2.98 (2.94, 3.03)
Liver ^a	1,293	9.28 (8.78, 9.80)	126	0.02 (0.02, 0.03)
Non-liver neoplasm ^b	346	2.48 (2.23, 2.76)	5396	0.88 (0.85, 0.90)
Circulatory	346	2.48 (2.23, 2.76)	6000	0.97 (0.95, 1.0)
Respiratory	131	0.94 (0.79, 1.12)	2298	0.37 (0.36, 0.39)
Hepato-cellular carcinoma	96	0.69 (0.56, 0.84)	17	0.003 (0.002, 0.004)
Other ^c	430	3.09 (2.81, 3.4)	4554	0.74 (0.72, 0.76)

**Kronik Karaciğer Hastalığı
+ Kanser**



Tedavi Planı ???



Prognostik Sınıflama

KKH Prognoz

Table 1 Child-Pugh score

Variable	Points		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Stage I–II	Stage III–IV
Ascites	Absent	Controlled	Refractory
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	>3
Albumin (g/L)	>35	28–35	<28
Prothrombin time (seconds)	<4	4–6	>6
Sum of points	5–6	7–9	10–15
Stage	A	B	C
1-year survival rate (%)	95	80	44

KKH Prognoz

Table 2 Clinical stages of liver cirrhosis

Stage	Definition	5-year mortality rate (%)
Compensated stages		
1	No varices	1.5
2	Varices	10
Decompensated stages		
3	Bleeding, no other decompensating event	20
4	Ascites, jaundice or encephalopathy	30
5	>1 decompensating event	88

KKH ve Cerrahi

KKH olan kişilerde major abdominal cerrahi sonrası mortalite oranları

Child Sınıflaması	Mortalite Oranları
A	%10
B	%30-31
C	%76-82

Friedman LS. Trans Am Clin Climatol Assoc 2010;121:192-204; discussion 5.

Garrison RN, et al. Ann Surg 1984;199:648–55.

Mansour A, et al. Surgery 1997;122:730–5; discussion 5–6.

KKH ve Cerrahi

772 sirozlu hasta, kardiyovasküler, ortopedik veya abdominal cerrahi sonrası mortalite oranı

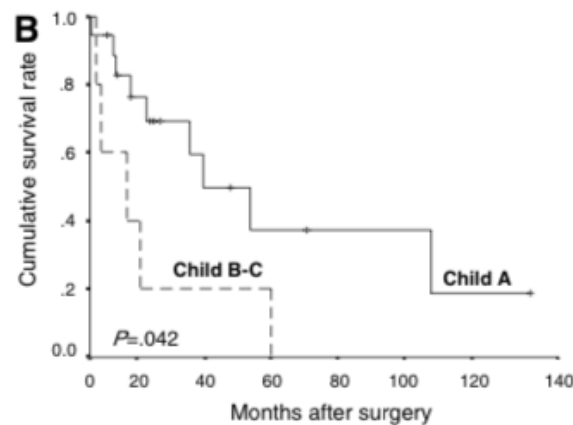
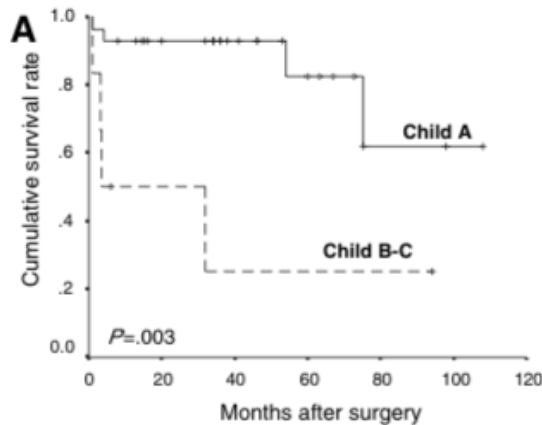
Table 3. Relationship Between MELD Score and Postoperative Mortality

MELD score	Mortality, % (No. of patients at risk)					
	7 Days	30 Days	90 Days	1 Year	5 Years	10 Years
0–7 (n = 351)	1.9 (314)	5.7 (301)	9.7 (287)	19.2 (253)	50.7 (123)	72.6 (57)
8–11 (n = 257)	3.3 (236)	10.3 (219)	17.7 (200)	28.9 (170)	58.5 (83)	78.1 (35)
12–15 (n = 106)	7.7 (94)	25.4 (78)	32.3 (69)	45.0 (56)	69.5 (24)	87.3 (10)
16–20 (n = 35)	14.6 (29)	44.0 (19)	55.8 (15)	70.5 (10)	94.1 (2)	94.1 (2)
21–25 (n = 13)	23.0 (7)	53.8 (4)	66.7 (3)	84.6 (2)	92.3 (1)	100 (0)
≥26 (n = 10)	30.0 (6)	90.0 (1)	90.0 (1)	100 (0)	100 (0)	100 (0)

MELD, Model for End-stage Liver Disease.

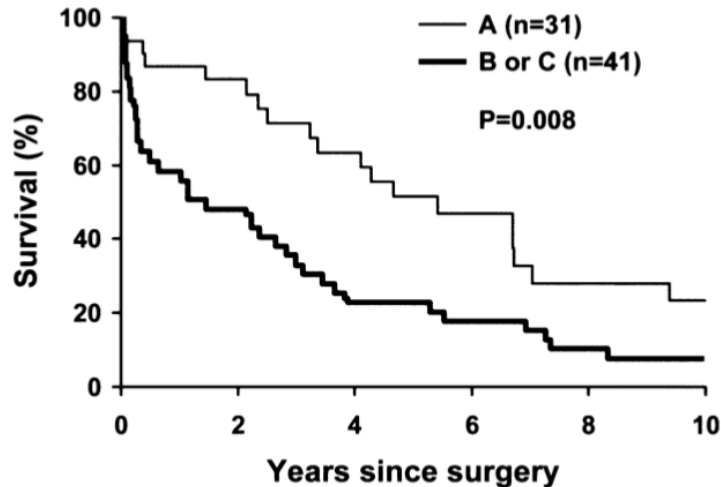
KKH ve Cerrahi

- **Gastrik kanser ve sirozu olan 57 hasta**
- Retrospektif çalışma
- **Child-Pugh A vs B-C**
- Postoperatif komplikasyon oranları **%30.4 vs %72.2**
- Mortalite oranları **%4.3 vs %27.2**
- 5 yıllık sağkalım oranı **%66 vs %11**



KKH ve Cerrahi

- Kolorektal karsinom ve sirozu olan 72 hasta
- Retrospektif çalışma
- Child-Pugh A vs B-C
- 5 yıllık sağkalım oranları **%52 vs %23**



KKH ve Cerrahi

- **Child-Pugh A hastalar**, genellikle elektif cerrahiyi iyi tolere etmektedir.
- **Child-Pugh B hastalar**, hasta bazlı karar verilmelidir.
- **Child-Pugh C hastalar** ise cerrahi açıdan **kontrendikasyon** oluşturmaktadır.

KKH ve Sistemik Tedavi

- Bazı kemoterapötik ajanlar karaciğer toksisitesine neden olmaktadır.



Hafif bir ALT-AST
yükselmesi

The diagram consists of two chevron-shaped boxes pointing to the right. The first box is yellow and contains the text 'Hafif bir ALT-AST yükselmesi'. The second box is blue and contains the text 'Ciddi, fatal hepatik yetmezlik'. The two boxes are connected by a white arrow pointing from the yellow box to the blue box.

Ciddi, fatal
hepatik yetmezlik

KKH ve Sistemik Tedavi

- Karaciğer fonksiyonunda bozulma antikanser ilaçların metabolizmasını etkilemesi açısından önemlidir. Bu etkileme;
- Direkt olarak **ilacın karaciğerde aktivasyonunun yavaşlaması** ile **terapötik etkinliğinde azalması** şeklinde olabileceği gibi,
- Yine direkt olarak **detoksifikasyonun azalması** ile ya da,
- Hipoalbuminemiye yol açarak ilacın proteine bağlı olmayan serbest fraksiyonun artması ile **terapötik ve toksik etkilerinin çoğalması** şeklinde de olabilir.

KKH ve Sistemik Tedavi

- Anormal ilaç metabolizması **ciddi hematolojik ve non-hematolojik toksisite artışına** neden olmaktadır.
- Bu nedenle, antikanser tedavinin başarısını artırmak için **tedavi öncesi ve sırasında KC fonksiyon takibi** kaçınılmazdır.

KKH ve Sistemik Tedavi

- Karaciğer sirozlu hastalarda sitotoksik KT ajanlarının kullanımı ile **veriler kısıtlıdır.**
- Karaciğer sirozu, klinik çalışmalarda genellikle **dışlama kriterlerindendir.**
- Küçük retrospektif veya faz I çalışmalardan edinilen bilgiler mevcuttur, **fakat kanıt düzeyi düşüktür.**

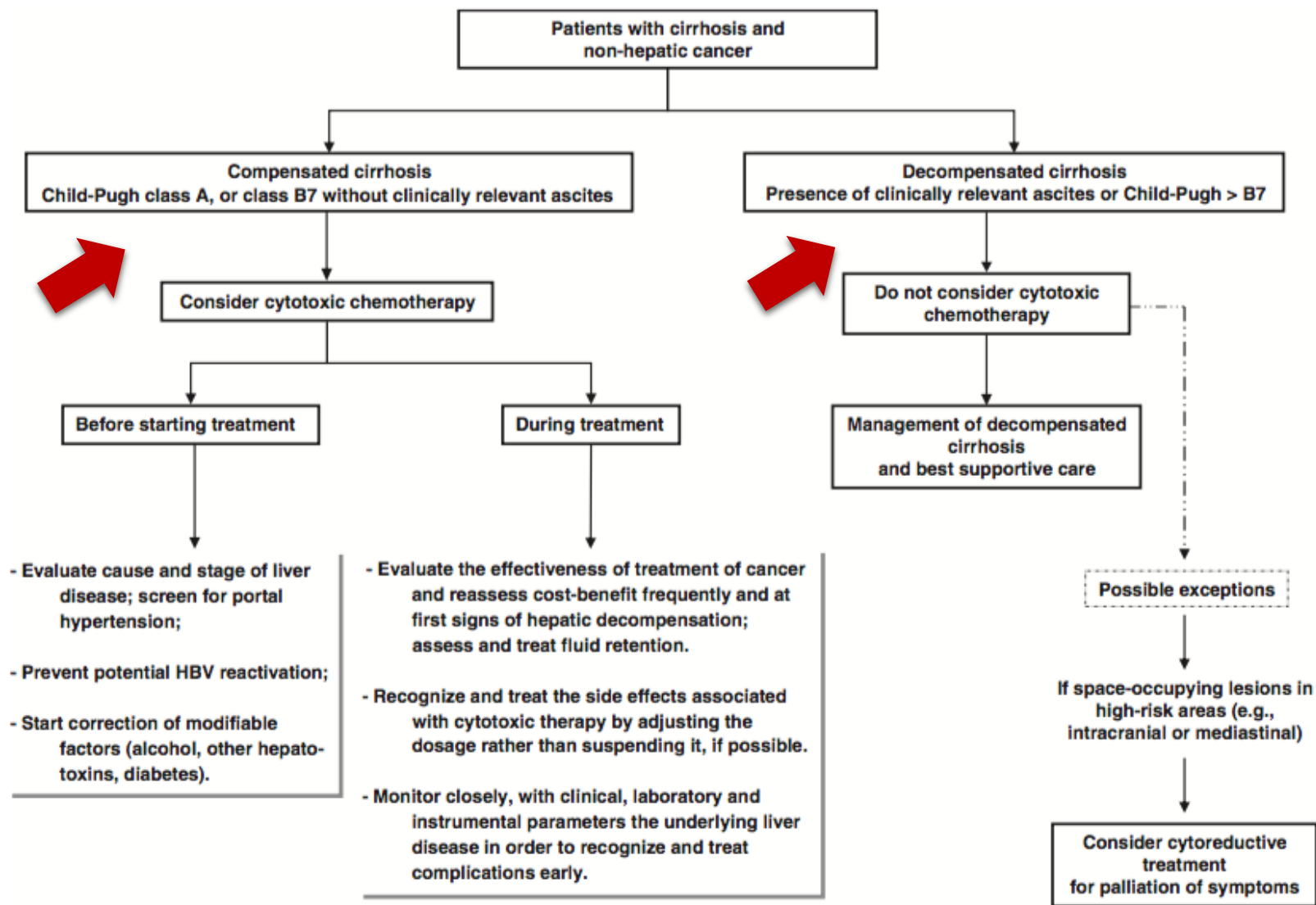


Fig. 1. Proposed decisional algorithm for patients with cirrhosis and non-hepatic cancer.

Doz Modifikasyonu

- Vinkristin, vinblastin ve vinorelbin
- İrinotekan
- Prokarbazin
- Etoposid
- Paklitaksel ve dozetaksel
- Doksorubisin, Epirubisin, Daunorubisin
- Gemsitabin

- İmatinib
- Erlotinib
- Temsirolimus ve everolimus
- Pazopanib
- Lapatinib
- Bortezomib
- İxabepilon
- Nilotinib

Doz Modifikasyonu

Siklofosamid:

- Karaciğerde metabolize olur ve böbrekle atılır.
- **Bilirubin 3.1-5 mg/dl** veya **AST > 3x ULN** durumunda **%25 doz azaltımı**,
- **Bilirubin >5mg/dl** ise ilacın **verilmemesi** önerilmektedir.

Doz Modifikasyonu

Doksorubisin:

- İlaç ve metabolitleri genellikle **safra yolu ile atıldığından** dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz modifikasyonu gerekmektedir.
- **Bilirubin 2-3 mg/dl** ise **%50 doz azaltımı**,
- **Bilirubin 3.1 – 5 mg/dl** ise **%75 doz azaltımı**,
- **Bilirubin >5mg/dl** ise ilacın **verilmemesi** önerilmektedir.

Doz Modifikasyonu

Epirubisin:

- Karaciğer fonksiyon testleri içerisinde **AST**, bilirubine göre daha sensitif ve güvenilirdir.
- **AST 150 – 250 IU/L** ise **%25 doz azaltımı**,
- **AST 250 – 500 IU/L** ise **%50 doz azaltımı**,
- **AST >500 IU/L** ise **%75 doz azaltımı** önerilmektedir.

Doz Modifikasyonu

- **Taksanlar**, primer olarak inaktif derivelerine karaciğerde metabolize olmakta ve safra ile atılmaktadır.
- Karaciğer fonksiyon bozukluğunda **mutlaka doz modifikasyonu** yapılmalıdır.
- Haftalık veya 3 haftalık uygulamalar arasında yeterli veri yoktur.

Doz Modifikasyonu

- **5-FU**, dihidropirimidin dehidrogenaz enzimi tarafından inaktif metabolitlerine metabolize edilir. Bu enzim daha çok karaciğerde bulunmaktadır.
- Bu sebeple karaciğer fonksiyon bozukluğunda dikkat edilmelidir.
- **Bilirubin >5 mg/dl ise ilaç verilmemelidir.**

Doz Modifikasyonu

Metotreksat:

- Hepatotoksik ajanlar içerisinde en popüler ajandır.
- **Akut transaminaz yüksekliğine** sebep olabilir.
Karaciğerde fibrozise neden olmaktadır.
- **Bilirubin 3.1-5 mg/dl** veya **aminotransferazlar > 3 x ULN** ise **%25 doz azaltımı**,
- **Bilirubin >5mg/dl** ise ilacın **verilmemesi** önerilmektedir.

Doz Modifikasyonu

Metotreksat:

- **Asit, plevral effüzyon** gibi üçüncü boşlukta sıvı olması durumunda Mtx birikir.
- Böyle durumlarda Mtx uygulamadan önce sıvı boşaltılmalıdır.
- Drenaj mümkün değilse **doz azaltılmalıdır.**

Doz Modifikasyonu

- Akciğer kanserinde sıkça kullandığımız **vinorelbin** de hepatotoksisite görülebilir.
- **Bilirubin yüksekliğinde doz azaltımı** önerilmektedir.
- Bazı yayınlarda ise hafif ve orta düzeyde (bilirubin $<3\times$ ULN, transaminazlar $< 2.5\times$ ULN) karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda **doz modifikasyonun gerekmeyebileceği** öne sürülmektedir.

Meme Kanseri Hormonal Tedavi

- Tamoksifen (kolestatik hepatit), anastrozol, goserelin ve leuprolid kullanımı, hepatik yetmezliği olan hastada doz azaltımı önerilmemektedir.
- **Letrozol** ise siroz ve ciddi hepatik yetmezlikte **%50 doz azaltımı** önerilmektedir (Child C)

Prostat Kanseri

Abirateron asetat:

- **AST-ALT 2,5xULN ve total bilirubin 1,5xULN'den daha az artışta 750 mg**
- Takipte gerileme yoksa **500 mg**
- 500 mg almasına rağmen artış varsa **kesilmelidir.**

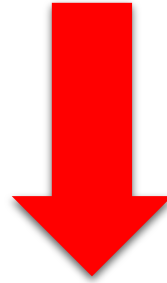
Radyoterapi

- RT'ye bağlı hepatotoksisite, doğrudan **RT alanına giren karaciğer miktarı** ile ilgilidir.
- Yeterli miktarda karaciğerin RT almadığı durumlarda daha yüksek dozlar güvenle verilebilir.
- **%5'lik hepatit riski için karaciğerin;**
 - ✓ 1/3 ışınlandığında 90 Gy
 - ✓ 2/3 ışınlandığında 47 Gy
 - ✓ 3/3 ışınlandığında 31 Gy

HBV Reaktivasyonu

- Kanser hastalarında **HBV reaktivasyon oranı %20-41** arasında değişmektedir.
- **HBsAg (+), HbeAg (+), erkek cinsiyet, genç hastalarda** reaktivasyon riski daha yüksektir.
- Genellikle **3.siklüs sonrası** reaktivasyon görülmektedir.

Reaktivasyonu Önemi



Mortalite
%4-60

HBV Reaktivasyonu

Risk of reactivation >10%

B-cel suppressive therapy (Rituximab, Ofatumab)

- HBsAg +/- anti HBc +: 30-60 %
- HBsAg -/ anti HBc +: >10%

Antracyclin (Doxorubicin, Epirubicin)

- HBsAg +/- anti HBc +: 15-30 %

Corticosteroid treatment > 4 weeks, high dose *

- HBsAg +/- anti HBc +: > 10%

* Corticosteroid treatment: Prednisolone (or equivalent) high dose > 20 mg daily

HBV Reaktivasyonu

Risk of reactivation 1-10%

TNF- α inhibitors (Etanercept, Adalumimab, Infliximab)

- HBsAg +/- anti HBc +: 1-10%
- HBsAg -/ anti HBc +: 1%

Other cytokine and integrin inhibitors (Abatacept, Ustekinumab)

- HBsAg +/- anti HBc +: 15-30 %

Tyrosine kinase inhibitors (Imatinib, Nilotinib)

- HBsAg +/- anti HBc +: 1-10%
- HBsAg -/ anti HBc +: 1%

Anthracyclines: Doxorubicine en Epirubicine

- HBsAg- / anti-HBc+:1-10%

Corticosteroid treatment $\geq$ 4 weeks, low dose *

- HBsAg+ / anti-HBc+: 1-10%

Corticosteroiden $\geq$ 4 weeks, intermediate/high dose*

- HBsAg - / anti-HBc+:1-10%

HBV Reaktivasyonu

Table 3 Pre-emptive hepatitis B treatment before chemotherapy

HBsAg	Anti-HBc	HBV DNA	Recommendation
+	N/A	<2000 IU/mL	▶ Finite and short duration of CHT: lamivudine may suffice; ▶ Lengthy and repeated cycles of CHT: NA with higher potency and barrier to resistance, ie, tenofovir or entecavir
+	N/A	>2000 IU/mL	NA with higher potency and barrier to resistance, ie, tenofovir or entecavir
–	+	Undetectable	Close monitoring of ALT and HBV DNA (1–3 monthly), treat with NA on confirmation of HBV reactivation; consider prophylaxis in special indications, ie, bone marrow or stem cell transplantation, rituximab and/or combined regimens for hematological diseases
–	+	Detectable	Treat similarly to HBsAg+patients

ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, hepatitis B core antibodies; CHT, chemotherapy; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV DNA, hepatitis B virus deoxyribonucleic acid; N/A, not applicable; NA, nucleoside analogues.

- **İnterferon**, kemik iliği süpresyonu nedeniyle önerilmemektedir.

HBV Reaktivasyonu

Ne zaman başlayalım?

Ne kadar devam edelim?

HBV Reaktivasyonu

Ne zaman başlayalım?

**Kemoterapi başlamadan 2-3 hafta önce
antiviral tedavi başlanmalıdır.**

HBV Reaktivasyonu

Ne kadar devam edelim?

Risk of reactivation >10%

≥ 12 ay

B-cel suppressive therapy (Rituximab, Ofatumab)

- HBsAg +/- anti HBc +: 30-60 %
- HBsAg -/ anti HBc +: >10%

≥ 6 ay

Antracyclin (Doxorubicin, Epirubicin)

- HBsAg +/- anti HBc +: 15-30 %

Corticosteroid treatment > 4 weeks, high dose *

- HBsAg +/- anti HBc +: > 10%

* Corticosteroid treatment: Prednisolone (or equivalent) high dose > 20 mg daily

HBV Reaktivasyonu

Ne kadar devam edelim?

Risk of reactivation 1-10%

TNF- α inhibitors (Etanercept, Adalumimab, Infliximab)

- HBsAg +/- anti HBc +: 1-10%
- HBsAg -/ anti HBc +: 1%

Other cytokine and integrin inhibitors (Abatacept, Ustekinumab)

- HBsAg +/- anti HBc +: 15-30 %

Tyrosine kinase inhibitors (Imatinib, Nilotinib)

- HBsAg +/- anti HBc +: 1-10%
- HBsAg -/ anti HBc +: 1%

Anthracyclines: Doxorubicine en Epirubicine

- HBsAg- / anti-HBc+:1-10%

Corticosteroid treatment ≥ 4 weeks, low dose *

- HBsAg+ / anti-HBc+: 1-10%

Corticosteroiden ≥ 4 weeks, intermediate/high dose*

- HBsAg - / anti-HBc+:1-10%

≥ 6 ay

HCV Reaktivasyonu

- HBV reaktivasyonuna göre **daha az sıklıkta ve daha hafif şiddette** görülmektedir.
- KT alan hastalara özel bir profilaktik yaklaşım önerisi yoktur.
- KT başladığında **ALT düzeyi (1-2 haftada bir) ve HCV RNA (4 haftada bir)** takibi yapılmalıdır.
- Takip, tedavi tamamlandıktan sonra **3 ay daha devam** edilmelidir.

HCV Reaktivasyonu

- ALT yükselmesi, reaktivasyon durumunda **KT kesilmesi** düşünülebilir.
- **İnterferon, ribavirin** gibi ajanların potansiyel ilaç etkileşimi ve hematolojik yan etkileri artırmaları nedeniyle **KT esnasında önerilmemektedir.**
- Reaktivasyon durumunda, **KT dozunun azaltılması, kesilmesi veya rejimin değiştirilmesi** düşünülebilir.

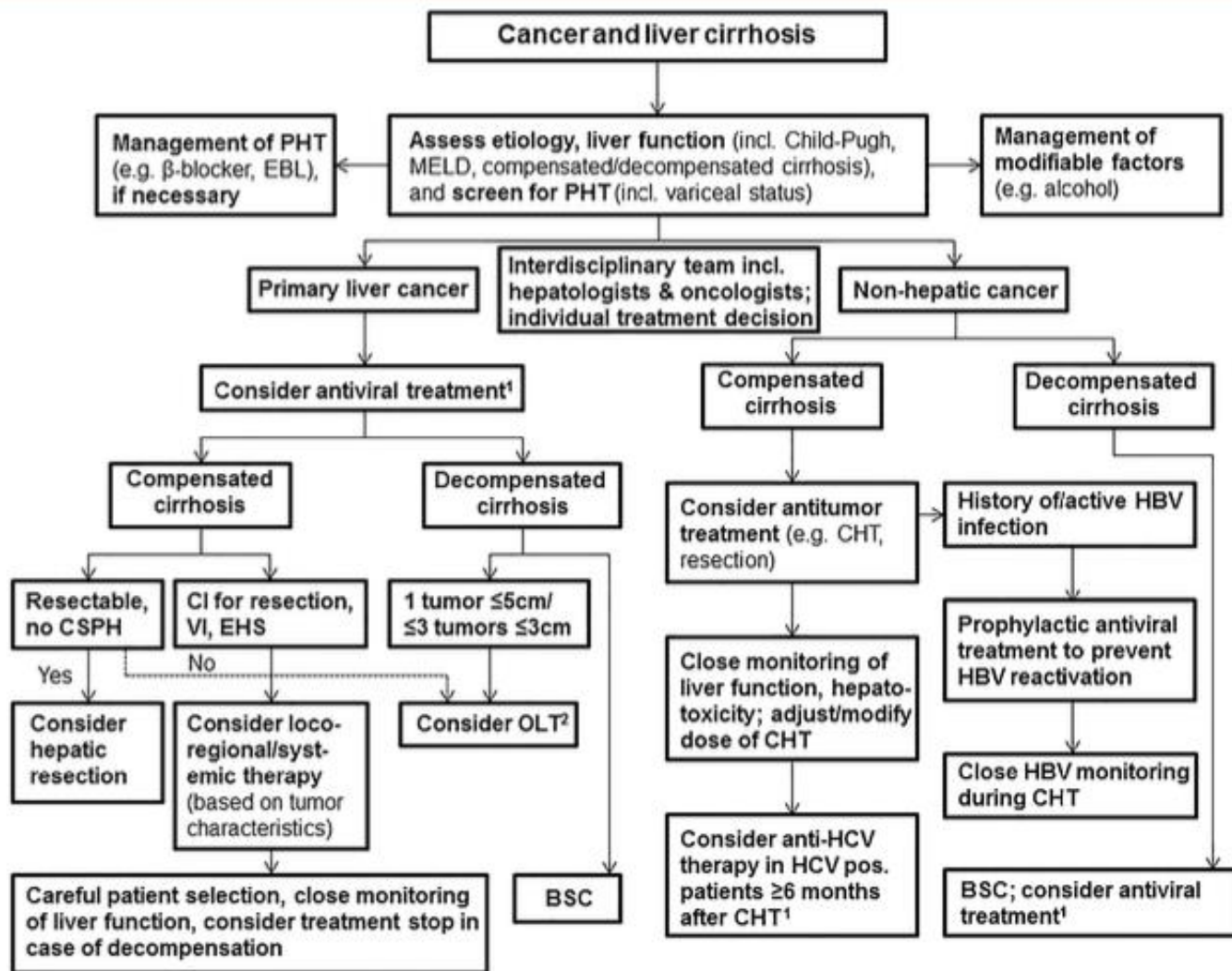


Figure 1 Proposal of a simplified treatment algorithm in patients with cancer and liver cirrhosis. ¹ Both tumour- and liver-related prognosis should be taken into account. ² Liver transplantation is not a standard treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. BSC, best supportive care; CHT, chemotherapy; CI, contraindication; CSPH, clinically significant portal hypertension; EBL, endoscopic band ligation; EHS, extrahepatic spread; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; OLT, orthotopic liver transplantation; PHT, portal hypertension; VI, vascular invasion.