

Neeru- ja maksapuudulikkus ning vähk

Tõnis Metsaots¹, Jana Jaal²

¹ Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliinik,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:
Tõnis Metsaots
tonismetsaots@gmail.com

Võtmesõnad:
vähktõbi, neerupuudulikkus, maksapuudulikkus, vähiravi, eakad

Vähiravis kasutatakse ühtesid kõige toksilisemaid ravivõtteid ning seetõttu käib võimaliku kasuga alati kaasas ka suur risk. Erinevad elundisüsteemide kahjustused, mille esinemise tõenäosus kasvab vanemas eas, toovad mainitud suhte veelgi selgemalt esile, suurendades märgatavalt toksiliste kõrvaltoimete riski. Nii halvenenud neerukui ka maksafunktsioon komplitseerivad medikamentoosse ravi läbiviimist eakatel pahaloolumulise kasvaja haigetel. Sellele vaatamata on ka sellel vähahaigete rühmal võimalik rakendada efektiivset kasvjavastast ravi. Viimane eeldab põhjalikku ravieelset elundi funktsiooni hinnangut, adekvaatset kaasuvate haiguste ravi ning vajaduse korral ravimite dooside muutmist, lähtudes elundite funktsionaalsetest näitajatest.

Pahaloolumulised kasvjad on kogu maailmas üheks peamiseks haigestumuse ja suremuse põhjuseks. Eestis diagnoositakse pahaloolumuline kasvaja igal aastal ligikaudu 7000 inimesel (1). Vähktõbe peetakse eelkõige vanemate inimeste haiguseks, sest enamik patsientidest, kellel pahaloolumuline kasvaja avastatakse, on vanemad kui 65 eluaastat (2). Eesti tervisestatistika ja terviseuringute andmebaasi alusel esineb ka Eestis rohkem kui 60% pahaloolumulistest kasvajatest üle 65aastastel (3), kes samas moodustavad vaid 18% rahvastikust (4). Eestis varem tehtud analüüsi alusel esineb Eestis vähkkasvajatesse haigestumist kõige sagedamini 55–74aastaste inimeste hulgas (53%), kuid väga suur osa vähktõvega haigetest on 75aastased või vanemad (28%) (1).

Vähiravis kasutatakse ühtesid kõige toksilisemaid ravivõtteid ning seetõttu käib võimaliku kasuga alati kaasas ka suur risk. Erinevad elundisüsteemide kahjustused, mille esinemise tõenäosus kasvab vanemas eas, toovad mainitud suhte veelgi selgemalt

esile, suurendades märgatavalt toksiliste kõrvaltoimete riski.

Artiklis on käsitletud onkoloogilise ravi probleeme halvenenud neeru- ning maksafunktsiooniga patsientidel.

NEERUPUUDULIKKUS JA VÄHK

Krooniline neeruhaigus (KNH) on üle 3 kuu kestnud haiguslik neeru struktuuri või funktsiooni kõrvalekalle, mida klassifitseeritakse tekkepõhjuse, albuminuuria ning glomerulaarfiltratsiooni (GFR) järgi. GFRi väärtuste alusel saab KNH jaotada kuude kategooriasse (vt tabel 1). Neerukahjustuse puudumise korral ei ole esimene ega teine kategooria (GFR \geq 60 ml / min / 1,73 m²) piisav KNH diagnoosimiseks, kuid GFRi vähenemist alla 60 ml / min / 1,73 m² tuleb alati ning igas elueas pidada haiguslikuks (5). Igapäevases kliinilises praktikas on hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni (eGFR) määramiseks palju valemeid, täiskasvanutel kasutatakse peamiselt MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ning CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) valemit, kusjuures viimane neist on GFRi (\geq 60 ml / min / 1,73 m²) kõrgema taseme korral täpsem (5).

Neerufunktsiooni halvenemine on vanemas eas inimestel tavapärane. Vanuse suurenedes väheneb neerumass ning neerude verevarustus, mis omakorda viivad glomerulaarfiltratsiooni ning tubulaarfunktsiooni alanemiseni. Keskmiselt halveneb neerufunktsioon 30.–40. eluaastast 1% aastas, seega võib 70. eluaastaks neeru-

Tabel 1. Glomerulaarfiltratsiooni (GFR) kategooriad kroonilise neeruhaiguse puhul

GFRi kategooria	GFR (ml / min / 1,73 m ²)	Hinnang GFRile
G1	\geq 90	Normaalne või kõrge
G2	60–89	Kergelt alanenud
G3a	45–59	Kergelt kuni mõõdukalt alanenud
G3b	30–44	Mõõdukalt kuni tugevalt alanenud
G4	15–29	Tugevalt alanenud
G5	< 15	Lõppstaadiumi neeruhaigus

funktsioon olla alanenud 40% (6). Huvitav on asjaolu, et KNH on sõltumatult seotud eakamate (49–97aastaste) suurema vähi haigestumisega. Nimelt näidati hiljutises kohortuuringus, kuhu oli kaasatud 3654 uuringualust, et eGFR-i vähenemine alla 55 ml / min / 1,73 m² suurendas meestel vähiriski (riskisuhe HR 1,39), kusjuures iga 10 ml eGFR-i vähenemisega kasvas vähirisk lineaarselt 29%. Suurim risk esines, kui eGFR oli alla 40 ml / min / 1,73 m² (riskisuhe HR 3,01). Leiti, et halvenenud neerufunktsioon oli selgelt seotud suurema haigestumisega kopsu ning urotrakti pahaloomulistesse kasvajatesse (7).

Et uurida KNH esinemissagedust vähihaigetel, viidi Prantsusmaal läbi retrospektiivne kohortuuring IRMA (*The Renal Insufficiency and Anticancer Medications Study*), kuhu kaasati 4684 soliidtuumoriga patsienti, sõltumata sellest, kas nad olid eelnevalt saanud antineoplastilist ravi või mitte (välja jäeti alaealised ning patsiendid, kellel oli hulgimüeloom või lõppstaadiumi neeruhaigus). Patsientide keskmine vanus oli 58,1 aastat. Kõrgenenud seerumi kreatiniinitase (≥ 110 mikromol/l) esines vaid 7,2%-l patsientidest, kuid MDRD valemi järgi oli 52,9%-l uuringualustest eGFR alla 90 ning 12%-l oli eGFR alla 60 ml / min / 1,73 m². Ravitud patsientidest sai 79,9% vähemalt üht vähivastast ravimit, mille puhul oli doosi korrigeerimine KNH korral vajalik, ning 80,1% sai ravimit, mis on potentsiaalselt nefrotoksiline (8). Eespool mainitud IRMA uuringu hilisemal alarühmaanalüüsil vaadeldi eraldi üle 65aastaseid patsiente (n = 1553). Seerumi kreatiniin oli ≥ 110 mikromol/l 10,9%-l patsientidest. Samal ajal oli 65,2%-l patsientidest eGFR alla 90 ning 19,5%-l patsientidest oli eGFR alla 60 ml / min / 1,73 m². Kui võrreldi eraldi neerupuudulikkuse sõltuvust luumetastaasidest, siis kahe rühma (luumetastaasidena vs. ilma) vahel erinevust ei esinenud. Kasvajavastast medikamentooset ravi sai 78,8% patsientidest, kusjuures 79,7% luumetastaasidena ning 68,6% ilma luumetastaasideta haigetest said vähemalt üht ravimit, mille puhul on doosi muutmine KNH korral vajalik. Suur osakaal eakatest vähihaigetest, 60,6% luumetastaasidena ja 81,8% ilma luumetastaasideta, said potentsiaalselt nefrotoksilist ravimit (9).

Neeruhaiguse sõeltestimine on vähihaigetel oluline mitmel põhjusel. Esiteks võimaldab varajane neeruhaiguse avasta-

mine (tingimustes, kus onkoloogiline ravi on muutunud efektiivsemaks, võimaldades patsientide pikemat elulemust) aeglustada KNH progressiooni, vältides seega lõppstaadiumi neerupuudulikkust ning sellega seotud neeruasendusravi. Teiseks, GFRist sõltub tihti ravimite farmakokineetika, mille tõttu on vaja ravimidoosi muuta, et vältida üleannustamist ning sellest tingitud süsteemset toksilisust. Lisaks on KNH prognostilise tähtsusega. IRMA-2 uuringus leiti, et eGFR alla 60 ml / min / 1,73 m² oli kogu uuringuvalimi (n = 4267) hulgas seotud vähihaigete oluliselt lühema elulemusega (16,4 kuud vs. 25 kuud, riskisuhe HR 1,27) (10).

MEDIKAMENTOOSNE VÄHIRAVI HALVENENUD NEERUFUNKTSIOONIGA PATSIENTIDEL

Ligi 50% kõigist vähivastastest ravimitest elimineeritakse kehast peamiselt neerude ekskretsiooni kaudu. Need ravimid võivad halvenenud neerufunktsiooni tingimustes kehas kuhjuda ning põhjustada tekkinud üledoosi kaudu ohtlikku süsteemset toksilisust. Samas tuleb meeles pidada, et doosi liigne vähendamine võib põhjustada ka kasvajavastase ravi ebatõhusust (8). Enne ravimi manustamist eakatele tuleks hinnata kaasuvate haiguste olemasolu, kasutatavaid ravimeid ning nende võimalikke koostoimeid, organismi hüdratsioonitaset ning neerufunktsiooni. Doosi muutmine rajaneb enamasti nii GFRi taseme kui ka muude parameetrite hindamisel (näiteks neutropeenia, trombotsütopeenia) (11).

GFRi 60–90 ml / min / 1,73 m² juures ei ole peaaegu kunagi annust vaja muuta (erandiks on karboplatiin, mille puhul tuleb Calverti valemi järgi alati doosi korrigeerida). GFRi mainitud vähenemise puhul on oluline vältida nefrotoksilisust (s.t mitte kasutada nefrotoksilisi medikamentoosseid vähiravimeid), kuna viimase riskiteguriks on varasem neerufunktsiooni halvenemine (8). Ravimite puhul, kus valdav osa ekskretsioonist toimub neerude kaudu, tuleb doosi enamasti alandada alates GFRi vähenemisest alla 60 ml / min / 1,73 m². Samuti suureneb mainitud GFRi-tasemest allapoole märgatavalt nefrotoksilisuse risk ning selle kliinilised tagajärjed on raskemad, suurendades oluliselt lõppstaadiumi neeruhaiguse riski (8, 11). Sellistel juhtudel tuleks alati kaaluda

alternatiivseid ravimeid, mille nefrotoksiline potentsiaal on väiksem. Kui nefrotoksilise ravimi kasutamine on möödapääsmatu, tuleks kasutusele võtta ennetavad meetodid kahjustuse tekkimise tõenäosuse vähendamiseks: hüповoleemia korrigeerimine, diureesi ning neerufunktsiooni regulaarne jälgimine, sobiv doosi muutmine, kaasvalt kasutatavate preparaatide riskiprofiili hindamine ning võimaluse korral nende vältimine (NSAIDid, kontrastained, aminoglükosiidid, bisfosfonaadid). Vajaduse korral saab hiljem doosi suurendada, kui ravimi taluvuse ja kõrvaltoimetega probleeme ei teki (6, 8, 9, 11).

MAKSAPUUDULIKKUS JA VÄHK

Maksatsirroosi ning kroonilise maksa puudulikkuse kõige olulisemad etioloogilised tegurid arenenud riikides on alkoholi kuritarvitamine, krooniline viirushepatiit ning mittealkohoolne rasvmaks. Harvemateks põhjusteks on primaarne biliaartsirroos, primaarne skleroseeriv kolangiit, erinevad pärilikud ainevahetushaigused ning autoimmuunhepatiit (12). Vähktove puhul on sage, et maksa düsfunktsiooni võib põhjustada ka vähi otsene või metastaatiline levik maksa või ekstrahepaatilistesse sapiteedesse (13).

Maksatsirroosi esinemine on seotud sagenenud vähihaigestumisega. Taanis korraldatud kohortuuringus, kuhu kaasati 11 605 maksatsirroosiga patsienti, leiti, et valimi standarditud vähi esinemissagedus oli võrreldes üldrahvastikuga kaks korda suurenenud. Seejuures oli hepatotsellulaarse vähi esinemissagedus suurenenud 59,9 korda ning kolangiokartsinoomi esinemissagedus 10 korda. Lisaks oli selgelt kasvanud paljude alkoholi ning tubaka tarvitamisega seotud vähipaikemete esinemissagedus: kopsu-, kõri-, neelu-, põse-, kõhunäärme-, kusepõie-, neeru-, käärsoole- ning rinnavähk (14). Eeltoodud arvestades on hepatotsellulaarse vähi väga suure esinemissageduse tõttu vajalik maksatsirroosiga patsiente regulaarselt (iga 6–12 kuu järel) radioloogiliselt jälgida koos või ilma kasvaja markeri alfa-fetoproteiini määramisega (15).

Lisaks haiguslikele protsessidele mõjutab ka vananemine mitmel moel maksafunktsioone. Maksa verevarustus väheneb alates 25. eluaastast 0,3–1,5% aastas ning samuti vähenevad maksa mass ja I faasi reaktsioonide aktiivsus, mis põhinevad P450

ensüümide oksüdüreduktiivsel ning hüdrolüütilisel toimel. Samas II faasi reaktsioonid (konjugatiivsed reaktsioonid) ning biliaarset ekskretsiooni vananemine olulisel määral ei mõjuta. Albumiini hulk väheneb vananedes keskmiselt 15% ning see võib mõjutada vaba ravimi hulka plasmas ning ravimi jaotumist organismis. Samas ei ole eespool kirjeldatud muutuste kliiniline tähtsus onkoloogilises ravis siiski selge (16–18).

Paljusid kasvaja ravimite preparate metaboliseeritakse maksas, kus ravimid inaktiveeritakse või vastupidi, juhul kui tegemist on eelravimiga, ka aktiveeritakse. Kasvaja ravimite medikamentoosne ravi võib maksa halvenenud funktsiooni korral põhjustada seega nii liigset toksilisust kui ka vähiravi alanenud efektiivsust. Seetõttu on maksa seisundi hindamine vähiravis äärmiselt oluline (16). Enamik maksafunktsiooni hindamiseks kasutatavatest biokeemilistest testidest on seerumipõhised ning võimaldavad hinnata kas maksa sünteetilist funktsiooni (albumiin ning protrombiini aeg), hepatotsellulaarset kahjustust (aspartaadi aminotransferaas, ASAT;alaniini aminotransferaas, ALAT), kolestaasi või sapijuhade kahjustust (aluseline fosfataas, gamma-glutamüültransferaas, üld- ning konjugeeritud bilirubiin). Üksikutest normierinevusest olulisemad on erinevate näitude mustrid, seega tuleb teste hinnata ühtse tervikuna (16). Paraku ei kajasta tavapärasel biokeemilisel uuringul kõiki maksa sünteetilisi, metaboolseid ning ekskretoorseid funktsioone. Parimal juhul pakuvad mainitud testid vaid väikest ülevaadet patsiendi seisundist verevõtmise hetkel. Samuti ei ole mainitud biokeemilised testid piisavalt tundlikud ega spetsiifilised, et kajastada usaldusväärset maksa metaboolset ning ekskretoorset võimekust kasvaja ravimite medikamentoosse ravi eel ja vältel, kuid paremaid valideeritud ning kulutõhusaid vahendeid rutiinses kasutuses ei ole. Teisest küljest on mainitud biokeemilised uuringud odavad ning võivad anda olulist infot võimaliku maksakahjustuse, põletiku või kolestaasi kohta (13, 16).

Medikamentoosne vähiravi halvenenud maksafunktsiooniga patsientidel

Vähiravimite manustamine halvenenud maksafunktsiooniga patsientidel nõuab hoolikat läbimõtlemit. Eelnev

maksakahjustus võib ravimite kineetikat mõjutada mitmete mehhanismide kaudu: a) muutunud kliirens, mis on tingitud maksa verevoolu ning funktsioneerivate hepatotsüütide arvu vähenemisest; b) muutunud biliaarne ekskretsioon; c) muutunud metaboolne võimekus; d) albumiini vähenenud produktsioon, mis toob endaga kaasa ravimi vaba fraktsiooni ning jaotusruumala suurenemise; e) portaalhüpertensioonist tingitud vähenenud presüsteemne eliminatsioon, mis viib suurema absorptsioonini; ning d) ravimite jaotusruumala astsiidist või tursest põhjustatud suurenemine (13, 19, 20).

Tihti kasutatakse maksatsirroosi korral Childi-Pugh' klassifikatsiooni, mille järgi jagatakse patsiendid maksa düsfunktsiooni hindamiseks kahe kliinilise (astsiit, entsefalopaatia) ning kolme laboratoorse parameetri (albumiin, üldbilirubiin, protrombiini aeg) alusel kolme kategooriasse (A, B, C). Childi-Pugh' C-kategooria korral on vähivastaste ravimite doosi muutmise enamasti vajalik. Paraku pakub see vaid umbkaudset hinnangut ning pole üksikute ravimite puhul piisavalt tundlik ega spetsiifiline, et määrata maksa metaboolset võimekust. Seetõttu lähtutakse doosi korrigeerimise vajadusest iga ravimi puhul eraldi, arvestades seerumi üldbilirubiini või transaminaaside (ALAT, ASAT) väärtusi (13, 20, 21).

Onkoloog peab mõistma maksa biokeemiliste testide tähendust ning sellest tulenevaid piiranguid. Testide vähese spetsiifilisuse tõttu tuleb välistada muud alternatiivsed põhjused, mis võivad olla kergesti korrigeeritavad. Halvenenud maksafunktsiooniga patsiendil tuleb hinnata kaasvalt kasutatavaid ravimeid, alkoholi ja tubaka tarvitamist ning sotsiaalseid riskitegureid. Enne keemiaravi või kõrgdoosis steroidide manustamist on vaja uurida patsienti B-hepatiidi suhtes ning positiivsete seroloogiliste testide korral tuleb rakendada profülaktilist ravi (antiretroviraalse lamivudiiniga) (16). Medikamentoosse ravi korral tuleks eakatel patsientidel eelistada neid ravimeid, mille puhul on doosi täpne muutmise teada ning hepatotoksilisuse potentsiaal väike (13, 16, 21).

Medikamentoosse ravi tegemisel jääb alati lahtiseks küsimus, kas vähist tingitud elundipuudulikkusega patsienti tuleks käsitleda teisiti. Vähihaigete puhul, kelle halvenenud maksafunktsioon on tingitud

Tabel 2. Vähiravimite dooside muutmise neeru- ja maksapuudulikkuse korral

Ravimid, mille doosi tuleb mõõduka ja raske neerupuudulikkuse puhul muuta (vähendada)	Ravimid, mille doosi ei tule üldjuhul mõõduka neerupuudulikkuse korral muuta	Ravimid, mille doosi tuleb maksapuudulikkuse korral muuta (vähendada)
aktinomütsiin D	anastrosool	doksorubitsiin
bleomütsiin	bevatsisumaab	dotsetakseel
etoposiid	doksorubitsiin	epirubitsiin
ifosfamiid	dotsetakseel	etoposiid
irinotekaan	epirubitsiin	mitoksantroon
kapetsitabiin	erlotiniib	paklitakseel
karboplatiin	fluorouratsiil (5-FU)	vinblastiin
metotreksaat	gefitiniib	vinkristiin
mitomütsiin	gemtsitabiin	vinorelbiin
topotekaan	letrosool	
tsisplatiin	leukovoriin	
tsüklofosfamiid	oksaliplatiin	
	paklitakseel	
	tamoksifeen	
	trastusumaab	
	tsetuksimaab	
	vinblastiin	
	vinkristiin	
	vinorelbiin	

keemiaravile hästi alluva (kemosensitiivse) kasvaja infiltratiivsest protsessist, eelistatakse alustada agressiivsema raviga. Teise võimalusena võib muudetud annust hea ravivastuse korral hiljem suurendada (13, 19).

Tabelis 2 on esitatud valik medikamenttoosetest kasvajakavastest ravimitest, mille doosid sõltuvad neerude ja maksa funktsionaalsest seisundist.

Kokkuvõttes võib öelda, et nii neeru- kui ka maksapuudulikkus, mille esinemise tõenäosus kasvab vanemas eas, komplitseerivad medikamentoosse ravi läbiviimist eakatel pahaloomulise kasvajaga haigetel. Sellele vaatamata on ka sellel vähihaigete rühmal võimalik rakendada tõhusat kasvajakavastest ravi. Viimane eeldab ravieelset põhjalikku elundifunktsiooni hinnangut, adekvaatset kaasuvate haiguste ravi ning vajaduse korral ravimite dooside muutmist, lähtudes funktsionaalsetest näitajatest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Estonia, ² Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Estonia

Correspondence to: Tõnis Metsaots
tonismetsaots@gmail.com

Keywords: cancer disease, renal insufficiency, liver insufficiency, cancer treatment, elderly

SUMMARY

Renal and liver insufficiency in cancer patients

Tõnis Metsaots¹, Jana Jaal²

Modalities of cancer treatment are among the most toxic treatments. Therefore, the efficacy of anticancer therapy is always accompanied by the risks of side-effects for the normal tissue. The frequency of different organ dysfunctions and insufficiency grows with aging, which increases even further the risk for treatment related side-effects.. Both renal and liver insufficiency complicate the provision of chemotherapy and targeted therapy in the elderly. Despite this, even in this subgroup of cancer patients, effective medical therapy is possible. The latter, however, requires thorough assessment of organ function before planned therapy, adequate treatment of other non-cancerous diseases and dose modifications whenever these are deemed necessary.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635–40.
- Yancik R. Population aging and cancer: a cross-national concern. *Cancer J* 2005;11:437–41.
- Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. <http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Database/Haigestumus/04Pahaloomulised%20kasvajad/04Pahaloomulised%20kasvajad.asp>.
- Statistikaameti andmebaas. http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_

koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis.asp.

- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol* 2007;18:1314–21.
- Wong G, Hayen A, Chapman JR, et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1341–50.
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110:1376–84.
- Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N, et al. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:124–33.
- Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* 2010;30:548–56.
- Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14–34.
- Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006;74:756–62.
- Superfin D, Iannucci AA, Davies AM. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. *Oncologist* 2007;12:1070–83.
- Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921–5.
- Starr SP, Raines D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam physician* 2011;84:1353–9.
- Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol* 2008;9:1092–101.
- Brunello A, Loaldi E, Balducci L. Dose adjustment and supportive care before and during treatment. *Cancer Treat Rev* 2009;35:493–8.
- Carreca I, Balducci L. Cancer chemotherapy in the older cancer patient. *Urol Oncol* 2009;27:633–42.
- Eklund JW, Trifilio S, Mulcahy MF. Chemotherapy dosing in the setting of liver dysfunction. *Oncology* 2005;19:1057–63.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147–61.
- Field KM, Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol* 2008;9:1181–90.