

61. ÉVFOLYAM 6. SZÁM  
445-524 OLDAL  
1998. NOVEMBER

# MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA

ISSN 0025-021X



## AKTUÁLIS KÉRDÉS

Az élő magzatok számának redukciója többesterhességekben

Hajdú Krisztina dr., Bátorfi József dr., Mészáros József dr., Doszpod József dr. .... 447-450

## TERHESÉG

Juvenilis granulosa-sejtes ovarium tumor társulása terhességgel

Tanyi János dr., Rigó János dr., Kis Csitári István dr., Csapó Zsolt dr. .... 451-454

## PLACENTA

$\alpha_2$  Adrenerg receptorok és imidazolin kötőhelyek a humán placentában. In vitro receptoranalitikai vizsgálatok

Bagaméry Krisztina Ph.D. hallgató, Kovács László dr., Nyári Tibor dr., Falkay György dr. .... 455-460

## FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉG

Féloldali veseagenesiával szövődött uterus didelphys

Silhavy Mihály dr., Bardóczy Zsolt dr., Ádám Zsolt dr., Takács György dr. .... 462-464

## INFECTIO

Chlamydiás előfordulása a terhesség-megszakításra jelentkezők között

Nagy Károly dr., Szabó László dr., Pusztai Zoltán dr., Godó György dr. .... 469-475

## TROFOBLASZT BETEGSÉG

A DOC-2 tumor szuppresszor gén szerepe a mola terhességek és a choriocarcinoma kifejlődésében

Fülöp Vilmos dr., Cseh Imre dr., Mok Sámuel dr., Szigetvári Iván dr., Szepesi János dr., Berkowitz Ross S. dr. .... 479-485

## ONKOLÓGIA

Petéfeszekrákos betegek cyclophosphamide és cisplatin (CP) kemoterápiája Amifostine (WR-1065) védelemben

Hernádi Zoltán dr., Lukácskó Lóránd dr., Sápy Tamás dr., Borsos Antal dr. .... 489-496

A cervix citológia aktuális kérdései I. Pozitív citológia – negatív szövettan?

Bartók Katalin dr., Bánrévi Zsuzsanna dr., Bodó Miklós dr., Csanádi Jolán dr., Cseh Imre dr., Cserni Gábor dr., Fedor László dr., Joós Ágnes dr., Kovács Rita Beáta dr., Nádor Katalin dr., Schaff Zsuzsanna dr., Serényi Péter dr., Szerján Erika dr., Szilágyi Anna dr., Tóth Veronika dr., Vadnay István dr., Zábó András dr. .... 497-501

A SZAKMAI KOLLÉGIUM HÍREI ..... 505-509

## KÖSZÖNTŐ

Doszpod József dr. egyetemi tanár 60 éves ..... 513

TÁRSASÁGI HÍREK ..... 516-520

SZEMELVÉNYEK A SZAKIRODALOMBÓL ..... 521-523

## Petefészekrákos betegek cyclophosphamide és cisplatin (CP) kombinált kemoterápiája Amifostine (WR-1065) védelemben

HERNÁDI ZOLTÁN DR., LUKÁCSKÓ LÓRÁND DR.,  
SÁPY TAMÁS DR., BORSOS ANTAL DR.

*A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika  
(igazgató: Borsos Antal dr., egyetemi tanár) közleménye*

**Összefoglalás:** A vizsgálat célja az Amifostine-nal végzett szelektív cytoprotekció integrálása a petefészekrákos betegek terápiájába, az alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok gyűjtése, a kezelés mellékhatásai és a CP-kezelés komponensei toxicitásának mérséklése tekintetében. Párhuzamosan értékeltük a kemoterápia hatékonyságát is a remisszió mérésével. Tizenegy előrehaladott stádiumú petefészekrákos beteg 53 kemoterápiás ciklusát értékeltük. A standard dóziszú CP kezelés előtt 15 perccel infúzióban adagolt Amifostine dózisa 910 mg/sqm volt. A remissziót CT vizsgálattal és szonográfiával értékeltük. Azt találtuk, hogy az Amifostine CP kezelést megelőző adagolása jól beilleszthető a daganat-kemoterápiát végző osztályok munkájába, nem jelent lényeges plusz terhelést sem a beteg, sem az ápoló személyzet számára. A kezelésre egyetlen mellékhatásaként jelentkező vérnyomásesés ritkán fordul elő és kismértékű, külön terápiát nem igényel, spontán rendeződik. A protektív hatás leglátványosabb megnyilvánulása, hogy a hemoglobinszint mindössze két ciklusban (3,7%) csökkent 100 g/l érték alá, amely fiziológias háttere a betegek kezelés alatti fizikai és szellemi teljesítőképessége megtartásának. Ezt kvantitatíve is alátámasztja, hogy WHO G 1-nél rosszabb „performance score” nem került regisztrálásra. A kemoterápia hatékonyságát az Amifostine előkezelés nem befolyásolta, amint azt jelzi a teljes és részleges remisszió magas aránya (Teljes remisszió: 7 beteg, Részleges remisszió: 1 beteg, Stabilizáció: 2 beteg, Progresszió: 1 beteg). Vizsgálatunk konklúziója, hogy az Amifostine előkezelés javítja a betegek életminőségét, csökkentve a CP kombináció kumulatív haematológiai, renalis és neurológiai toxicitását, anélkül, hogy annak daganatellenes hatását mérsékelné.

*Kulcsszavak:* petefészekrák, kemoterápia, cytoprotekció, Amifostine

A daganat-kemoterápiás szerek szűk terápiás indexe jól ismert. Ennek magyarázata, hogy a cytotoxikus szerek hatása nem szelektív, nem korlátozódik a daganatsejtekre, az ép szöveti sejteket is

károsítja. A kezelés során kialakult toxicitás többnyire kumulatív és rontja a betegek életminőségét, lehetetlenné téve a szokásos életvitel folytatását, több esetben gátjává válik az egyébként hatékony

kezelés folytatásának. A cytotoxikus mellékhatások kezelésének farmako-ökonómiai súlya igen jelentős. A szükségessé váló kezelés magas szintű hospitalizációt és költséges gyógyszereket, vérkészítményeket igényel.

Az Amifostine – korábban WR-2721 – olyan új gyógyszere a supportív terápiának, amely nem a már kialakult cytotoxikus mellékhatások regenerációját segíti elő, hanem azok kialakulását akadályozza meg és így új, „preventív” filozófiát képvisel.

Az Amifostine molekula felfedezése és tesztelése az Amerikai Egyesült Államok hadászati kutatóprogramjához kapcsolódik. A molekula titkosságának feloldását követően széleskörű vizsgálatok indultak, amelyek során kiderült, hogy a radioprotektív hatás mellett a molekula képes az alkiláló ágenseknek és a cisplatinnak a DNS szerkezetét és működését károsító hatását is mérsékelni [1, 2, 3, 5].

A kemoprevenció szelektívnek bizonyult, nem csökkentve a daganat-kemoterápia hatékonyságát [18, 22]. Az Amifostine mérsékelte továbbá a daganat-kemoterápeutikumok genotoxikus és carcinogén hatását is [5, 12].

Az említett preklinikai megfigyelésekkel összhangban voltak azon fázis II., majd fázis III. multicentrikus randomizált tanulmányok eredményei, amelyek többszáz betegen bizonyították, hogy az Amifostine kezeléssel csökkenthető a cyclophosphamid és cisplatin, valamint a kettő kombinációjával kialakult CP kezelés toxicitása [2, 9, 20].

Hazánkban a CP kombináció a petefészekrák kemoterápiájának legszélesebb körben használt protokollja. Így az Amifostine protektív hatásában széles betegkör részesülhetne. Ezért indult ott centrumban prospektív vizsgálat, amelynek elsődleges célja az Amifostine-nal végzett cytoprotektív integrálhatóságának kiértékelése a petefészekrákos betegek kemoterápiájában, az alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok gyűjtése a kezelés mellékhatásai és a CP kombináció komponensei toxicitásának mérséklése tekintetében, a remisszió egyidejű követésével. Jelen közlés célja az előzmények taglalása és a centrumunkban végzett első kezelések tapasztalatainak ismertetése.

## Anyag és módszer

Jelen értékelés időpontjáig intézetünkben 11 betegen 53 ciklusban végeztünk Amifostine védelemben daganat-kemoterápiát CP kombinációval előrehaladott petefészekrákos megbetegedés miatt, előzetes sebészeti tumorredukciót követően. A betegek jellemzőit az 1. táblázat részletezi.

Az értékelés egyik fő szempontja volt annak vizsgálata, hogy képes-e az Amifostine a betegek fizikai teljesítőképességének romlását megakadályozni a CP-típusú kemoterápia alatt, és ha igen, milyen komponensekből tevődik össze ez a hatás. Ennek megfelelően ciklusról ciklusra a WHO kritériumok szerint értékeltük a „performance score”-t [23] és hetenként végzett vizsgálatokkal követtük a betegek nagyszámú laboratóriumi paraméterét, különös tekintettel a hemoglobinszintre és a leukocytaszámra. A veseműködést a szérum-kreatinin és urea-szint mellett a kreatinin clearance-el monitori-

### I. táblázat

A tanulmányban résztvevő betegek jellemzői

Betegek a kezelés sorrendjében	Életkor	Stádium FIGO	Szöveti típus	Diff. fokozat	Az előző kezelések típusa és ciklusszáma	Jelenlegi ciklusszám
1 ORL	47	III/B	muc.	G3	CP 1	6
2 BAA	40	III/A	ser.	G1	CAP+CP 6+6	6
3 TOF	42	III/C	ser.	G2	CP 1	6
4 NEI	44	III/B	ser.	G2		6
5 HAL	47	III/B	ser.	G3	CP 6	6
6 GYJ	56	III/B	endom.	G2	CP 1	6
7 PAJ	39	III/B	ser.	G2	CP 1	5
8 BOE	59	III/B	endom.	G2		4
9 BUJ	65	IV	ser.	G3		2
10 JOM	49	III/C	ser.	G2	CAP+CP 8+4	3
11 UJM	65	III/C	ser.	G2		3

muc. – Cystadenocarcinoma mucinosum ovarii; ser. – Cystadenocarcinoma serosum ovarii; endom. – Endometrioid adenocarcinoma ovarii.

záltuk. A neuro- és ototoxicitás műszeres értékelésére csak panaszok vagy a fizikális vizsgálati leletekben észlelt eltérések esetén került sor. További értékelési szempont volt a remisszió mértéke, annak bizonyítására, hogy a protektív hatás szelektív, csak az egészséges szöveteket érinti.

A vizsgálatra olyan betegpopuláció került kiválasztásra, amely reprezentatív, ugyanakkor leginkább igényli az említett protektív hatás manifestálódását: 18 és 65 év közötti életkor; hisztológiai vizsgálattal igazolt epithelialis eredetű ovarium-carcinoma; III-IV. klinikai stádium (FIGO – AJCC) mérhető és/vagy kiértékelhető posztoperatív reziduális tumorról; WHO 0, 1 vagy 2 fizikális állapot; megfelelő vérképző csontvelő-rezerv; normális máj- és vesefunkció [23].

A kezeléscset 28 naponként végeztük. Az Amifostine dózisa 910 mg/sqm volt. A CP kombináció mindkét komponensének dózisa konvencionális: 750 mg/sqm cyclophosphamide, illetve 75 mg/sqm cisplatin.

A kezelés teljes menetét a kiegészítő gyógyszereléssel együtt foglalja össze a II. táblázat. Az eddigi vizsgálatok szerint az Amifostine említésre méltó mellékhatásai az adagolása alatt jelentkező hypotensio és a hányinger/hányás. A II. táblázatban részletezett gyógyszerek és az érpálya folyadékkal való feltöltése az említett két mellékhatás prevencióját, mérséklését szolgálják. A hypotensio a vérnyomás folyamatos kontrollját teszi szükségessé. A vérnyomásesés mértéke szerinti teendőket foglalja össze a III. táblázat.

### II. táblázat

*Az Amifostine védelmében végzett CP kezelés menete a kiegészítő gyógyszereléssel együtt*

viszonyított időpont	Az Amifostine adásához Gyógyszerek
-4 óra	10 mg Torecan p.os
-1 óra	2000 ml 5%-os Dextróz infúzió 10 mg Torecan p.os 20 mg Dexamethason i.v. 1 tbl Navoban
0 óra	50 ml Salsol infúzióban 15 perc alatt: 910 mg/ffnm Amifostine
+20 perc	500 ml infúzióban 30-60 perc alatt: 750 mg/ffnm Cyclophosphamide
+80 perc	500 ml Salsol infúzióban 75 mg/ffnm Cisplatin

### III. táblázat

*Teendők az Amifostine-infúzió alatti  
vérnyomásesés mértéke szerint*

Az infúzió előtti szisztolés vérnyomásérték (Hgmm)	100	100-119	120-139	140-180	180
	alatti				feletti
Az amifostine infúzió leállítandó, ha a szisztolés vérnyomás esése ezt az értéket eléri:	20	25	30	40	50

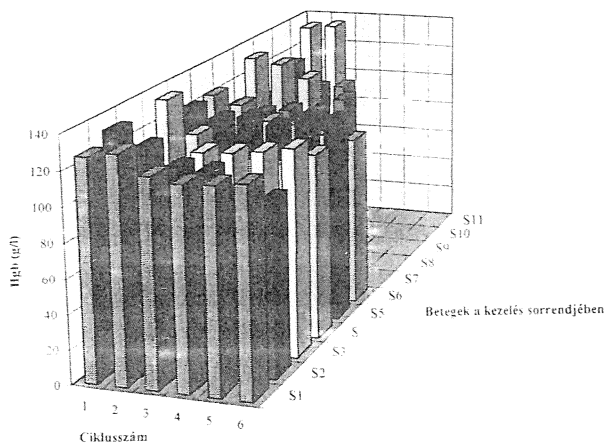
A fenti vérnyomásesés esetén:

- Az Amifostine infúzió felfüggesztendő
- a beteg Trendelenburg-helyzetbe hozandó
- Salsol infúzió kötetendő be gyors cseppszámmal
- a vérnyomás percenként mérendő, amíg az vissza nem tér az Amifostine infúzió megszakítását indokló küszöbértékre.

### Eredmények

A tanulmányban résztvevő előrehaladott stádiumú petefészekrákos betegek daganata kivétel nélkül hámeredetű volt és zömmel a cystadenocarcinoma serosum szövettani típusba tartozott (I. táblázat). A 11 beteg közül 3-nál az előzményben korábbi komplett, hat kúraban végzett CP, illetve CAP kezelés szerepel, azaz a vizsgálatban értékelt kemoterápia second-line kategóriába sorolható, amelynek során várhatóan gyakoribbak és súlyosabbak a toxikus mellékhatások. Különösen jelentős az Amifostine protektív hatásának értékelése az ilyen, sokszor súlyosan előkezelte betegek körében, akiknél a további kezelést akadályozhatják meg a korábbi kemoterápiás protokollok által már károsított vitális szervfunkciók.

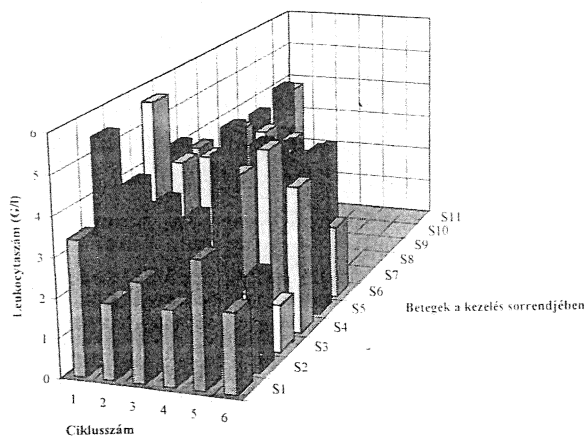
Az I. ábra a hemoglobinszint nadir értékeit betegenként és ciklusonként grafikusán ábrázolja. A hemoglobinszint a vizsgált 53 ciklus közül mindössze kétfőben süllyedt 100 g/l alá (93 g/l, illetve 99 g/l). Figyelemre méltó, hogy a hatodik kezelési ciklusban is a betegek mindegyikénél 100 g/l feletti értékek észlelhetők. Megfigyelhető ugyan a hat ciklus során csökkenő tendencia, annak mértéke azonban nem jelentős.



1. ábra A haemoglobin-szint (g/l) ciklusonkénti nadir értékei

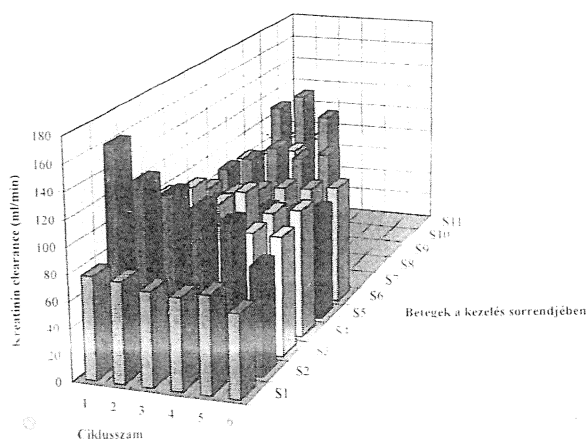
A tanulmány egyik fő tanulsága ezen paraméter monitorizálásához kapcsolódik, nevezetesen, hogy a betegek teljesítőképessége – „performance score” – a vér hemoglobinszintjével mutatta a legszorosabb korrelációt, azaz az onkológiai betegek életminősége egyik legfontosabb befolyásoló tényezőjének tekintendő. Ezzel összhangban van, hogy egyetlen beteg egyetlen ciklusában sem regisztráltunk a WHO 1. fokozatnál rosszabb „performance score” értéket.

A leukopenia csak extrém, negyedik súlyosságú fokozat (WHO Grade) esetén jelenik meg, mint az életminőséget befolyásoló tényező. lázzal járó infekciókban manifesztálódva. A 2. ábra grafikonja mutatja, hogy a ciklusonkénti nadir értékek egyetlen beteg egyetlen ciklusában sem süllyedtek ezen értékhatár alá. A grafikus ábrázolás jelzi ugyanakkor, hogy a leukocytaszám a ciklusok túlnyomó többségében  $2 \times 10^4$  a kilencediken/l szint fölé maradt és még a hatodik ciklusban is csak két nadir érték (3,7%) fordult elő ez alatt. Mindez azt jelzi, hogy a betegek megfelelő csontvelő-rezervvel fejezték be a first-line kemoterápiát.



2. ábra A leukocytaszám ciklusonkénti nadir értékei

A CP kombináció platina-komponense által okozott nephrotoxicitás kumulatív és irreverzibilis. Míg a myelotoxikus mellékhatások többnyire spontán regenerációt mutatnak és ez elő is segíthető, gyorsítható kolóniastimuláló faktorokkal, nephrotoxicitás esetén a megelőzés az egyedüli követhető út. Mivel a daganatellenes gyógyszerek és metabolitjaik eltávolításában a vese szerepe meghatározó, annak funkciócsökkenése a további teljes dóziszú kemoterápia egyik leggyakoribb akadály. Mindezek kölcsönöznek külön jelentőséget az Amifostine nephroprotektív hatásának. A 3. ábra a ciklusonként észlelt legalacsonyabb clearance-értékeket mutatja betegenként. A clearance egyetlen ciklusban sem csökkent a 60 ml/perc határérték alá.

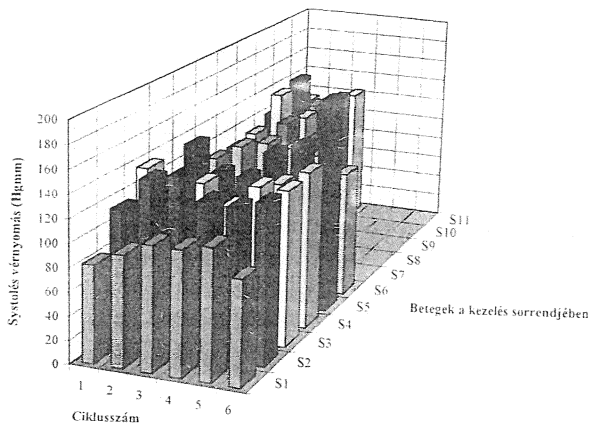


3. ábra A ciklusonkénti legalacsonyabb clearance értékek (ml/min.)

A grafikus ábrázolás jól érzékelteti, hogy a clearance-értékek túlnyomórészt a 90-100 ml/perc tartományba esnek. Még a hatodik ciklusban is – egy kivétellel – 80 ml/perc föléi értékek szerepelnek, bizonyítva, hogy a betegek nem, vagy csak minimálisan érintett vesefunkcióval fejezték be a vizsgált protokoll szerinti first-, illetve second-line kemoterápiát. Jól mutatja ugyanakkor a grafikus ábrázolás, hogy a protektív hatás eredményeként a betegek többségénél a platina-komponens nephrotoxicitása némileg vesztett progresszív – kumulatív jellegéből.

Az Amifostine-infúzió alatt regisztrált legalacsonyabb ciklusonkénti systolés vérnyomásértékeket grafikusán mutatja be a 4. ábra. A kezelés leggyakoribb és szinte egyetlen mellékhatása a vérnyomásesés. Az Amifostine-infúzió alatt a vérnyomás két percenként regisztrálva a legalacsonyabb systolés érték 82 Hgmm volt. A kezelés előtti 105 Hgmm-es értékről töreténő mintegy 20 Hgmm-es vérnyomásesés és a kísérő klinikai tünetek a beteget Trendelenburg-helyzetbe hozva

rendeződtek, nem igényelve az Amifostine-adagolás megszakítását, vérnyomásemelő szerek adását. A grafikus ábrázolás jelzi, hogy a hypotensív hatás nem kumulatív, a nadir értékek az első és a hatodik kezelési ciklust összehasonlítva nem mutatnak lényeges eltérést. Allergiás, anaphylaxiás reakciót nem észleltünk.



4. ábra A ciklusonkénti legalacsonyabb systolés vérnyomásértékek (Hgmm)

Az esedékes következő kemoterápiás ciklus posztponálására elhúzódóan rendeződő leukopenia miatt két betegnél kényszerültünk három, illetve egy terápiás ciklus során (IV. táblázat). Az arány 7,5% az 53 értékelt terápiás ciklust figyelembe véve.

#### IV. táblázat

Ciklus-posztponálás Amifostine-védelemben végzett CP kezelések során

Betegek a kezelés sorrendjében	A posztponált ciklusok száma	A posztponálás indoka	Jelenlegi ciklusszám
1 ORL	0		6
2 BAA	0		6
3 TOF	3	leukopenia	5
4 NEI	0		6
5 HAL	0		6
6 GYJ	0		6
7 PAJ	1	leukopenia	5
8 BOE	0		4
9 BUJ	0		2
10 JOM	0		3
11 UJM	0		3

Klinikai tünetekben megnyilvánuló neuro- és ototoxicitást az Amifostine-védelemben végzett CP kezelések során nem észleltünk. Antibiotikus terápiára, kórházi osztályra történő felvételre,

transzfúzióra vagy egyéb vérkészítmény adására egyetlen beteg egyetlen kezelési ciklusában sem került sor.

A remisszió szerinti megoszlás igen kedvező: Teljes remisszió (TR) – 7 beteg; Részleges remisszió (RR) – 1 beteg; Stabilizáció (St) – 2 beteg; Progresszió (Pr) – 1 beteg.

## Megbeszélés

A daganat-kemoterápia által biztosított magasabb remissziós arány együtt jár az életminőség romlásával, a beteg fizikai és szellemi teljesítőképességének kezelés alatti hanyatlásával. Alkalmanként súlyos, az életet veszélyeztető toxikus mellékhatások is megjelennek. Ezek kezelése jelentős terhet ró a kemoterápiás osztályokra és a betegek életminőségének romlásában sokszor az alapteregség-nél is nagyobb súlyt képviselnek, az otthonába távozó beteg esetén is speciális ápolási feladatokat jelentenek.

A mellékhatások közül a legnagyobb figyelmet kezdetben az akut myelo-, haematologiai toxicitás vonzotta és hamarosan megjelentek a granulopoesist akceleráló kolóniastimuláló faktorokat tartalmazó gyógyszerek (CSF). Ezek hatásának feltétele a megfelelő számban rendelkezésre álló progenitor sejtek jelenléte. Az egymást követő kemoterápiás ciklusok során ugyanakkor az őssejtek száma csökken és ennek megfelelően CSF-rezisztens thrombocytopenia, anaemia és neutropenia alakul ki [3, 22].

Amíg az alkiláló ágensek, így a cyclophosphamide toxicitásának elsődleges célszerve a vérképző csontvelő, pontosabban a progenitor sejtek, a cisplatin dózislimitáló mellékhatása a nephrotoxicitás, de jelentős a perifériás neuropathia és a VIII. agyideg károsodása is.

Agresszív, a platinakezeléshez kapcsolódó hidrálással a nephrotoxicitás mérsékelhető, de nem eliminálható és bevezetését követően is előfordult halálos kimenetelű súlyos veseelégtelenség [4, 6, 10, 18, 21]. A nephrotoxicitás, ha nem is nyilvánul meg klinikai tünetekben, akkor is permanensen fennáll és a további nephrotoxikus hatások a meglévő szubklinikai károsodásra ráakódva vezetnek veseelégtelenség kialakulásához [6].

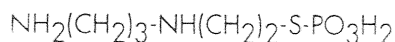
Tumor-recidiva esetén a platinabázisú kemoterápia által okozott vesekárosodás beszűkíti a kemoterápiás lehetőségeket. Többnyire nem, vagy csak csökkentett dózisban adhatók más platina-származékok, de olyan daganatellenes szerek is, mint például a methotrexat, bleomycin és ifosfa-

mide, amelyeket és metabolitjaikat a vese eliminálja [6. 10]. A vesefunkció beszűkülése akadályt képezhet az antibiotikumok, radiológiai kontrasztanyagok alkalmazásának is, jóllehet ezekre gyakran van szükség az onkológiai megbetegedések supportív kezelése, kivizsgálása során.

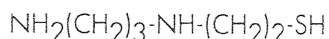
Az Amifostine pro-drug, amelynek defoszforilációja során képződik az aktív metabolit (*V. táblázat*), a szabad thiol (WR 1065) a szövetekben, a sejthártyához kötött, valamint a kapillárisokban található alkalikus foszfatáz hatására [14]. Az egészséges szövetek alkalikus foszfatáz-koncentrációja lényegesen magasabb, mint a tumorszövetekben. Ez magyarázza az egészséges szövetekben észlelt jelentős mértékű, gyors és a tumorokban megfigyelt lassú, kismértékű kumulációt.

#### V. táblázat

Az Amifostine (pro-drug) és a WR-1065  
(aktív metabolit) kémiai összetétele



Amifostine (pro-drug)



WR-1065 (active metabolite)

Az említettek százszor magasabb „steady state” koncentráció kialakulását eredményezik az egészséges szövetekben, elsősorban a csontvelőben, a vesében és a szívben, mint a tumorszövetben [14].

Az egészséges sejtekbe jutott szabad thiol biztosítja az alkiláló ágensek és a ciszplatin aktív csoportjához kötődve azok detoxifikálását [12, 13, 15, 16, 17]. Ugyanez a mechanizmus teszi lehetővé az említett szerek genotoxikus és carcinogen hatásának mérséklődését [16].

A cytoprotekció másik mechanizmusa a szabad oxigéngyököket közömbösítő „scavenger” hatás. Szabad oxigéngyökök nagy számban képződnek irradiáció és daganat-kemoterápia során [13].

A preklinikai és klinikai megfigyelések szerint az Amifostine csökkentette a cyclophosphamide myelo-, valamint a ciszplatin nephro-, neuro- és ototoxicitását. Az ezt igazoló vizsgálatok sorából is kiemelkedik *Kemp és munkatársainak* [7] multicentrikus tanulmánya, amelyben 240 beteget randomizáltak CP és CP + Amifostine kezelési csoportokba. Azonos dózisu Amifostine adagolása mellett (910 mg/sqm) a kemoterápiás szerek dózisa az általunk alkalmazottaknál magasabbak voltak (1000 mg/sqm C + 100 mg/sqm P). Ebben

a dózistartományban természetesen a protektív hatás is markánsabban manifesztálódik. Antibiotikus kezelést igénylő lázas neutropenia az Amifostine + CP csoportban 10%-os, míg a CP csoportban 21%-os gyakorisággal fordult elő. A következő ciklus ez okból történt posztponálásának aránya 44%, illetve 65% volt. Az Amifostine védelem nélkül végzett CP kezeléseket után 29%-kal több transfúzióra volt szükség. A nephrotoxicitás is lényeges különbségeket mutat, ugyanis Amifostine kezelés nélkül 36% volt a vesefunkció-beszűkülés miatt posztponált, vagy véglegesen felfüggesztett kezeléseket aránya, szemben a cytoprotekció mellett észlelt 10%-os aránnyal.

A protektív hatás az általunk alkalmazott dózisban is jól azonosítható. Általános tapasztalat, hogy a CP kezeléseket során jelentősen csökkent a hemoglobinszint, a betegek anaemizálódnak és ennek következtében közérzetük, koncentrációképességük és fizikai teljesítőképességük folyamatosan romlik az egymást követő kezelési ciklusok során. Ez Amifostine előkezelések mellett nem következett be. A betegek mindössze 3,7%-ánál fordult elő 100 g/l alatti hemoglobin nadir érték. Korábbi saját vizsgálatunk szerint [8] CP kezeléseket követően a hatodik kezelési ciklusban már csak 5%-ban fordult elő 100 g/l feletti hemoglobin érték, a betegek 35%-ánál pedig a hemoglobinszint 8 g/l szint alá süllyedt. Amifostine-előkezelte betegeink mindegyikénél 100 g/l feletti értékek voltak észlelhetők a hatodik kezelési ciklusban is.

Leukopenia miatti ciklus-posztponálás CP kezelés mellett korábbi tanulmányunkban [8] 13%-ban fordult elő. Ez az arány Amifostine előkezelést követően jelen tanulmányunkban 7,5%.

A vesék védelmét bizonyítja, hogy egyetlen betegnél sem fordult elő 60 ml/perc alatti clearance-érték. Már idézett korábbi tanulmányunkban [7] 14,3%-ban fordult elő WHO G 1 fokozatú vesekárosodás.

Korábbi tanulmányunkban [8] a WHO ötfokozatú skálája szerint értékelt fizikális állapot szerinti megoszlás a következő volt: G 0: 2%; G 1: 86%; G 2: 8%; G 3: 4%. Az Amifostine-előkezelés után regisztrált kizárólag G 0 és G 1-es értékek jelzik, hogy a kezelés során a betegek közérzete, fizikai teljesítőképessége nem romlott lényegesen.

Egyéb toxicitási profilokban lényeges eltérést nem észleltünk. A thrombocyta-szám csökkenése nem volt jelentős. Klinikai tünetekben megnyilvánuló neuro-, ototoxicitás nem volt tapasztalható. Az Amifostine adagolása során előforduló hypotensio nem jelentős, kezelést nem igényel,

allergiás reakció nem fordult elő. A protektív hatás a remisszióra vonatkozó adatok szerint a daganatra nem terjedt ki, amelyet az ebben az előrehaladott stádiumú petefészekrákos betegkörben jónak mondható remissziós eredmények bizonyítanak: Teljes remisszió: 7/11, Részleges remisszió: 1/11, Stabilizáció: 2/11, Progresszió: 1/11. Korábbi tanulmányunkban [7] a CP kezelést Amifostine kezelés nélkül végezve hasonló remissziót értünk el: Teljes remisszió: 10/35, Részleges remisszió: 10/35, Stabilizáció: 14/35, Progresszió: 1/35. Azaz, az Objektív remisszió Amifostine + CP kezelés esetén 72.6%, míg Amifostine nélkül végezve a kezelést mintegy 57.2%.

Az Amifostine daganat-kemoterápiát megelőző adagolása jól beilleszthető az onkoterápiát végző osztályok munkájába, a kezelést biztonságosabbá teszi, megakadályozva a betegek kemoterápia alatti jelentős életminőség-romlását, csökkenti az azzal szembeni averziót, növeli a protokoll szerint kivitelezett kezelések számát. További jelentős előny, hogy a betegek a további kemoterápia szempontjából döntő jelentőségű szervek, a vese és a vérképző csontvelő minimálisan érintett rezerv-kapacitásával fejezik be a first-line kemoterápiát.

### Irodalom

- [1] Dorr RT, Lagel KE. Anthracycline cardioprotection by amifostine (WR-2721) and its active metabolite (WR-1065) in vitro. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:435.
- [2] Glover DJ, Glick JH, Weiler C et al. Phase I/II trials of WR-2721 and cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1509-1512.
- [3] Glover DJ, Glick JH, Weiler C et al. WR-2721 protects against the hematologic toxicity of cyclophosphamide: A controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 1986; 4:584-588.
- [4] Groth S, Nielson H, Srenson JB et al. Acute and long-term nephrotoxicity of cis-platinum in man. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17:191-196.
- [5] Grdina DJ, Nagy B, Sigdestad CP. Radioprotectors in treatment therapy to reduce risk in secondary tumor induction. *Pharmacol Ther* 1988; 39:21-25.
- [6] Haim K, Kedar A, Robinson E. Methotrexate-related deaths in patients previously treated with cis-diaminedichloride platinum. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984; 13:223-225.
- [7] Hernádi Z, Juhász B, Póka R, Lampé L. Prospektív randomizált tanulmány a cyclophosphamid és cisplatin (CP), valamint a cyclophosphamid, doxorubicin és cisplatin (CAP) kombinált kemoterápiával elérhető gyógyulási eredmények és mellékhatások összehasonlítására, előrehaladott stádiumú petefészekrákos betegeken. *Magy Onk* 1987; 31:250-257.
- [8] Hernádi Z, Török I, Birinyi L, Czifra I. A cyclophosphamid + cisplatin (CP) kombináció toxikus mellékhatásainak longitudinális elemzése petefészekrákos betegeken. *Magy Onk* 1993; 37:235-242.
- [9] Kemp G, Rose P, Luzrain J et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2101-2112.
- [10] Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21:33-64.
- [11] Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM et al. Cisplatin neuropathy: Risk factors, prognosis and protection by WR-2721. *Cancer* 1988; 61:2192-2195.
- [12] Nagy B, Dale PJ, Grdina DJ. Protection against cis-Diaminedichloroplatinum cytotoxicity and mutagenicity in V79 cells by 2-(aminopropyl)aminoethanethiol. *Cancer Res* 1986; 46:1132-1135.
- [13] Ohnishi ST, Ohnishi T, Glick JH et al. In vitro study on the antioxidant activities of amifostine (WR-2721). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1992; 33:419.
- [14] Shaw L, Bonner H, Nakashima H et al. Pharmacokinetics of amifostine in cancer patients: Evidence for saturable metabolism. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:144.
- [15] Treskes M, Nijmans LG, Fichtinger Schepman AMJ et al. Effects of modulating agent WR 2721 and its main metabolites on the formation and stability of cisplatin-DNA adducts in vitro in comparison to the effects of thiosulphate and diethylthiocarbamate. *Biochem Pharmacol* 1992; 43:1013-1019.
- [16] Treskes M, Holwerda U, Nijmans LGJ et al. Antimutagenic effects of cisplatin-protein interactions by the modulating agent WR 2721 and its metabolites WR 1065 and WR 33278. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29:467-470.
- [17] Yang JL, Fernandes DJ, Speicher L et al. Biochemical determinants of the cytoprotective effect of amifostine. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1995; 36:290.
- [18] Yuhas JM, Culo F. Selective inhibition of the nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) by WR 2721 without altering its antitumor properties. *Cancer Treat Rep* 1980; 64:57-64.
- [19] Yuhas JM. Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective protection of normal tissues by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid. *Cancer Res* 1980; 40:1519-1524.
- [20] Yuhas JM, Spellman JM, Jordan SW. Treatment of tumours with the combination of WR 2721 and cis-dichlorodiammineplatinum (II) or cyclophosphamide. *Br J Cancer* 1980; 42:574-585.
- [21] Walker EM, Fazekas-May MA, Bowen WR. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Clin Lab Med* 1990; 10:323-354.
- [22] Wasserman TH, Phillips TL, Ross G et al. Differential protection against cytotoxic chemotherapeutic effects on bone marrow CFUs by WR 2721. *Cancer Clin Trials* 1981; 4:3-6.
- [23] World Health Organization: Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization offset publication 1979; 48.

Hernádi Z. Lukácskó L. Sály T. Borsos A.  
*Cyclophosphamide and cisplatin (CP) combined  
chemotherapy in Amifostine (WR 1065) protec-  
tion of patients with ovarian cancer*

The aim of the study was to integrate the selective cytoprotection with Amifostine into the treatment of ovarian cancer and via its administration to gain experiences regarding its side-effects and its capacity in reducing the toxicity of the components of the CP treatment. The efficacy of chemotherapy was evaluated parallel to the measurement of the remission. 53 cycles of chemotherapy of 11 advanced stage ovarian cancer patients were evaluated. The dosage of Amifostine administered 15 minutes before the standard dose CP chemotherapy was 910 mg/sqm body surface. The response was evaluated with CT and ultrasonography. We found that the administration of Amifostine before CP treatment can easily be integrated into the work of departments of chemotherapy. It does not present an additional burden on the patients or the nursing staff. Hypotension, the only registered side-effect is rare and mild. It gets resolved spontaneously not requiring any special therapy. The most spectacular feature of the

protective capacity is that the level of haemoglobin decreased only in two cycles (3.7%) below 100 g/l which is the physiological basis for the presentation of a good physical and mental performance in patients during therapy. This finding is quantitatively supported by the fact, that performance score worse than WHO G 1 was not registered in the study. The efficacy of chemotherapy was not influenced by the Amifostine pre-treatment as it is demonstrated by the high proportion of patients with complete or partial remission (Complete remission: 7 pts. Partial remission: 1 pt. Stabilization: 2 pts. Progression: 1 pt). Our conclusion is, that the pre-treatment with Amifostine improves quality of life of patients via reducing the cumulative toxicity of the CP combination in respect to its haematological, renal and neurological toxicity without a reduction in the antitumor efficacy.

*Key words:* ovarian cancer, chemotherapy, cytoprotection, Amifostine.

*Közlésre elfogadva: 1998. április 20.*

## Gravi-HCG®

Magyarországon a legérzékenyebb egyfokozatú  
terhességmeghatározó teszt.

A HCG hormon jelenlétét már 20 mIU/ml  
koncentrációban kimutatja.

A teszt alkalmazásával a vizsgálat a nap  
24 órájában elvégezhető.

Adott koncentrációban keresztreakcióktól mentes.

Ezt kiegészítheti az OVU-LH® 5 napos ovulációs  
tesztesomag, mely kitűnően jelzi a peteérés idejét.

*Forgalmazó:*

INTEX Pharmazeutische Produkte AG  
Swiss/Basel

*Magyarországi képviselet:*  
INTEX Magyarország Kft.  
Tel./Fax: 00 36 36 364-148

**ÉRZÉKENY - GYORS - MEGBÍZHATÓ - EGYSZERŰ!**

Kapható a gyógyszertárakban és a gyógyszer  
nagykereskedőknél!

