

Debreceni Orvostudományi Egyetem, I. Belklinika
(igazgató: Petrányi Gyula dr.)

A chronicus myeloid leukaemia Zitostop kezelése

Nagy György dr., Balázs Csaba dr.
és Petrányi Gyula dr.

A chronicus myeloid leukaemia (CML) progresszív lefolyású malignus betegség, amelyben effektív therapia nélkül, esetleges hosszabb-rövidebb stagnálás mellett, a beteg állapota lényegében folyamatosan romlik, és ha a beteg nem hal meg valamilyen szövődményben, akkor fatális kimenetelű, terminális blastos crisis fejlődik ki (1, 4, 6, 8). Kezelés nélkül ezt az időt a betegek ritkán érik meg. Az aktív therapia célja minél teljesebb tünet- és panaszmentes remisszió elérése, a progresszió lassítása és a betegek élettartamának a megnyújtása.

Számos szerző a CML-t és a polycythaemia rubra verát (PRV) a myeloproliferatív betegségcsoportba sorolta (6, 10, 11, 8, 14). Ennek jogosultságát nemcsak az aetiopathogenetikai rokonság támasztotta alá (az idesorolt betegségek közül valamennyiben a pluripotens haemocytoblastból fejlődött sejtípus proliferációja figyelhető meg), hanem „átmeneti formák” létezése és spontán transformatiók kifejlődése is (3, 8, 10, 11, 16), bár CML-re a „proliferatio” jelző alkalmazása kifogásolható.

Korábban CML-ban nyert jó tapasztalatok alapján vezettük be a Myelobromolt a PRV kezelésére (17). Eredményeink másokéval megegyezően (22) jók voltak. A Zitostopot (1,2,5,6-tetrametánsulfonil-D-mannit) viszont először a Vaquez—Osler terapiájában alkalmaztuk jó eredménnyel (15). Kézenfekvőnek látszott megkísérelni az előbbi fordítottját, tehát a polycythaemia rubra verában eredményesnek igazolódott cytostaticumot a CML-ben is kipróbálni.

Az utóbbi 2 év alatt összesen 12 CML-s beteget kezeltünk Zitostoppal. Jelenleg az ezzel kapcsolatos tapasztalatainkat foglaljuk röviden össze.

Anyag és módszer

A 12 CML-s beteg közül 5 volt nő és 7 férfi. A legfiatalabb 27 éves, a legidősebb 71 éves volt. Betegeink közül 5-ön a CML-t 2 évnél régebben diagnosztizálták (3—5 évvel ezelőtt) 7 betegen 1—2 éven belül. Kilenc beteg részesült korábban aktív

kezelésben, 8 Myelobromolt, egy Mylerant kapott. A 4 Myelobromollal kezelt betegen részleges rezisztencia kezdett kifejlődni a Myelobromollal szemben, az addigi lökéskezelésekre kapott szabályszerű teljes 2 hónapos remissziós idők kezdtek rövidülni és a lép nagyobb maradt. A Mylerannal kezelt betegen a Mylerannal szemben rezisztencia alakult ki, emelt dosisával sem lehetett teljes remissziót elérni.

Valamennyi betegünk gyengeségről, fáradékony-ságról, étvágytalanságról és fogyásról panaszkodott. Minden betegünk fvs.-száma emelkedő tendenciát mutatott. Ot betegünk anamnezisében szerepelt léptáji fájdalom vagy diszkomfort érzés, és 3 betegnek volt az alapbetegséggel összefüggésbe hozható láza, vagy hő-emelkedése. Mindegyik betegnek nagyobb volt a lépe és mája, a 12 közül 9-nek több mint 3 ujjal haladta meg a lépe a bordaívet.

A kezelés megkezdése előtt betegeink vvt.-számának az átlaga 3 200 000 (1 300 000—4 300 000), fvs.-számának az átlaga 86 700 (17 000—149 000), thrombocytaszámának átlaga pedig 157 000 (20 000—220 000) volt. Betegeink kvalitatív vérképében 12—23%-ban lehetett kimutatni myelocytát, promyelocytát és myeloblastot. Minden betegünk csontvelővizsgálata (sternumpunctióval és crista ilei biopsiával) a kezelés előtt a CML-nak megfelelő cytológiai, ill. histológiai képet mutatott (6, 12, 13, 21). A kezeléseket után a remisszióban eddig a csontvelővizsgálatot a betegek ellenkezése miatt rendszeresen nem tudtuk megismételni.

A Zitostopot a CML kezelésben is a klinikán kidolgozott és bevált nagy dosisú gyors „lökés” formájában alkalmaztuk, lehetőleg minél teljesebb remisszió veszélymentes elérésére. A remisszióban a gyógyszert nem adtuk, hagytuk kifutni a remissziós időt. Újabb lökéskezelést adtunk, amikor a gondozásban tartott beteg fvs.-száma, ill. kvalitatív vérképe recidiva kezdetére utalt.

A Zitostopot per os adtuk napi 1 g-os dózisban. A 12 beteg közül 5 kétszer, ebből 3 háromszor, egy pedig négyszer részesült Zitostop kezelésben hónapokkal később, a betegség lefolyása kapcsán újra fellépő exacerbatiók miatt. Az átlag kúra dózis az első kezeléseknél 12,4, a második kezeléseknél 14,4, a harmadik kezeléseknél 14,0 g-nak adódott. A maximális kúra dózis 20,5 g volt. Ez a dozirozás lényegesen eltér attól, mint amit solid tumorokra (22) ajánlottak és a használati utasítás is előír. Viszont elvileg azonos azzal, amelyet mi előzőleg a polycythaemia Zitostop kezelésében is alkalmaztunk, bár a PRV-ben a remisszióhoz lényegesen kisebb összdózis is elégséges.

Kiegészítő kezelésként a nagyon anaemiás betegeknek vaskészítményeket és transfusiókat, lázas betegeknek antibioticumokat is adtunk a Zitostoppal elért remisszió kifejlődéséig.

A remisszió kritériumának vettük a periferiás vérben a fvs.-szám és a kvalitatív vérkép teljes normalizálódását, az anaemia megjavulását, a splenomegália és a hepatomegália visszafejlődését, valamint a CML-val kapcsolatos panaszok megszűnését. Amennyiben a fvs.-szám normalizálódása mellett az adott kúradózisban a kvalitatív vérkép nem normalizálódott teljesen, de jelentősen javult, csökkent a splenomegália és a hepatomegália, és a beteg lényegében panaszmentessé vált, akkor az eredményt javulásnak minősítettük.

Eredmények

A Zitostop kezelés eredményeit 1. táblázatban foglaltuk össze.

Intermittáló Zitostop kezelés eredményei

Kezelések száma	Kezelt betegek száma	Átlag dózis (g)	Kezelések eredménye			Gástrinitis-panaszok
			remissio	javulás	hatástalan	
Első kezelés . . .	12	12,4	9	3	—	2
Második kezelés	5	14,4	5	—	—	1
Harmadik kezelés	3	14,0	3	—	—	1
Negyedik kezelés	1	16,5	1	—	—	—

Adagolási módszerünkkel a fvs.-szám csökkenése, néha mérsékelt fokú átmeneti emelkedést (initialis kiáramlást) követően, általában a Zitostop terapia 3—5. napján kezdődött és a kezelés befejezése után 2—6 nappal fejeződött be. A fvs.-szám-csökkenés minden esetben egyenletes volt, hirtelen kifejlődő jelentős csökkenést egy esetben sem tapasztaltunk. A fvs.-szám-csökkenéssel párhuzamosan mindig javult a kvalitatív vérkép is, és ennek normalizálódásakor eltűntek a myelocyták és az ennél fiatalabb alakok. A splenomegália és a hepatomegália általában a kezelés elkezdése után 5—6 nappal mutatott értékelhető csökkenést, és ez a kezelés alatt fokozatosan tovább folytatódott. Az alapbetegséggel kapcsolatba hozható panaszok a kezelés elkezdése után 8—10 nappal szűntek meg. Az anaemia javulása — transfúziók nélkül — a kezelés befejezése után 10—14 nappal volt megfigyelhető.

A táblázatban az egyes kezeléseknél megfelelően feltüntettük a kezelt betegek számát, az átlag kúra dózist, a kezelés eredményét és esetleges szövődményeit.

Amint ez a táblázatban látható, az első kezelés eredményeként 12 beteg közül 9-en jött létre teljes remissio, 3 betegen pedig javulás. Ezen 3 beteg közül egy a kezelés befejezése előtt önkényesen távozott klinikánkról. A másik 2 beteg közül az egyik 20 g Zitostop beszedése után csak javulás fejlődött ki. Ez a beteg 2 hónap múlva újabb kezelésben részesült, ekkor összesen 13 g Zitostopot kapott. Ennek eredményeként 6 hónapig tartó teljes klinikai és haematológiai remissio lépett fel. A kezelés ismétlése minden esetben eredményes volt; második kezelésben 5, harmadik kezelésben eddig 3 beteg részesült, egy beteget pedig negyedszer is kezeltünk. Ezek kapcsán teljes remissio lépett fel. A 12 betegen végzett 21 kezelésből tehát 18 eredményezett „teljes” remissiót (85,7%). Az elért remissiók időtartamának átlaga a felmérés lezárásakor 3,8 hónapnak adódott.

Az első kezelés után 2, a második és a harmadik kezelés után egy-egy betegen étvágytalanság, hányinger és enyhe hasmenés lépett fel. Ezen tünetek a kezelés folytatását, ill. befejezését nem akadályozták, és a kezelés befejezése után spontán

megszűntek. Egyéb szövődmény anyagunkban nem fordult elő. A kezelés kapcsán egyetlen betegen sem csökkent a thrombocytaszám, nem jött létre leukopenia, és átmenetileg sem fokozódott az anaemia.

A Zitostop terapia hatásának szemléltetésére röviden ismertetjük három ismételt kezelt betegünk esetét.

1. T. S., 36 éves beteg először 1967 áprilisában került klinikánkra chr. myeloid leukaemia dg.-sal. Ekkor Myelobromol kezelés hatására teljes remissióba került. A későbbiekben az ambuláns megismételt Myelobromol kezelések hatásossága fokozatosan romlott. Emiatt 1970 februárjában Zitostop kezelést adtunk a betegnek napi 1,0 g-os dózisban, összesen, 13,0 g-ot. A terapia hatására a beteg panaszai megszűntek, lépe 3, mája 2 ujjal kisebbedett meg, fvs.-száma 120 000-ről 5400-ra csökkent, kvalitatív vérképe normalizálódott. A létrejött remissio másfél hónapig tartott. 1970 áprilisában 149 000-es fvs.-számmal, valamint kifejezett splenomegaliával és hepatomegaliával került felvételre. Újabb Zitostop kezelés hatására (összdózis 17,0 g) splenomegáliája és hepatomegáliája jelentősen csökkent, vérképe normalizálódott, panaszai megszűntek. A második kezelés után létrejött remissio fél évig tartott. Ezután a betegen therapiaregistens blastos transformatio fejlődött ki, és a beteg exiált.

2. L. M., 35 éves chronicus myeloid leukaemiás beteg először 1969 januárjában részesült Myelobromol kezelésben. Az első kezelés hatására teljes remissióba került, azonban a későbbiek folyamán a Myelobromol terapia ismétlésével a kezelések eredménye fokozatosan romlott. Először 1970 áprilisában kapott Zitostop kezelést (összdózis 13,5 g), ekkor fvs.-száma 55,600-ról 8600-ra csökkent, splenomegáliája és hepatomegáliája visszafejlődött, panaszai megszűntek. A létrejött remissio 3 hónapig tartott, ez alatt fizikai (mezőgazdasági) munkát végzett. 1970 augusztusában kezdődő exacerbatio miatt (fvs.-szám 28 000) újabb Zitostop kezelésben részesült (összdózis 13,0 g). Teljes remissio fejlődött ki, és 1970 decemberéig a beteg panaszmentes volt. Ekkor fvs.-száma újra emelkedő tendenciát mutatott; 5 hydroxyurea therapiára hatására vérképe ismét normalizálódott, azonban az elért javulás rövid volt, és 1971 januárjában a beteg újra exacerbatiós stádiumba került. A korábban alkalmazott Zitostop kezeléseket eredményessége alapján a beteget ismét Zitostop therapiában részesítettük. Ennek hatására fvs.-száma 75 000-ről 6800-ra csökkent, kvalitatív vérképe normalizálódott, splenomegáliája és hepatomegáliája visszafejlődött, anaemiája csökkent, panaszai megszűntek. A létrejött remissio 3 hónapig tart, és a beteg a jelen felmérés lezárásakor is remissióban van.

3. B. B., 40 éves beteg először 1970 januárjában került klinikánkra, chr. myeloid leukaemia dg.-sal. A beteg panaszai: gyengeség, fogyás, léptáji fájdalom, kb. fél évvel korábban kezdődtek, cytostatikus kezelést klinikánkra kerüléséig nem kapott. Felvételkor a beteg lépe másfél tenyérrel, mája 2 ujjal volt nagyobb. 92 ezres fvs.-szám mellett a kvalitatív vérképben a myelocyták és az ennél fiatalabb alakok aránya 20%-nak adódott. 20 g Zitostop hatására a beteg állapota jelentősen javult, lépe tenyérrel kisebbedett meg, fvs.-száma 18 000-re csökkent. Márciusban lényegében hasonló állapotban került újrafelvételre klinikánkra. 13 g összdózisú Zitostop kezelés hatására teljesen panaszmentessé vált, splenomegáliája és hepatomegáliája jelentősen csökkent, vérképe teljesen normalizálódott. A második kezelés hatására kifejlődő remissio 6 hónapig tartott, ezalatt a beteg teljesen munkaképes volt. 1970 októberében került ismét felvételre kezdődő exacerbatiós stádiumban. Ekkor összesen 15 g Zitostopot adtunk a betegnek, ennek hatására állapota teljesen rendeződött, elbocsátáskor fvs.-száma 6200, kvalitatív vérképe pedig teljesen normális volt. Újabb felvételre 1971 januárjában került sor gyengeség, lázas állapot, jelentős splenomegalia és hepatomegalia, valamint 188 000-es fvs.-szám miatt. Ekkor a Zitostop kezelést (összdózis

16,5 g) 5-hydroxyureával (összdózis 10 g) kombináltuk, és a jelentős splenomegalia miatt, kiegészítő kezelésként, a lépére rtg-besugárzást végeztünk. Ezen kezelés hatására a beteg állapota rendeződött, láztalanná vált, panaszai megszűntek, splenomegaliája és hepatomegaliája jelentősen csökkent, elbocsátásakor fvs.-száma 3800, vvt.-száma 4 000 000, thrombocytaszáma 130 000, kvalitatív vérképe pedig teljesen normális volt, a közlemény lezárásáig (1971. IV. 1.).

Remissióban betegeink tartósan panaszmentesek voltak, és 2 idősebb beteg kivételével munkaképességüket visszanyerték.

Megbeszélés

A CML kezelés feltétlenül indokolt (4, 6, 8, 21). Az még bizonytalan, hogy a beteg életét meg tudjuk-e hosszabbítani, bár valószínű (13), az viszont kétségtelen, hogy megfelelő kezelés hatására a beteg panaszmentessé, munkaképesé válik és a már nem befolyásolható blastos krízisként jelentkező utolsó recidiváig élvezhető életet él.

Számos cytostaticum bizonyult hatásosnak a CML kezelésében. Legáltalánosabban használt a Myleran és Myelobromol. Az új hazai cytostaticumok közül a Myelobromol kezelés jó hatásáról először *Eckhardt és mtsai* (7), valamint *Petrányi* (19), *Petrányi és Bobory* (20) számoltak be. Bár radiofoszfor (^{32}P) alkalmazásával is leírtak eredményeket (9) a CML kezelésében, ez alig kielégítő az említett cytostaticumokkal szemben. A lép rtg-besugárzása is csak kiegészítő kezelés (18); mi csak cytostaticumok adása után alkalmazzuk, ha a lép ezek ellenére is tartósan nagy marad.

Az újabb cytostaticumok keresését és kipróbálását a CML kezelésében az indokolja, hogy a kezdetben hatásos gyógyszerrel szembeni érzékenység egy idő múlva csökken, és az adott cytostaticummal szemben előbb-utóbb resistentia fejlődik ki (1, 2, 5, 8, 15, 21).

A Zitostop jó terapiás effektusa polycythaemia rubra verában (15) és egyes solid tumorokra már közlésre került.

Jelen megfigyeléseink kapcsán 12 CML-s beteg közül 9-en teljes remissio, 3-on kielégítő javulás jött létre Zitostop kezelés hatására. A későbbiekben a terapiát másodszor 5, harmadszor ebből 3 és negyedszer egy betegen ismételtük meg. A kezelések ismétlése minden esetben teljes remissiót eredményezett.

Bár a kezelt betegek és az összes kezelések száma eddig még nem nagy anyagunkban, tény, hogy az összes 21 kezelésből 18 teljes remissiót, 3 pedig kielégítő javulást eredményezett, továbbá, hogy a 12 beteg közül 4 már Myelobromollal szemben részben, egy pedig Mylerannal szemben resistent volt. Utóbbi azért érdekes, mert a Zitostop kémiai szerkezetében a Mylerannal rokon. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy a gyógyszer további kipróbálása és rendszeres alkalmazása a CML ke-

zelésében feltétlenül indokolt. Blastos krízis egy esetében a Zitostop is hatástalan volt.

A továbbiakban az elért remissiók időtartamát igyeckszünk összehasonlítani Zitostop és más cytostaticus kezelés mellett, valamint azt igyeckszünk tisztázni, hogy egyéb cytostaticummal szemben kifejlődött resistentia esetén változik-e és ha igen, milyen mértékben a Zitostop hatásossága.

A magunk részéről (19) objective bizonyítottuk, hogy a rövid, nagy dózisú lökéskezelések előnyösebbek teljes remissio elérésére, mint a kis dózisú folyamatos therapia (17). A remissziók gyorsabban kifejlődnek, időtartamuk azonos, amellet, hogy a gyógyszerek összdosisa így lényegesen kisebb. Ezért a magunk részéről a Zitostop dozirozására is a fentiekben leírt intermittáló módszert ajánljuk. Amíg további tapasztalatok nincsenek, ezt a 12—18 napos lökéskezelést bentfekvő betegen ajánlatos végezni, mert a dozirozás bizonyos mértékig egyéni a beteg és a betegség adottságai szerint. A túldozirozás természetesen nem kívánatos és csak a rendszeres vérkép kontrollal kerülhető el.

Összefoglalás. Szerzők 12 chronicus myeloid leukaemiás beteget kezeltek Zitostoppal. Közülük 9-en teljes remissiót, 3-on pedig jól értékelhető javulást értek el. Öt betegen ismételték meg másodszor, és ebből 3-on harmadszor, egyen pedig negyedszer a kezelést. A kezelések ismétlése, lényegében az előzőekkel azonos dózis alkalmazása mellett, ismételten teljes remissiót eredményezett, jó remissiók idővel.

IRODALOM: 1. *Amromin, G. D.*: Pathology of Leukemia. Hoeber Medical Division, New York, Evanston and London, 1968. — 2. *Boesen, E., Davis, W.*: Cytotoxic Drugs in the Treatment of Cancer. Edward Arnold (Publ.) Ltd., London, 1969. — 3. *Braunsteiner, H., Sailer, S.*: Wien. Ztschr. Inn. Med. 1961, 42, 10. — 4. *Cserncova, T. A., Akszeonva, O. V., Ivanova, V. D.*: Probl. Haematol. 1966, 11, 29. — 5. *Cserny V., Újházy V., Winkler A., Urinova M., Petrek, C.*: Neoplasma. 1964, 13, 2. — 6. *Dameshek, W.*: Blood. 1951, 6, 372. — 7. *Echardt S., Sellei C., Horváth P., Institoris L., Megyes A., Masszi F., Hartai F., Hindy I.*: Orv. Hetil. 1964, 105, 547. — 8. *Kasszirszkij, I. A., Volkova, M. A.*: Ter. Arch. 1967, 29, 3. — 9. *Lawrence, J. H., Dobson, R. L., Low-Beer, B. V., Brown, B. R.*: JAMA. 1948, 136, 672. — 10. *Lawrence, J. H., Winchell, H. S., Donald, W. G.*: Ann. Intern. Med. 1969, 70, 763. — 11. *Lopas, H., Josephson, A. M.*: Arch. Intern. Med. 1964, 114/6, 754. — 12. *Marrow, G. W., Pease, G. L., Stroebel, C. F., Bennett, W. A.*: Cancer. 1965, 18, 369. — 13. *Musshoff, K. és mtsai*: Klin. Wschr. 1969, 47, 179. — 14. *Nagy Gy.*: Klinikai vizsgálatok és erythropoetin aktivitásmérések polycythaemia verás beteganyagban. Kand. dissz. Debrecen, 1968. — 15. *Nagy Gy., Balázs Cs., Petrányi Gy.*: Orv. Hetil. 1970, 111, 924. — 16. *Nagy Gy., Major L.*: Haemat. Hung. 1963, 3, 253. — 17. *Nagy Gy., Petrányi Gy.*: M. Onkológia. 1970, 14, 18. — 18. *Obrecht, P.*: Internist. 1968, 9, 484. — 19. *Petrányi Gy.*: Biol. Ber. 1964. Deutsche Staatsbibliothek. — 20/a. *Petrányi Gy., Bobory J.*: Ther. Hung. 1966, 14, 136. — 20/b. Orv. Hetil. 1967, 108, 689. — 21. *Pjatkin, E. K., Jurgutis, R. P.*: Genetika. 1967, 3, 144—153. — 22. *Szentkláray J.*: Orv. Hetil. 1966, 107, 2182. — 23. *Szentkláray J., Sellei C.*: Orv. Hetil. 1970, 111, 918.