

## A cytostatikus gyógykezelés veszélyei

Petrányi Gyula dr.

*Az Orvosi Hetilap újraindulásának 30. évfordulójára,  
a szerkesztőség felkérésére írt tanulmány*

Óriási eredményként hirdetjük a haladást, ezek között a sikereket az egészségügyben, gyógyításban, így az immunpatogenezisű és daganatos betegségek ellen elért sikereket, de hosszú ideig nem vettük észre, hogy az emberi életnek, az ember számára jónak is megvan a dialektikája, semmi sincs ingyen, mindennek megvan az ára. A hiba azonban soha nem a gyógyszerben, hanem legtöbbször az orvosban, a tudományunk fejletlenségében van. Önmagunkat nem szívesen okoljuk a bajokért, ezért tehát beszéljünk a továbbiakban a gyógyszerártalmakról, mellékhatásokról.

A iatrogen gyógyszerártalmak (1, 2) több szempont szerint csoportosíthatók. A gyakorlat számára a következő látszik célszerűnek:

1. Minden kezelésmód veszélyes, ha a *kezelést végző* — legyen az orvos, kuruzsló vagy maga a beteg — *a)* nem (vagy nem kellően) ismeri a gyógyszerek hatásainak sokféleségét; *b)* téves elképzelések szerint jár el, téves diagnózis vagy etiopatogenetikai elmélet alapján végzi a „gyógy”-kezelést.

2. Bajt okozhat minden *eltérés a bevált adagolási sémáktól*. Veszélyes hatástalanul kis dózisek makacs erőltetése is, mert ilyenkor a betegség progressziójához a gyógyszerártalom is hozzáadódik.

3. Az alkalmazott kezelésmód az általános gyakorlatban bevált ugyan, de *egyedekben hiba van*; egyénileg eltérő a biológiájuk. Ez lehet: *a)* *genetikus*: többnyire az enzimrendszerekben, vagy *b)* *szerezett*, a máj, vese stb. betegsége, vagy egyéb aktuális körülmény, leggyakrabban egyéb gyógyszerek interakciói miatt.

A bajt korán kell észrevenni, mert a kis bajok óvnak meg a nagyoktól.

A gyógyszerek toxicitása általánosságban jól mérhető. A gyógyszerek nem kívánt és váratlan mellékhatása azonban klinikai fogalom: a gyógyszer nemcsak úgy hat, ahogyan szeretnénk, amint elváránk tőle. Szidjuk ilyenkor a gyógyszert a tudatlanságunk helyett. Pedig a váratlan toxicitás és mellékhatások felismeréséből hasznot kell kovácsolnunk. Azt a biológiai belső környezetet kell földeríteni, amely miatt az egyén nem a várható módon reagál. Ezáltal új fiziológiai megismerésekhez juthatunk és a mellékhatások alapján új

cél-gyógyszereket fejleszthetünk ki. Így alkalmazunk — eredetileg a rosszindulatú daganatok ellen kikísérletezett — egyes cytostatikumokat immunosuppresszív mellékhatásai miatt a patogén immunreakciók gátlására és a transzplantátumok immunorejekciójának kivédésére.

Tekintettel a daganat elleni gyógyszer kezelés és az immunosuppresszió szoros összefonódására, érdemes előbb mellékhatás és toxicitás szempontjából a daganatok elleni gyógyszereket áttekinteni és azután tárgyalni az immunosuppresszió veszélyeit. A cél általános tájékoztatás részben saját tapasztalatok és elképzelések alapján. A további részletek az óriási irodalomból válogatott néhány szemelvényben, azok kimerítő irodalmában megtalálhatók.

Amikor cytostaticumokról beszélünk, nyilvánvaló, hogy nagyon sokféle gyógyszerről van szó, hiszen a sejtek szaporodását a sejtélet nagyon sok időpontjában lehet gátolni. Ehhez fontos lenne tudni, hogy a szaporodásban gátlandó sejt *a)* a generáció, a fejlődési-érési-oszlási ciklus ( $G_1-S-G_2-M-G_1\dots$ ) melyik fázisában van; *b)* mennyi ideig tart a generációs ciklus egészében az egyik mitózistól ( $M_x$ ) a következőig ( $M_{x+1}$ ) és egyes részleteiben; *c)* egyszerre a sejtek hányadrésze van az egyes generációs fázisokban; *d)* a változó időben („random”) bekövetkező oszlások hogyan lennének a legsebezhetőbb fázisra szinkronizálhatók. Minél élénkebb a sejt anyagcseréje és általában az oszlási tevékenysége, annál könnyebb az anyagcseréjére káros, vagy letális szintézissort elindító anyagot belecsempészni.

A sejtosztódást gátló anyagok elhelyezése a gyógyszerteranon belül nem könnyű. *Issekutz* (3) pl. „A kórokozókra ható gyógyszerek” csoportjában tárgyalja a cytostatikumokat. Ez végeredményben így van, mégis abban ma már biztosak lehetünk, hogy nem maga a „ráksejt” a kórokozó, hanem az a tényező, amely a sejt rákos átalakulását okozza.

A cytostatikus — cytocid — cytotoxikus kezeléssel valószínűleg rossz irányba haladunk. Mérgek vagyunk a tumorsejtre és el akarjuk pusztítani, ahelyett, hogy száznánk, hogy meg akar-nánk gyógyítani, egészséges sejté kiérlelni, mely azután beleilleszkedik a többi ép sejttestvére homeosztázisába, egészségesen él, dolgozik, szaporodik, megöregszik, meghal. Erre azonban egyelőre nem lévén képesek, azt csináljuk, amit lehet, ki-irtunk, pusztítunk. Ehhez olyan gyógyszereket alkalmazunk, melyekről eleve tudjuk, hogy cytocid, cytostatikus, cytotoxikus tulajdonságúak és tudatosan játszunk a veszéllyel.

A tumorcid terápia alapkövetelménye az, hogy a rosszindulatú sejtörzset pusztítva, se ugyanannak a sejtörzsnek a nem rákos népességét, se pedig a szervezetünk bármilyen egyéb sejtjét ne sértse. Ez rendkívül nehéz feltétel, mely a daganatképződés egynéhány sejtre vonatkozó leg-sajátosabb startlehetőségeinek elhárításától a már az egész embert áttétekkel teleszórt sok kilós daganattömeg elpusztításáig végig érvényes.

Amíg életfontos szervet el nem pusztított a neoplázia, addig elvileg meggyógyítható, bármek-



kora legyen is. Tumorspecifikus gyógyszer általánosságban sajnos nem létezik. A tumorsejt még immunológiailag is alig-alig különbözik az emberben a kifejlődése-élete folyamán előforduló individuális struktúráktól. A cytostatikumokkal „tumoricid” gyógyszerekkel azt a nagyon finom különbséget használjuk ki, amely a fiatalabb, falánkabb és gyorsabban szaporodó tumoros sejt és a stabilabb lassabban szaporodó kiérett sejt közt a generációs ciklus folyamán adódik. Hasonló tehát a helyzet az ionizáló sugarak hatásához. Az óriási különbség a kivágás, kiégetés, besugárzás és a szisztémás gyógyszerterápia közt abban van, hogy az előbbieket csak pontosan behatárolható nagyobb tömegekre céltoltan érdemes és lehet alkalmazni, a gyógyszer azonban megkeresi magának a nedvkeringés által hozzáférhető valamennyi sejtjét a szervezetnek. Ebből adódnak természetesen a célhatáson kívüli nem kívánt hatások is, melyek általában e szerek közös cytotoxikus alap tulajdonságaiból, a nagyon-nagyon szűk terápiás dózisszélességből, hatás/toxicitás dózisarányokból következnek. Szinte nem tehető különbség a gyógyszeres adag káros, vagy nem kívánt „mellék”-hatása és a túlادagolás mérgező hatása, a toxicitás között.

A különböző cytostatikus szerek közt mégis jelentős eltérések vannak. Ezt az magyarázza, hogy egyrészt ezek kémiaiilag, farmakokinetikailag és dinamikailag eltérő vegyületek, másrészt pedig a differenciáltabb sejtvonalak (törzsek, családok) közt (pl. a myeloid-lymphoid, epithel-izom stb.) is lényeges anyagcsere- és összetételkülönbségek vannak. Az ezáltal adódó speciális organo-, histo-, cytotropia azonban éppen a neoplasztikus dedifferenciálódással egyre inkább elvész.

A tumor egyedi sejtpopulációs kinetikáját — tekintettel arra, hogy a generációs (G) időt az egyik mitosztól (Mx) a következőig (Mx+1) közvetlenül nem tudjuk megállapítani — a megket-töződési (reduplikációs) idővel mérjük, vagyis az az idővel, amely szükséges ahhoz, hogy az első tumorsejtből 2, 2-ből 4 stb., ill. 2 ml daganat-tömegeből 4 ml, 4 ml-ből 8...16... $2^{n-1}$ ... $2^n$  legyen, többé-kevésbé egyenletesen a gazda pusztulásáig. Ez leginkább egerek kísérleti akut leukémiájában mérhető. Emberi szolid tumorok sejt-szaporodása nem megy ilyen matematikai szabályszerűséggel. A sejtek általában, vagy közülük csak egyesek, el-elaludhatnak egy-egy ideig („dormant cell”, G-nulla fázis), azután hirtelen szaporodásnak iramodnak, áttéteket képeznek, részben ismert, részben ismeretlen belső környezeti (milió) tényezők miatt.

A kívánt hatás és a mellékhatás-toxicitás viszonyában a sejtpopulációs kinetika fölbecsülése azért fontos, mert a cytostatikumaink egy része fázis-dependens, ami azt jelenti, hogy az ilyen szer nem folyamatosan hat valamilyen specifikus tumorstruktúrára, hanem a tumorsejt anyagcsere-jébe beépül, mely a generációs ciklus premitotikus „S” (szintézis) fázisában a legélénkebb, amikor a kromoszóma reduplikációhoz a nukleoprotein szintézis és ehhez szükséges anyagok (purin-pyrimidin stb. vegyületek) beépülése folyik. Ilyen-

kor a legkönnyebb a sejt anyagcserejét kisiklatni úgy, hogy az S fázis után a sejtszaporodási folyamat leáll a mitózis valamely szakaszában (cytostasis) és ha ezt a sejt nem heveri ki, akkor el is pusztul.

A rosszindulatú daganatok elleni gyógyszerinket (4, 5, 6, 7, 8, 9) általában a következőképpen szokás csoportosítani: 1. antimetabolitok; 2. alkilező szerek; 3. cytotoxikus antibiotikumok; 4. növényiek (alkaloidok stb.); 5. enzimek (asparaginase); 6. hormonok (prednisolon, sex-hormonok); 7. egyebek (immunostimulansok, transfer faktor, nyomelemek stb.).

Nyilvánvaló, hogy e csoportosítás eléggé zavaros, nem egyszempontú. Az elején hatástaninak indul, de be kell vallanunk, hogy még az „antimetabolitok” és „alkilezők” hatásmódját sem ismerjük igazán. Ezen az alapon most már irányított szintézissel biztosan a célra szabott („tailor made”) antitumor gyógyszerek előállítása *egyelőre* vágyálom. A számtalan antimetabolit purin-pyrimidin változatból vitatott értékű átlakísérleti szűrések után is végül csak a klinikai vizsgálat és későbbi tapasztalat tudja a többé-kevésbé megfelelőt kiválasztani. Minden egyes vegyületnek a molekuláris hasonlóság ellenére is különböző a kinetikája (felszívódás-eloszlás-bedúsulás-bomlás-kiürülés), hatásspektruma, célhatása és toxicitása. Magam is munkatársaimmal elég hosszú ideig foglalkoztam pl. a Debreceni OTE Gyógyszertani Intézetében (Vályi-Nagy Tibor, Uri József) előállított, toxikusnak bizonyult antibiotikumok tumorelleses, továbbá a GYKI által tumorelleses céllal előállított és preklinikai, klinikai továbbvizsgálatra alkalmasnak vélt vegyületek tumorelleses és immunosuppresszív hatásának a vizsgálatával. A sok fáradságos munkából végül is csak két GyKI készítmény kerülhetett gyógyszerként forgalomba: antimyeloproliferatív szerként a *Zitostop* és antilymphomás-immunosuppresszív szerként a *Lycurim*.

Klinikai célra az olyan csoportosítás hasznos, mely az egyes szereket a cytotropiájuk alapján osztályozza. Minden csoportosításban sok az átfedés, ugyanaz a szer több csoportba is beleillik. Tekintettel a bizonytalanságokra, vannak, akik egyáltalán nem csoportosítanak, hanem egyszerűen a leginkább elterjedt nevükön abc sorrendben sorolják föl a cytostatikus és immunosuppresszív gyógyszereket, mint pl. az 1977-es „*Gyógyszermellékhatás évkönyv*” szerzői (10).

A cytostatikus-immunosuppresszív gyógyszerekben csak a cytotoxikus-cytocid céltulajdonság a közös. Közös tehát az a mellékhatás, ill. toxicitás is, hogy főleg minden gyorsan szaporodó sejtpopulációt károsítanak. E kettő között a dozirozás nagyon-nagyon szűk részére azért kell vigyázni, hogy ezek a várt veszélyes mellékhatások még a kezelt betegségek halálos veszélyét mérlegelve is tűrhetőek maradjanak, mert különben a beteget a kezelés hamarabb öli meg, mint a malignus neoplázia, vagy a patogén immunreakció.

A cytotoxicitás által elsősorban veszélyeztetett a vérsejtképzés, a csontvelő, a többiek már szerenként változó mértékben: hajtüszők (alope-



cia), a tápcsatorna-epithel és nyiroktüszők (gastrointestinalis zavarok), a húgyhólyag-nyálkahártya (haemorrhagiás cystitis), a bronchiolus nyálkahártya (a pusztulását tüdőfibrozis jelzi) és a gonadok. Ehhez adódnak még az egyes szerekre jellemző járulékos mellékhatások. Az egyes gyógyszerkészítmények toxikus mellékhatásai közt különbségek vannak a részletekben, így még a vérképzésen és a csontvelőn belül is (lymphocytopoiesis-granulopoesis-thrombopoesis-erythropoesis). Az immunosuppresszió mértéke ma már a lymphocytopenián kívül in vitro módszerekkel sokoldalúan mérhető. Jó lenne azonban a csontvelői rezervet, ill. regenerációs képességet ismerni, különösen, ha ismételt kezelések szükségesek. Az erre szolgáló módszerek azonban (leukocytosis keltése a peripheriás vérben) nem megbízható és a csontvelő látszólag normális biopsziás kép ellenére váratlanul gyorsan kiürülhet. Érdemes ezért külön számantartani a csontvelő, a myelo-, ill. lymphocytopeniát relatíve kevésbé, ill. alig bántó szereket (ilyen pl. a Bleomycin), ill. a gyógyszereket az általában okozható ártalmaik szerint is csoportosítani.

A hatás/mellékhatás viszonyba beleszól az adagolás módja is, pl. a sokak által még mindig használt folyamatos kis dózsisú Myleran vagy Myelobromol kezelésre nem ritka a tüdőfibrozis; mi viszont, akik kezdettől fogva a lökéskezelés (gyorsabb célhatás, kisebb összdózis) hívei voltunk, ezt sohase láttuk.

Az egyes szerek járulékos toxicitásából különösen kiemelendő a Vinceristin neurotoxicitása és a Daunorubicin, Adriamycin (doxorubicin-HCl) myocardiotoxicitása, melyek esetleg már e szerek abbahagyása után jelentkeznek. A cardiotoxicitás azért alattomos, mert megindulása se klinikailag, se EKG-val nem vehető észre, és csak az egyelőre kevés helyen rendelkezésre álló echographiával kellene a bal kamra működését vizsgálni ahhoz, hogy a beteg végül is a tumor helyett ne iatrogén szívélgtelenségben haljon meg.

Külön veszélye e cytostatikus kezelésnek a gyermekkor és a terhesség. A graviditás első trimeszterében a magzat sokoldalúan károsodhat, de a 2. trimeszterben is érheti károsodás, mert ilyenkor szaporodnak felnőttkori számukra a neuroblastok és ennek gátlása mentális retardatiót, microcephaliát eredményezhet. Gyermekkorban (talán közvetlenül az általános cytostatikus hatás miatt) a növekedés is gátlódik.

A gonadokra gyakorolt toxicitás nőkben közvetlenül a menstruáció kimaradásában nyilvánul meg. Férfiakban a spermiumok sérülését ki lehet mutatni, de panaszt ez nem okoz, mert nem érinti a potencia coeundit. E káros hatások reversibilisek, de gyermek nemzése cytostatikus kezelés folyamán és utána kb. 3 hónapig nem kívánatos, bár az erre vonatkozó tapasztalatok bizonytalanok (11, 12). Több adat van rá, hogy cytostatikummal kezelt tumoros gravidák egészséges gyermeket szültek és hasonló tapasztalataink vannak autoimmun, SLE-s betegekkel is. Ezek azonban valószínűleg kivételek és elkerülésük kívánatos.

Figyelembe kell venni, hogy szinte minden sejt sérülése, így a cytostatikus gyógymódok után is késői kihatásként fokozódik a rosszindulatú daganatok előfordulása. Tudjuk, hogy egy daganatos betegnek nagyobb a valószínűsége egy, sőt több további más daganatra, ezért a tumor-frekwencia fokozódásának iatrogén veszélye főleg fiatalabb életkorban és erélyes immunosuppresszív cytostatikus kezelés indikálásakor mérlegelendő.

A várt mellékhatásokon, toxicitáson kívül az egyéni váratlan mellékhatások is leginkább ugyancsak az említett várt toxicitások szokatlanul gyors és súlyos jelentkezésében nyilvánulnak meg. A váratlanság legtöbbször a beteg elégtelen előzetes vizsgálatában kereshető: nem volt figyelembe véve a máj, a vese lebontó-kiválasztó működési zavara, a csontvelő előzetes sérülése. A cardiotoxikus szerek hatása korábban érvényesül más okból előzetesen hibás szívben. Figyelni kell interakciókra egyéb gyógyszerekkel (pl. 6 MP és allopurinol viszonya) és előzetes besugárzás okozta ártalmakra (vérképzés, tüdőfibrozis stb.).

Az egyes régebben használt szerek mellékhatásai, veszélyei tehát eléggé ismertek. Mégsem ajánlatos az ember, a veszélyes betegség és veszélyes kezelésmód bonyolult hármass összefüggésébe kellően nagy tapasztalatú és fölszereltségű intézeti háttér nélkül belekontárkodni. A veszélyeket ismerve nem szabad tehát megvárni a kiabáló jelentkezésüket a már közvetlenül életveszélyes, súlyos következményekkel, hanem rendszeres vizsgálatokkal (divatos szóval: „monitor”-rendszerrel) a legkorábbi jelentkezésüket kell felismernünk, mert az ártalmak a szerek elhagyása után is súlyosbodhatnak, sőt durva teszteléssel az lehet a benyomás, mintha ekkor kezdődnének.

A cytostatikumokat gyakran éppen a célhatáson kívüli cytotoxicitásuk miatt nem lehet a kellő dózisban alkalmazni.

Megismerve tehát a cytostatikumok súlyos veszélyeit, azonnal megindulhatott a kutatás ezek elhárítására, részben jobb terápiás indexű új szerek keresésével, részben azonban a meglévők toxicitásának kivédésére, csökkentésére a *szűk terápiás rés kiszélesítésére irányuló védő-mentő módszerekkel* (8). Ilyen módszerek a következők:

- az egyes szerek szelektív cytotropiájának kihasználása;
- gyógyszerkombinációk alkalmazása;
- antimetabolit-metabolit konkurrencia, antidotumok keresése, alkalmazása;
- célzott injekció, a gyógyszereloszlás befolyásolása;
- a tumor kisebb hőtoleranciájának kihasználása;
- a milió befolyásolása (hormonok, pH);
- az immunosuppresszió fokozott infektív veszélyeinek kivédése („steril” szoba, széles spektrumú antimikrobiális szerek stb.).

Mindezt azonban úgy kell intézni, hogy ezáltal a célhatás ne csökkenjen, hanem éppen fokozható legyen.

A különleges cytotropia főleg a hemoblasztózisokban használható ki. A hemoblasztózisokat két nagy csoportra osztjuk: a lympho-(immuno)-proli-



feratív és a myeloproliferatív kórképekre. A krónikus myeloid leukaemia (CML) kilóg a szabályok alól, mert egyrészt aránylag kicsi a proliferációja a viszont hosszabb élettartamú malignus fiatal granulocytáknak, másrészt különálló myelocytotrop gyógyszerei vannak. A lymphoid sejtvonalra erősen ható szerek alkalmazása a CML kezelésére éppen a lymphoid gátlással okozott immunosuppresszió (ISU) miatt nem kívánatos. Viszont a CML elsősorban myelotrop gyógyszerei: a busulphan, dibromomannitol, a tetramesilmannitol, 5-OH-urea csak nagyon myelotoxikus adagokban befolyásolják a lymphocytákat; ezért tehát alkalmazásuk CLL-ben, malignus lymphomákban és ISU-ra a leghatározottabban ellenjavallt. Előbb sértenék a mindenképpen életfontos myeloid vérképzést, minthogy a lymphoid rendszert befolyásolnák.

Az egyes szereknek szerencsére némileg különböző a támadáspontja és ezáltal különböző a részlet-toxicitása. A közös tumorcid végeredményt tehát kisebb veszéllyel éri el a synergiás konkurrens és komplementer szerekből jól összeválogatott és a tumor sejtpopulációs kinetikáját figyelembe vevő kombinált kezelés (5, 13, 14). Itt tudatos gyógyszer-interakció kihasználásáról van szó a célsejt szintjén. Hangsúlyoznom kell a támadáspontok különbözősége mellett a gyógyszerek beadásának időbeli sorrendjét, a *szekvencia* fontosságát, mert fázis-dependens szerrel némi szinkronizációt is elérhetünk. Így az S fázisú beépülés után a G<sub>2</sub> vagy az M fázisban (pl. késői metafázisban) leáll az oszlás. Közben a sejt a legérzékenyebb a kevésbé fázisdependens szerre is (pl. alkilozókra). Így időzítve átlagos dózissal sokkal nagyobb célhatás érhető el a toxicus mellékhatásokhoz képest. Ez az elméleti alapokon fölépített hatásfokozás és mellékhatás-csökkentés állatkísérletekben valóban nagyban javította a gyógyszereredményt, emberben azonban egyelőre a legjobb kombináció és időzítés még vizsgálatokat igényel. A kombinációban figyelembe kell venni a gyógyszerek a) cytotropizmusát, vagyis, hogy milyen sejtféleségek neopláziáira hatnak leginkább; b) ne akadályozzák egymást, ne legyen közöttük keresztrezisztencia; c) a toxicitásuk iránya különböző legyen (ne legyen mind főleg myelotoxikus) és d) adagolásukat a legkedvezőbb időegységútánban végezve, kihasználjuk az interakciók lehetőségeit.

Eddig a *káros interakciók* kötötték le leginkább a kutatók figyelmét (15), melyeket a következőképp csoportosíthatunk: 1. kémiai inkompatibilitás; 2. interakció a gyomor-bél traktusban, az abszorpció befolyásolása; 3. interakció az érfallal az injekciókor és utána a vérrel, majd a testnedvekkel, szövetekkel; 4. kompetíció a keringő fehérvérjék kötési helyeiért; 5. kompetíció a sejtreceptorokért; 6. enzimgátlás vagy -indukció; 7. kompetíció a diffúzióban, membránok passzálásában, terek közti megoszlásban; 8. interakció a lebontásban; 9. exkrécióban; 10. interakció non-spec. kapcsolatok által (ionok stb.). Tanulmányozni kell, hogy az interakciók, kompetíciók gyakran káros következményeit hogyan lehetne hasznosítani.

Az antimetabolit-metabolit vetélkedés (16) kihasználása a folsav, purin-pyrimidin nucleosid analógokkal elvként sokatígérőnek látszott, de eddig nem nagyon vált be. Óriás adag antimetabolit, a Methotrexát után egy idő múlva közömbösítő nagy adag metabolit, az Ac. folinicum (citrovorum faktor, leukovorin) adása továbbra is inkább kísérleti állapotban van, de még a kísérleteknek is akadály a kezelésmód elképesztő drágasága, rossz költség/haszon aránnyal (egyelőre kevésbé éri meg az árát).

Antidotumokkal is folynak próbálkozások. A doxorubicin (Adriamycin) cardiotoxicitása talán csökkenthető lesz egy antianginás hatású természetes aminosav (carnitin) intracoronariás befecskendezésével, noha a gyógyszer bejutását a myocardiumba nem akadályozza (17).

Csökkenthető a szisztémás toxicitás, ha a gyógyszert a tumort ellátó artériába vagy nyirokérbe fecskendezzük, mert a további keringésbe már felhígulva jut. Végtag tumor fölött még külső kompresszióval is fokozni lehet a gyógyszereloszlás kihasználását. Sajnos a tumor-mag vérellátása elég rossz, nyirokerei is hiányoznak, ahogyan arterio- és lymphographiával láthatóvá is tehető és így az eredmény nem annyira jó mint reméltük.

Tumoros exsudatumba közvetlenül érdemes a gyógyszert befecskendezni (pl. pleuralis exsudatumba), mert erőteljes helyi hatást érünk el; az önmagában is veszélyes nagy exsudatio gyorsan csökken és nagyon kicsi a szisztémás veszély. Erre a cyclophosphamid nem alkalmas, mert csak a májban alakul át a hatásos metabolittá. Kitévő viszont a Lycurim.

A hajtüszők védelmére, alopecia megelőzésére a fejbőrt hűteni lehet (jégtömlő, ventilátor) és a vasoconstrictio, meg a csökkent szöveti metabolismus véd a gyógyszer iv. befecskendezése idején (18), amikor a vérkoncentráció maximális. Az eredmény persze a vasoconstrictio tökéletlensége miatt csak részleges lehet.

Fokozni lehet a hőkülönbőség hatását a mellékhatások rováására magának a tumornak a melegítésével. A környezethűtés — tumormelegítés a felületesebb tumorokra használható ki (infravörös lámpa). A mélyebben fekvő tumor melegítése (radar, rövidhullámú diatermia) is hasznos lehet. A gyógyszerek bejutása a sejtekbe ugyanis energiaigényes, a transzportfolyamat hőérzékeny, de egyes tumorerő hőérzékenyebbek, mint az ép sejtek. A fentiek mellett jelenleg kísérleteket végzünk arra vonatkozólag, hogy egy tolerábilis hypertermia idején nem hatásosabb-e kisebb mellékhatásokkal egy akut gyógyszerlökés kezelés. Kérdéses az elmondottak alapján, hogy aktív lökésterápia idején — ha a beteg lázas — helyesebb-e a beteg lázát tünetileg csillapítani.

Nem sorolható a megelőző mentési módszerek („rescue techniques”) közé a nagy gyakorlati jelentősége ellenére sem a vvs.-, thrombocyta-, granulocyta-transzfúzió, csontvelő-transzplantáció, gamma-globulin injekció, a hányás utólagos csillapítása stb., mert ezek már a bekövetkezett ká-



rok javítását célozzák és megelőzésre nem alkalmazhatók.

A *terápiás immunosuppresszió* (ISu) úgy csatlakozik a cytostatikus tumor-terápiához, hogy az immunitás specifikus elemei a lymphocyták és az aktuális antigén ingerre (pl. allogén transzplantátumra) reagáló klónok a többi lymphocytához képest gyorsan proliferálnak, szaporábban oszlanak. Ezt az antigén ingerre kialakuló lymphoid hyperplasiával in vivo és az ún. blasttranszformációs vizsgálatokkal in vitro bizonyítani lehet. A malignus lymphomákban (lymphoid leukaemiákban, Hodgkin és non-Hodgkin lymphomákban) bevált „lymphotrop” gyógyszerek a keringő lymphocyták számát is csökkentik, ezen belül elsősorban mégis a stimulált proliferáló clonokat szorítják vissza. Az antitestek nagy részét termelő normális kiérett plasmocytákat és rajtuk keresztül az antitestképzést közvetlenül kevésbé tudjuk befolyásolni, de a praecursoraiknak vélhető B lymphocyták sokkal gyógyszerérzékenyebbek. A már keringésben levő antitestek felezési ideje elég hosszú, tehát a termelő sejtszám csökkentésével nagyon gyors hatást a humorális reakciókra cytostatikumtól (amennyiben a szernek más hatása nincs) nem lehet várni. Amíg az immunfunkcióról aránylag keveset tudunk, egyszerűen a patogén lymphoid clonok csökkentésével magyaráztuk a hatást. Nehezítette az immunosuppresszív hatásmechanizmus megértését, hogy az egyik leghatásosabb, kevésbé toxikus szer a 6-MP, ill. az ebből továbbfejlesztett azathioprin (Imuran) kevésbé hat a lymphoid tumorokra. A 6-MP inkább a kevésbé differenciált (inkább myeloid) akut leukaemiákban alkalmazható. Amióta valamivel jobban véljük ismerni az immunfunkciókat, ezeknek rendkívül összeszövődő bonyolultságát, némi magyarázattal tudunk szolgálni.

A terápiás immunosuppresszió ma elsősorban gyógyszerek következménye. Más eljárás erre a célra (műtét: splenectomia stb., vagy ionizáló sugárzás) csak ritkán és korlátoltan jön szóba.

Különbséget kell tenni az *általános mély* és a *felületes* immunosuppresszió (ISu) között. Az immun szisztéma több elemű (T és B lymphocyták, plasmasejtek, keringő és fix macrophagok) összetételéből és ezek különböző gyógyszerérzékenységből következik, hogy az átmenet a mély és a felületes ISu között nemcsak mennyiségi. A határ azonban a kettő között nem éles.

Az *általános mély ISu* azt jelenti, hogy a szervezetnek az antigén inzultusok elleni specifikus immun reaktivitása elvész, tehát nemcsak az autoagresszív folyamat gátlódik, hanem a beteg a xenogén antigén ártalmak ellen védtelenné válik, és patogének hiányában is egyébként észrevétlenül kivédett ubiquitaer vírusok, kommenzális baktériumok, gombák szepszisében hal meg. Nem immunspecifikusan rontja a mikrobák elleni védelmet a cytostatikus kezeléssel többnyire együttjáró myelotoxicitás, a granulopenia, trombopenia, anaemia és a macrophag rendszer sérülése is. Nyilvánvaló megint, hogy nem váratlan mellékhatásokról van szó, hanem dóziszfüggvényű közvetlen következményről. Különösen veszélyesek az im-

munosuppresszív gyógyszerek járványos időben. A táplálék jól, a környezet valamennyire sterilizálható, de nem sterilizálható maga a beteg. Ezért a túlzott rendszabályok (teljes izolálás steril szobában stb.) nem érik meg a költséget, viszont józan intézkedések feltétlenül szükségesek (jó levegőjű különszoba, infekcióbehurcolás gátlása: személyzet, látogatók eltiltása stb.).

Érdekes, hogy a gyógyszeres mély immunosuppresszió maga — ha csontvelő-károsodás nincs vagy reversibilis — milyen gyorsan megszűnik a kezelés abbahagyására és az immunológiai memória is hamar, még a peripheriás sejtszámok normalizálódása előtt teljesen visszatér. Előfordul, hogy a csontvelőtoxicitás, mint mellékhatás akadályozza meg, hogy kellően immunosuppresszív adagokat adjunk, nemcsak monoterápiaként, hanem még kombinációban is. Ez a hatás/mellékhatás dózisdependencia eléggé egyéni és ha a veszélyes mellékhatás dózisküszöbe alacsonyabb mint a kívánt hatás, a kezelés kivihetetlen. A tumorok gyógyszerterápiás részének szélesítésére, a hatás/veszély arányának növelésére fentebb felsorolt módszerek és egyéb trükkök (pl. a vér extracorporalis besugárzása) — időzített (sequentialis) kombinációk lehetőségén kívül — nem alkalmazhatók.

A *felületes immunosuppresszív kezelés* mellékhatással, infekcióval, régi fertőzés (tbc) fellobbanásával alig fenyeget. A hatása mégis az immunopatológiai kórképekben jelentős lehet. Valószínű ugyanis, hogy így nagyon kis általános lymphocytotoxicitással az autoimmun kisiklás aktivitása csökkenthető, a normális reguláció helyreállítható, vagyis a hatásmódra immunosuppresszió helyett pontosabb az *immunokorrekción*, vagy immunoreguláción, immunomoderáción kifejezés. Az erősebben „proliferáló autoagresszív clon” visszaszorításának tetszetős elméletét nem sikerült bizonyítani. Az SLE exacerbációiban, aktív időszakokban inkább T sejt hiány van és feltehetően a T szuppresszor hiány adja meg a lehetőségét az autoantitestek termelésére. A hatásmechanizmust valójában nem ismerjük. Nem ismerjük, hogy az egyes lymphoid B és T szubpopulációkra és kooperációkra hogyan hat az enyhe cytostasis. Sok ilyen vizsgálatot végeztünk és közöltünk magunk is (a Debreceni I. és a Semmelweis OTE II. Belgyógyászati Klinika immunológiai munkacsoportjaival). Az irodalomban még több adatot találunk. A baj azonban az, hogy az immunológiai részműködések csak egyes in vitro modellekben szétbontva vizsgálhatók, ezekből viszont alig lehet a betegben lezajló részműködésekre és még kevésbé az ezekből kiadódó klinikai végeredményre következtetni. Feltételezhető, hogy a cytostatikus szerek kis dózisainak még egyéb ismeretlen, kedvező hatásai is érvényesülnek.

A prednisolont, mely nagy adagban immunosuppresszív, de számos egyéb hatása is van, nem soroljuk a cytostatikumok közé. Cytostatikus hatású a transzplantációs reakciók kivédésére alkalmazott antilymphocytá és antithymocytá serum (ALS, ill. ATS). Az előbb említett megfontolásokkal egyetértésben ezek az autoimmun betegségekben nem váltak be. Alkalmazásuk szá-



mos megoldatlan nehézség miatt a transzplantátumok védelmére is még kísérletesnek számít. Érdekes azonban az ALS-nek az a képessége, hogy amíg nagy titerben lymphostatikus-lympholytikus, addig in vitro kis titerben blast-transzformációt provokál. Elvileg ez párhuzamba állítható a cytostatikumokra általában vonatkoztatható szabályra: a hirtelen nagy adag pusztít, a tartós sokszori kisebb adag carcinogen.

Tekintettel az empirikusan alkalmazott anti-lymphoid immunosuppresszív-immunoregulator cytostatikumok sokféle veszélyére, nagyon meggondolandó az alkalmazásuk immunopatológiai kórképekben. Hangsúlyozni kell, hogy súlyos hiba, ha nem is kicsi, de mégis hatástalan adagokat adnak hónapokig (a betegség progrediálhat és emellett a gyógyszertoxicitás is fenyeget), vagy ágyúval lönek verébre, kevéssé veszélyes, spontán is rendeződhető tünetet kezelnek ilyen veszélyes módon.

Az immunpatogenezisű betegségek közül különösen a progresszív primer-krónikus glomerulonephritisek kezelése okoz gondot, mert gyakori, hogy az immunosuppresszívnek mondott cytostatikus terápia — 6-MP, azathioprin, cyclophosphamid, chlorambucil, Lycurim — hamarabb myelotoxikus, mintsem az immunokorrektív javulás jelentkezne. Értelmetlennek és különösen veszélyesnek tartom a hosszú ideig, egy-két évig (!) folytatott hatástalan adagú, ill. dozirozási módszerű prednisolon, ill. prednisolon + cytostatikus kezelést, mint amelyet „ellenőrzött vizsgálat” („controlled trial”) címen végeztek (19, 20). Az említett gyógyszerek szerencsére nem nephrotoxikusak. A cyclophosphamid urocystitist okozhat, mert nagyobb koncentrációban kiválasztódva valószínűleg helyileg sérti a nyálkahártyát; ez azonban elkerülhető, ha a beteg bőven iszik és gyakran vize.

Ha a kezelés hatására az immunopatológiai folyamat a kinetikája által meghatározott időn belül nem javul, akkor a kezelésmód hatástalan és ártalmas mellékhatásai hozzáadódnak a betegség progressziójának a veszélyeihez. Az ilyen látszatkezeléssel többet ártunk mint használunk. A prednisolon hatáskifejlődési ideje az SLE-s lázra kb. 8–36 óra, az exsudatív tünetekre (serositisek) esetleg valamivel több, néhány nap. A lupus-nephritisre a prednisolon kevéssé hat. Hatásos lehet viszont a cytostatikus kezelés (6-MP, stb.). Azt, hogy hatásos, abból ítéljük meg, hogy a remissio teljes vagy nagyrészt teljes az addig inkább romló súlyos betegségben 3–8 hét alatt. Ha az organopátia már részben irreverzibilis, pl. a vesében már a glomerulusok nagy része hyalinosan degenerált, a vese hegesen zsugorodott, akkor a patogenezis korrigálása természetesen már csak korlátozott eredményt adhat, teljes remissio nem várható, viszont az immunfolyamatra ható kezelésmóddal a „teljes” gyógyulás előtérítése csak a mellékhatások ártalmát eredményezheti. Kezdeti átütő hatáshoz egyéni küszöb fölötti dózisok szükségesek. A remissióban éppen a mellékhatások megelőzésére igyekszünk a gyógyszereket elhagyni, vagy hatás-mellékhatás közti kompromisszummal egy hatást fenntartó kezelésmódot kialakítani. A legnehezebb-

ben befolyásolható immunpatogenezisű betegségek, így a nephropathiák kezelésére az empirikusan bevált gyógyszerek („monoterápia”) tartós előtérítése helyett inkább *szekvenciálisan kombinált* kemoterápiát végzünk, a lymphomák kezelésének MOPP sémáját módosítva. Persze az immunreakciókra ható gyógymód csak akkor lehet eredményes, ha a baj oka immunreakció. Ezért a kockázattal járó kezelés előtt ezt mindig pontosan diagnosztizálni kell.

A transzplantátum (vese) immunorejekciójának megelőzésére először átlagos adagú, de immunológiai módszerekkel ellenőrzött határozott ISu szükséges, ez néhány hét után csökkenthető és csak a fenyegető rejekció kivédésére adunk mély(ebben) immunosuppresszív nagy adagokat. A transzplantált betegek azonban egyelőre tartós jelentős immunosuppresszióra szorulnak és — szemben az autoimmun betegségek enyhébb alakjaival — ebben szünet nem tartható.

A tumorok cytostatikus kezelésekor nyilvánvalóan nem kívánatos immunosuppresszió nemcsak fertőzésekkel fenyeget, hanem a tumor elleni természetes immun-örködés (surveillance) csökkentésével is. Már Ehrlich (1908) úgy vélte, hogy az *immunitás egyik feladata a tumorképződés megelőzése*. Az elméletet azonban Burnet fejtette ki (1970) és propagálta annyira tetszetősen, hogy ez magától értetődőnek látszott (21). Újabb vizsgálatok azonban sok bizonytalanságot hoztak az immunospecifitás tekintetében. Az azonban tény, hogy immundefektus, ill. iatrogén immunosuppresszió egyaránt fokozza a tumorincidenciát (22, 23, 24, 25). Feltűnő, hogy a tumorok nagy része a lymphoid macrophag-histiocytá, kisebb része epithel kiindulású. Elképzelhető, hogy maga a transzplantáció mint tartós erős allogén-antigén inger fokozza a rejekciós rendszer sejtjeinek a proliferációját és egy tumoros mutáció valószínűsége ezáltal nagyobb. Sejtsérülések általában is fokozzák a regenerációs proliferációt. Ebben a vonatkozásban érdekes, hogy az immunosuppresszióval kezelt betegek bőr-carcinómája inkább az inszolációs helyeken támad és nem pl. herpes helyein, vagyis nem egy esetleges vírusaktiváció által (25).

A cytostaticumok, ill. általában az ISu kezelés mellékhatásai különbözhetnek a tumoros és az autoimmun betegségekben. A *mellékhatás okának kiderítésében* mérlegelni kell, hogy a) az valóban a gyógyszernek tulajdonítható-e; b) nem maga az alapbetegség okozza-e, vagy c) a gyógyszer + alapbetegség különleges összegeződéséből adódik. Vonatkozik ez a késői carcinogenezisre, és a közvetlen veszélyekre, a fertőzésekre, májártalmakra (funkciós próbák romlása, cholestasis), leukopeniára, thrombopeniára, anaemiára, amelyek az immunpatogenezisű kórképekben a gyanúsított szerekek *nélkül is* gyakoribbak.

A transzplantációs rejekció (vesére vonatkozóan) és az autoimmun kórképek nem annyira egyértelműen végzetesek mint a malignus tumrok. A nephritisből származó veseelégtelenség még dialysissel kezelhető, a transzplantációs rejekció után a beteget vissza lehet venni dialysisre, az autoimmun kórképek nagy részét másképpen is



lehet kezelni. Ezért és a későbbi tumorveszély miatt is megfontolandó, különösen fiatal korban az általános, nem specifikus ISu cytostatikumok nagy dózisu tartós alkalmazásával. Persze mindig mérlegelendő a várható haszon és okozható kár.

A cytostatikus gyógyszerekkel elérhető általános nem specifikus immunosuppresszió tehát a jelentős veszélyei miatt egyáltalán nem ideális módszer. Helyette az immun patogenezisű betegségeknek és a transzplantációs immunreakciónak immunspecifikus megoldását kell keresnünk. Ilyen lehetőségek lennének az autoimmun kórképekben az autotolerancia helyreállítása, az IC depozíciós kórképekben a tartós (perzisztens) antigenaemia megszüntetése és az IC-k gyors lebontása, a heteroimmun reakciókban az allergének ellen tünetmentes immunogenitás, a minél kompatibilisebbé tett transzplantátumok védelmében pedig specifikus szerzett tolerancia kifejlesztése.

**Összefoglalás.** A cytostatikumokat a rosszindulatú daganatok és az immunopatológiai kórképek kezelésére alkalmazzuk. Nem kívánt „mellékhatásaik” nagyrészt közvetlenül a kívánt hatásuk, a cytotoxicitásuk következményei, mert nagyon kicsi a különbség a kívánt terápiás és a toxikus dózis között. A különböző cytostatikus szereket támadáspontjaik és cyto(organo)tropiájuk szerint érdemes csoportosítani, mert csökkenthető a mellékhatások veszélye, ha monoterápia helyett a befolyásolandó sejtek proliferációs kinetikáját figyelembe vevő kezelésként sequentialis kombinációkat alkalmazunk. Így kisebb adagokkal összeadódik a kívánt hatás, de a mellékhatások valószínűsége kisebb. Még szélesebb lesz a rés a kívánt eredmény és a toxicitás között kiegészítő körülmények egyidejű alkalmazásával. A cytostatikumok, de legfőképp a lymphocytotrop szerek jellegzetes nem kívánatos mellékhatása az immunosuppresszió, melyet másra nem reagáló immunopatogenezisű kórképek kezelésében és allotranszplantátumok immunorejekciójának kivédésére kívánatos főhatássá léptetünk elő. A cytostatikumok veszélyes gyógyszerek. Bár egyes malignus tumorok-

ban és immunopatológiai kórképekben másként el nem érhető gyógyulást-javulást adhatnak és újabb biztonságosabb cytostatikus szerek is kereshetők, maga a cytotoxicitási irányzat elvileg helytelennek tekinthető, és mindkét irányban más terápiás megközelítések szükségesek.

**IRODALOM:** 1. *Petrányi Gy.*: Iatrogen ártalmak a belgyógyászatban. A Korányi Sándor Társaság vándorgyűlései, XV. 43. o. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1977. — 2. *Petrányi Gy.*: Iatrogen ártalmak. Magyar—Petrányi: A belgyógyászat alapvonalai. IX. kiadás. 41. o. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1974. — 3. *Issekutz B., Issekutz L.*: Gyógyszerrendelés. III. kiadás. 236. o. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1975. — 4. *Petrányi Gy.*: A haemoblastosisek gyógyítása. Az orvostudomány aktuális problémái. 2:111. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1968. — 5. *Sartorelli, A. C., Johns, D. G.* ed.: Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. I—II. Springer Verlag, Berlin, 1974/1975. — 6. *Eckhardt S.*: Klinikai onkológia. 151. o. és 19. Tabl. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1977. — 7. *Eckhardt S., Blohin, N. N.*: A generalizált rosszindulatú daganatos betegségek kezelése. 40. o. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1977. — 8. *Brülé, G., Eckhardt, S., Hall, T. C., Winkler, A.*: Drug Therapy of Cancer. p. 39, 60—62, WHO, Geneva, 1973. — 9. *Burchenal, J. H.*: The historical development of cancer chemotherapy. Seminars in Onkology. 1977, 3, 135. — 10. *Malpas, J. S., Whitehouse, M. A.*: Cytostatic and immunosuppressive drugs. Ch. 43, p. 336. Side Effects of Drugs. Annual I., ed. M. N. G. Dukes, Excerpta Med. Amsterdam, 1977. — 11. *Udall, P. R. és mtsai*: Lancet. 1972, 1, 693. — 12. *Buchanan, J. D. és mtsai*: Lancet. 1975, 2, 156. — 13. *Valeriotte, F. A., Edelstein, M. B.*: Seminars in Onkology. 1977, 4, 217. — 14. *Capizzi, R. L. és mtsai*: Ibid. p. 227. — 15. *van Zwieten, P. A.*: J. Clin. Pharmacol. 1977, 15, 217. — 16. *Bertino, J. R.*: Seminars in Onkology. 1977, 4, 203. — 17. *De Felice, S. L.*: JAMA Med. News. 1977, 237, 1919. — 18. *Edelstyn, G. A. és mtsai*: Lancet. 1977, 2, 253. — 19. *M. R. C. Working Party*: Br. Med. J. 1971, 2, 239. — 20. *Kerr, D. N. S. és mtsai*: A controlled trial of cyclophosphamide in proliferative glomerulonephritis, ed. Kluthe—Vogt—Batsford, G. Thieme Publ. p. 182. Stuttgart, 1976. — 21. *Allison, A. C.*: Cancer Immunol. Immunother. 1977, 2, 151. — 22. *Szegedi Gy.*: Neoplasiák és autoimmun kórképek. Petrányi Gy. szerk.: Autoimmun betegségek, 285. o. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1974. — 23. *Sonkodi S. és mtsai*: Magy. Onkol. 1976, 20, 197. — 24. *Puri, H. C., Campbell, R. A.*: Lancet. 1977, 1, 1306. — 25. *Maize, J. C.*: JAMA. 1977, 237, 1857.

**MEGRENDELHETI**

*külföldre bárhová, forintbefizetés mellett*

**az ORVOSI HETILAP-ot**

**Posta Központi Hírlapiroda, Budapest, V., József nádor tér. Tel. 180-850**

