

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

## Krónikus myeloid leukaemiák kezelése Myelobromollal

Petrányi Gyula dr. és Bobory Júlia dr.

1962 óta alkalmazzuk a Myelobromolt myeloproliferatív kórképek gyógyításában. A Myelobromol (dideoxy-dibrom-mannit Chinoin, rövidítve: MB) tapasztalatunk szerint az eddig alkalmazott cytostaticumoknál lényegesen hatásosabb a krónikus myeloid leukaemia gyógyításában (Petrányi). Myleran resistens esetekben is eredményesen adható (Petrányi és Nagy). MB-lal szemben eleve resistens esetet eddig még nem találtunk. Egyes felnőttkori akut myeloid leukaemiákban is jól befolyásolja a haematológiai képet és remissió érhető el vele (Petrányi).

Közleményünk a MB kezelés négyéves tapasztalatait foglalja össze krónikus myeloid leukaemiákban.

### Beteganyag és adagolási módszer

Összesen 20 betegen alkalmazzuk rendszeresen a MB kezelést. 7 beteg adatai értékelésre nem alkalmasak részben a rövid megfigyelési idő, részben a nem kellő kontrollok miatt. 13 betegről rendszeres klinikai bennfekvéses és ambulans adataink vannak. A MB terápia első beállítását, a megfelelő adag megállapítása mindig bennfekvés alatt történt.

A kezelés elvileg kétféleképpen végezhető: 1. Folyamatos kisdosisú kezelés. A bevezető adagok: naponta  $1 \times 250$  (125–375) mg, vagy 4–6 mg/testsúly kg. Így a remissio lassan, hetek alatt következik be és azután az adagot csökkentve, „fenntartó adaggal” folytatjuk a kezelést (continuous kezelés) hónapokon át napi  $1 \times 175$  mg-mal. Ezt ajánlják Eckhardt és mtsai. 2. Gyors, minél gyorsabb remissióra törekszünk nagyobb bevezető adagokkal és ennek elérése után a kezelést abbahagyjuk (intermittáló, lökés kezelés). A dosist úgy választjuk meg, hogy a javulás már kb. 7 napon belül jelentkezzen és a minél teljesebb remissio 14 napon belül bekövetkezzék. Ezután abbahagyjuk a kezelést, a beteget ellenőrizve várjuk a relapsus bekövetkeztét és ennek korai fázisában a beteget újra hasonló módon lehetőleg teljes remissióba hozzuk.

Mi ez utóbbi megoldást választottuk több megoldás alapján. Az adag meglehetősen egyéni, de általában szabálynak adódott, hogy a korai kezeletlen leukaemiában, ill. addig mással (pl. Mylerannal, 6 MP-al, vagy röntgenbesugárzással) kezelt leukaemiában a MB első alkalmazásakor kisebb adagok is hatásosak lehetnek és teljes remissiót hozhatnak, míg sokszori remissió után, azonos eredmény eléréséhez a dosist emelni kell. Ha a MB-t túldozirozzuk, átmenetileg az ép leukocytaszám is csökkenhet. Ennek elkerülésére az első kezelésben a megfelelő, de azért elég gyorsan ható dosist kitit-

rálását a következőképpen ajánljuk: napi  $1 \times 0,75$  g-ot adunk 7 napig. Ha erre nincs hatás, a napi adagot harmadnaponként napi 1 tablettával, azaz 0,25 g-mal emeljük (fvs.-számolás mindennap, a napi adag bevétele előtt). A kezelés kezdetén a fvs.-szám átmenetileg emelkedhet. Ebben a dozirozásban a kezelést a túlادagolás elkerülésére nem folytatjuk a teljes remissióig, hanem csak a fvs.-szám esésének határozott megindulásáig; ezután a remissio már magától folytatódik. Ha nem lenne teljes, a hatásosnak mutatkozott dózist adjuk újra még a szükség szerint néhány napig. Relapsus esetén az első kezelésben hatásosnak mutatkozott dosist adjuk a fvs.-szám esés határozott megindulásáig. Ha ez nem következne be 1 hét alatt, az adagot harmadnaponként, fvs.-kontroll mellett, napi 1 tablettával emeljük.

A remissio bekövetkezte utáni további ellenőrzést és relapsus kezdetén az újabb kezelést ambulánsan végezzük. A beteg fvs.-számát a remissióban hetenként—kéthetenként ellenőriztetjük. Relapsus esetén általános orvosi vizsgálat és haematológiai kontroll után a szükséges MB tablettákat a betegnek napra kiszámolva, a várható remissióhoz szükséges, de legfeljebb 1 hétre szóló mennyiségben adjuk a kezébe. A kiadott gyógyszer elfogyasztása után ismét jelentkeznie kell. Intézeti felvétel csak közbejött komplikáció (pl. pneumonia), vagy a végző akut transzformáció tüneteinek jelentkezésekor történt.

### Eredmények

MB kezeléssel a krónikus myeloid leukaemiás betegek panasz- és nagyrészt tünetmentesen, munkaképesen tarthatók. A betegek közérzete jó. Eseteink száma kevés ahhoz, hogy értékelhessük a MB kezelés hatását a beteg élete meghosszabbítására, a terápia nélkül is nagy egyéni szórás miatt. Célszerűbb a munkaképesség meghosszabbítást vizsgálni. A meghalt betegek munkaképes ideje összesen 20–24 hónappal volt meghosszabbítható; haláluk ezután 2–6 hónap múlva következett be. Az 5 élő beteg közül a 3 nő ellátja családját és háztartását (egyik közülük tanyán lakik, férje beteg!), a 2 férfi nehéz munkaköre miatt rokkantsági nyugdíjban van, de otthoni munkát végez. Nagyon érdekes, hogy a betegek megérik a remissio végét, a fvs.-szám emelkedését, ilyenkor spontán jelentkeznek vizsgálatra és újabb terápiaira. Ritkábban a lép növekedése, nyirokcsomó megjelenése miatt jönnek el. A lökés kezelésben a remissiók tartama egy idő után 60 nap körül van. Ezért egy befejezett

I. táblázat

Név	Kor	Nem	Betegség felismerése	MB előtti kezelés	MB kezelés kezdete	Betegség tartam (hó)	MBkezeléssel eltelt hónapok	MB remissiók száma	Meghalt
H. A.	34	fi	1961. III.	RTG M	1962. VI.	29	14	3	1963. VII.
K. A.	50	fi	1962. II.	M	1962. VIII.	27	21	6	1964. V.
E. M. *	67	fi	1962. X.	—	1962. XI.	22	21	10	1964. VII.
D. K.	68	nő	1961?	M	1963. I.	51	27	8	1965. III.
K. L.	57	nő	1960?	M	1963. I.	41	4	2	1963. V.
V. A.	63	fi	1963. II.	—	1963. II.	24	24	13	1965. II.
F. J.	53	nő	1962. XII.	M	1963. VIII.	14	5	2	1964?
I. M.	29	fi	1963. X.	—	1964. VIII.	22	14	5	1965. X.
O. J.	55	fi	1963. XII.	M	1964. III.	28	24	11	
B. E.	61	nő	1961. XII.	M	1962. IX.	52	42	14	
D. K.	64	nő	1961. I.	RTG	1963. II.	64	36	13	
P. F.	44	nő	1962. III.	—	1963. VII.	48	32	14	
T. L.	40	fi	1963. IX.	—	1963. XI.	32	30	15	

Magyarázat: M = Myleran

\* A beteg szív-infarctusban halt meg haematológiailag jó állapotban.

kezelés után legkésőbb 8 hét múlva mindig berendeljük a beteget közvetlen ellenőrzésre.

Nem láttunk összefüggést az egy kezelési periódusban adott MB összdosis nagysága és az ezt követő remissió hosszúsága között. Ebben inkább a remissio teljessége volt az irányadó.

Eseteink főbb adatait az 1. táblázat tünteti fel:

13 kezelt beteg közül (7 férfi, 6 nő) meghalt 8 (5 férfi, 3 nő), életben van 5 (3 nő, 2 férfi). Három évnél hosszabb ideig tartó betegség 5 esetben mutatható ki és mind az 5 nő. E nem szerinti eltéréssel kapcsolatban csak azt tudjuk megjegyezni, hogy a nők sokkal rendszeresebben járnak ellenőrzésre és sokkal pontosabban tartják be utasításainkat a gyógyszer szedésére vonatkozóan, mint a férfiak. Minden MB-lal kezelt krónikus myeloid leukaemiás beteg sokszor teljes, vagy nagyrészt teljes remissióban volt tartható. Nagyrészt teljes remissión az értendő, hogy a beteg teljesen panaszmentessé vált, egészségesnek, gyógyultnak érezte magát, a peripheriás vérképe teljesen normalizálódott, de a lépe, bár jelentősen megkisebbedett, valamennyire tapintható maradt. A nyirokcsomók általában egészen eltűntek. Megfelelően választott, kellően nagy adag szükséges ahhoz, hogy a lépnagyság is normálissá váljék. Ez általában már a vérkép normálissá válása és a MB elhagyása után következik be. A csontvelőt nem ellenőriztük rendszeresen, de a lökés terápiában a peripheriás vérkép és a csontvelőkép javulása általában párhuzamos.

A betegek kora és a betegségtartam, ill. a kezelés sikeressége között nem láttunk összefüggést.

Nem vonható le egyelőre következtetés a leukaemia valódi kezdete, a panaszok kezdete, a diagnosis első felállítása és a MB kezelés elkezdése közötti idő hosszúságából sem. Tisztázatlan még az a fontos kérdés is, hogy a MB terápiát azonnal elkezdjük-e, amint valószínű diagnosisunk van, vagy más terápiával kezdjük (pl. Myleran, RTG) és csak ezek sikertelensége esetén folytassuk MB-lal, vagy esetleg — amire egyáltalán nincsen adatunk — ne kombináljunk-e többféle cytostaticumot a kezelésben.

A MB adását a lökés-kezelésben előbb kell abahagyni, mint a fvs.-szám normálissá válik, mert a csökkenés megindulása után a szer elhagyása mellett is még néhány napig tovább esik a fvs.-szám. Többször kaptunk 1—2000-re eső fvs.-számot. A betegnek ez nem okozott panaszt, tünetet, és általában 1—2 héten belül magától normalizálódott.

Mellékhatások: Két betegünk haja hullott az első túl erőteljes kezelést követően, amikor még nem ismertük kellően a lökés-terápia megfelelő biztonságos dosisait. Az egyik férfi teljesen kopasz lett, de haja gyorsan és teljesen visszanozott. Kisebbségi lökés-terápia megismétlésére ez újra nem jelentkezett. A gyors fvs.-szám csökkenés kezdetét a betegek ugyanúgy megérik, mint emelkedését, az addigi tünetek 1—2 napig kifejezettebbek: gyengeség, levertség, végtagfájdalom, étvágytalanság, esetleg hőemelkedés. A fvs.-szám normalizálódásával mindezek gyorsan eltűnnek és teljesen jó közérzet áll be.

A haematológiai kép változása igen meggyőző: az adag nagyságától függően még több százszoros fvs.-szám is néhány nap alatt a normálisra, vagy az alá süllyed. A kvalitatív fvs.-képben az egészen fiatal alakok eltűnnek, csak erős balratoltság emlékeztet még a leukaemia lehetőségére. Az abszolút lymphocytaszám nem változik. Hasonlóan változik a csontvelői kép is: MB kezelés után csak myeloproliferatív túlsúlyt találunk, az erythro- és thrombopoiesis érintetlen. A csontvelői képből feltűnően sok a sejtárvák, felismerhetetlen töredék. A vvt.- és thrombocytaszám a kezelés előtt többnyire alacsonyabb a betegség következtében (feltételezhető a vvt.- és thrombocytaképzés közvetlen onkogén elnyomása a burjánzó myeloid rendszer részéről) és közvetlenül a kezelés alatt sem változik (lásd a 2. táblázatot). A teljes remissióban a vér- és csontvelőkép normális és az addigi anaemia és thrombopenia is normalizálódik. Ezáltal az anaemia és thrombopenia nemhogy kontraindikálja, hanem éppen ellenkezőleg, indikálja a beteg minél gyorsabb remissióba hozását MB-lal. Súlyos anaemia és thrombopenia esetén kielégítően nagy transfúziók-

kal kell átsegíteni a beteget a MB hatásának érvényesüléséig, az erythro- és thrombopoiesis elnyomottságának felszabadulásáig.

2. táblázat

H. A. betegünk 7,5 g MB adagra a következő peripheriás vérképi eltéréseket mutatta

	Kezelés előtt		Kezelés után	
	1963. V. 18.		1963. V. 30.	1963. VI. 10.
Vvt:	3 300 000		3 400 000	3 600 000
Thromboc.	132 000		150 000	180 000
Fvs	174 000		3 400	5 000
Myblast	13%		—	—
Promyc	29%		—	—
Myc	15%		3%	—
Ju	14%		10%	3%
St	18%		30%	10%
Eo	5%		1%	1%
Sg	5,5%		36%	68%
Mo	—		2%	3%
Ly	0,5%		18%	15%
Össz. Ly/mm <sup>3</sup>	870		612	750

3. táblázat

Dátum	Fvs. szám	MB tabletta	Se húgys mgr/%	U húgys mgr/24 óra	U ZnSO <sub>4</sub> próba
XII. 30.	104 000	2	11,0	330	—
XII. 31.	95 000	2	11,0	338	+
I. 1.	93 000	2	12,3	400	+++
I. 2.	96 000	1	13,8	382	+++
I. 3.	96 000	2	8,0	975	+++
I. 4.	88 000	3	8,0	1120	++++
I. 5.	80 000	3	8,6	1200	++++
I. 6.	71 000	3	8,6	1960	++++
I. 7.	55 200	3	7,4	1650	++++
I. 8.	48 000	1	8,2	3240	++++
I. 9.	32 000	—	9,0	1175	++++
I. 11.	16 000	—	7,7	858	+++
I. 13.	7 000	—	6,6	600	—
I. 15.	6 400	—	5,4	800	—
I. 17.	5 400	—	8,4	900	—

A fvs.-ek gyors pusztulását a vérhúgysav-szint, ill. napi húgysav ürítés megemelkedése követi (3. táblázat).

A MB kezelés nagy előnye az elektív myelocytostaticus hatása. Ez a hatás a betegség késői, ill. végső stádiumában is megmarad, amikor pedig a körkép egész jellege megváltozik. A halált megelőző 2—6 hónapban minőségi változást tapasztaltunk a betegség lefolyásában, klinikai tünetekben és a haematológiai képben. A krónikus leukaemia gyorsan malignizálódik, „akut transzformálódás” jeleként myeloblastos, paramyeloblastos képbe megy át. A remissiók ideje gyorsan rövidül. A beteg anaemizálódik, kachektizálódik, csillapíthatatlan láz, meningeális tünetek, szolid leukosaromás csomók, thrombopeniás vérzések lépnek fel, melyek rövidesen halálhoz vezetnek. Erre a végső stádiumra az hívja fel a figyelmet, hogy a myeloblastok száma a peripheriás képben és a csontvelőben szaporodni kezd. Több betegünkönél ilyenkor atypusos alakokat, paramyeloblastokat láttunk. Ezen fiatal

elemek száma néhány hét alatt 50—80%-ra nőtt. MB növekvő adagjával (1,5—2,5 g naponta néhány napig) ugyan ezek az alakok is kiirthatók, de egyre gyorsabban újra megjelennek. Ez az akut transzformatio hasonlít ahhoz, amilyen Myleran kezelés után is felléphet. Érdemes lenne a Myleran utáni akut transzformatio MB kezelését megkísérlni, de ilyen esetünk eddig még nem volt. MB utáni akut transzformatiót eddig kizárólag előzetesen Myle-rannal kezelt betegeken észleltünk, és így a Myle-ran alkalmazása nem jött szóba. Leupurin (6 MP) napi 150—200 mg-os adagban mindig eredménytelen volt, erre a beteg semmilyen javulást sem mutatott.

Kétségtelen tehát, hogy MB kezeléssel igen jó remissiók érhetők el a krónikus myeloid leukae-miák kezelésében. (Ezt saját tapasztalataink mellett más vizsgálok adatai is bizonyítják, *Sellei és Eckhardt, Eckhardt és mtsai, Gráf, Csomor.*) A további cél a relapsusok megelőzése lenne. Nagy kérdés, hogy ez hogyan érhető el. Ha egy kis, az ép csontvelőt nem bántó adagot adunk (pl. napi 125 mg-ot) hosszabb ideig, vagy tartós kezelésként, egyáltalán nem biztos, hogy enélkül is mikor következnek be a relapsus. Néhány igen jól ellenőrzött betegünk remissiói a lökés kezelése után olyan szabályszerűséget mutatnak, hogy alkalmassak a tartós kezelés eredményességének kipróbálására, elvi létezésének vizsgálatára, a hatásfenntartó adag meghatározására. Az eltelt idő nem elég a tapasztalatok lemérésére, de azt máris megállapítottuk, hogy egyik esetünkben a másodnaponként tartósan adott egy 0,25 g-os tabletta a remissiót nem hosszabbította meg és az esedékes relapsus fellépését nem védte ki. A fvs.-szám azonban 7 nap alatt normálissá vált napi egyszeri 2 tbl., azaz 0,5 g MB adására.

Ebből az következik, hogy ennél a betegnél állandó hatásfenntartó adagú kezelésben a remissio fenntartására legalább naponta 1 tablettát kellett volna adni. Hasonló tapasztalatról számolt be *Csomor* is egy esetében. Ez azonban még nem jelenti azt, hogy ez az adag mindenképpen beválik, vagy helyes általában, hiszen nagy egyéni különbségek lehetségesek. De még ha el is képzeljük, hogy a napi 1/4 vagy 1/8 grammos adagokkal a remissio elkerülhető, akkor is így sokkal több MB-t kellene szednie összadagban a betegnek. Fent említett esetünkben lökés kezeléssel a remissió idő átlagban 60 nap és a lökés kezelés összadagja egy-egy alkalommal 3—6 g volt. Ezzel szemben, ha a feltételezeten hatásos napi 1/4 gramm fenntartó adagot szedte volna a beteg 60 napig, akkor is 15 g lett volna az összadag, azaz két és féltől ötszöröse a lökés kezelésben hatásosnak. Folytonos kezeléssel a hatásfenntartó adag nagysága nem is határozható meg, hiszen a remissio elég különböző időig tarthat (pl. a fent említett betegünkönél az első remissio 228 napos volt, mely ideig feleslegesen szedte volna a kétséges fenntartó adagot) és nem is racionális az összadag szempontjából. A lökéskezelésekkel egy idő múlva kialakuló elég fix remissiók időt adnak arra, hogy tovább vizsgáljuk a hatásfenntartó

tartó adagolási módszer elvének a helyességét, ill. helytelenségét.

Primaeren MB resistens krónikus myeloid leukaemiát nem észleltünk. Első MB kezelésekkal kivétel nélkül minden beteg, még az előzőleg Myle-rannal már nagyrészt eredménytelenül kezelték is teljes remisszióba voltak hozhatók. A remissziók lökés kezelésekkal sokszor megismételhetők. Ezzel a 100%-os eredménnyel szemben *Echardt és mtsai* csak a betegek 75%-ában kaptak kedvező hatást. A különbség az adagolási módszerben kereshető. Amíg ők kezdeti kis napi adagokat adtak (max. 0,375 g) és a lassú, egyenletes fvs.-szám esésre törekedtek, mi a minél gyorsabb, de azért kontrollálható remisszió elérését tűztük ki célul és nem riadtunk vissza alkalmakként a napi 1 g-on felüli adagoktól sem, ha a beteg a kisebb adagokra nem reagált.

A végső cél a gyógyulás érdekében a leukaemiás sejtpopuláció teljes kiirtása, hiszen amíg a sok milliárd tumorsejtből csak egy is szaporodásra képes marad, a relapsus bekövetkezhet. Ezt a célt pedig inkább elérhetjük — az antibiotikumokhoz hasonlóan — egy gyors, nagy adagú kezeléssel, mint a folyamatos adott, elaprózott adagokkal, mely folyamatos módszer még a gyógyszerresistentia későbbi kifejlődése szempontjából is — legalább elméletileg — inkább kedvezőtlennek ítélnélhető.

**Összefoglalás.** Négy éve folytatott Myelobromol (MB) kezelés eredményeit ismertettük. 13 kró-

nikus myeloid leukaemiás beteg adataiból megállapítottuk, hogy a MB elektív myelocytostaticus hatása és a mellékhatások relatív hiánya miatt erre az egyik legjobban bevált gyógyszer. A még jól kontrollálható, de elég erélyes adagú lökés kezelés bevezetőül eredményesebb, mint a remissziót lassan előidéző kisebb dosisú kezelésmód. Hatásfenntartó adagnak nagysága, sőt, még létezése is problematikus.

Amíg ez a kérdés el nem dől, az ismételt lökés kezeléseket ajánlhatók, melyekkel a betegek munkaképes állapota jelentékenyen meghosszabbítható. Ez a dozirozási módszer azonban csak fekvőbeteg-osztályon állítható be és akkor folytatható ambulánsan, ha a beteg az előírt ellenőrző vizsgálatokat elvégezteti és a kezelését irányító intézet gondozásában tartható.

**IRODALOM:** 1. *Csomor Gábor:* Gyógyszereink. 1965, 15, 261. — 2. *Eckhardt S. et al.:* Orv. Hetil. 1964, 105, 547. — 3. *Eckhardt S. et al.:* III. Conf. Hung. Ther. Invest. Pharmak. Budapest, 1965. Publ. House of the Hung. Acad. Sci. P. 267. — 4. *Graf F.:* Jelentés az ETT-nak. 1962. — 5. *Petrányi Gy.:* Jelentés az ETT-nak. 1962. — 6. *Petrányi J.:* Verhandlungsbericht der 10. Weimarer Therapietagung. Bibl. Ber. d. Deutschen Statsbibl. 1964. — 7. *Petrányi Gy.:* VI. Magyar Onkológus Kongresszus Cytológiai symposium. 1963. — 8. *Petrányi J. et Nagy S.:* III. Conf. Hung. Ther. Invest. Pharmak. Budapest, 1965. Publ. House of the Hung. Acad. Sci. P. 259. — 9. *Sellei C. et Horváth P. et Institoris L.:* Cancer. Chemother. Reports. 1963, 33, 57. — 10. *Sellei C.—Eckhardt S.:* Rev. Franç. Étude clin. biol. 1963, 483.

## CHLOROSAN paszta

1 tégely (20 g) 5% chlorchinaldol-t és 35% amylum solani-t tartalmaz

vízzel lemosható alapanyagban

streptococcus

staphylococcus

és gombák okozta

### BŐRFERTŐZÉSEK, ILLETVE TÁRSFERTŐZÉSEK ESETÉN

bőrgyógyászatban,

gyermekgyógyászatban, sebészetben  
és szülészeti- nőgyógyászatban.

A nyálkahártyát izgatja (szem, orr)!

A kezelendő bőrfelületre vékony rétegben kenik fel a Chlorosant és a kötést 24 óránként cserélik. Kötés előtt a hámfoszlányok és a pörkök eltávolítandók

SZTK terhére szabadon rendelhető!

1 tégely (20 g) 10,10 Ft

**EGYESÜLT GYÓGYSZER- ÉS TÁPSZERGYÁR, Budapest**