

Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar

Belgyógyászati Tanszék és Klinika

**Hogyan csökkentjük a doxorubicin mellékhatásait :
dóziscsökkentéssel vagy előkezeléssel?**

Készítette: Vasas Orsolya

Témavezető: Dr. Vajdovich Péter

SZIE-ÁOTK, egyetemi docens, osztályvezető

Budapest

2013

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
Bevezetés	3
Irodalmi áttekintés	4
Anyag és módszer	10
Kezelési módszer	11
Statisztikai vizsgálatok	13
Eredmények	14
Limfóma/leukémia	16
Szarkóma	19
Karcinóma	21
Macskák	22
Megbeszélés, következtetések	25
Összefoglalás	30
Melléklet	31
Summary	37
Irodalomjegyzék	38
Köszönetnyilvánítás	40

Rövidítések jegyzéke

DNS IA= DNS beépülő ágens

ROS= reaktív oxigén gyök

ADCPC= agar diffusion chamber precursor cells

AD32= N-trifluoroacetyl Adriamycin-14-valerate

ADR= adriamycin

ns= nem szignifikáns

Bevezetés

A TDK dolgozatom célja annak a vizsgálat-sorozatnak a bemutatása, amelyben azt elemeztük, hogy a kutyák és macskák daganatos megbetegedései esetén a kemoterápiás protokollokban használt doxorubicin mellékhatásait milyen módszerrel tudjuk a leghatékonyabban csökkenteni. A doxorubicin széles körben elterjedt és rendszeresen használt daganatellenes szer, de olyan mellékhatásokkal rendelkezik, amelyek a kezelt beteg halálát is okozhatják. A vizsgálat során két módszert alkalmaztunk:

1. az első adag doxorubicin dózisának 20-45 %-os csökkentését,
2. a doxorubicin adása előtt az állatok általános állapotának feljavítását, előzetes folyadékterápiát, antibiotikumot, glükokortikoidot, nem-szteroid gyulladáscsökkentőket, vagy egyéb, gyengébb hatású citosztatikus szereket tartalmazó kezelést.

A vizsgálatban részt vevő állatok az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai Központ betegei voltak. A munka során összesen 250 beteg állatot vizsgáltunk részletesebben, 215 kutyát és 35 macskát. A betegek különböző daganatos megbetegedésben szenvedtek, mint limfóma/leukémia, szarkóma és karcinóma.

Irodalmi áttekintés

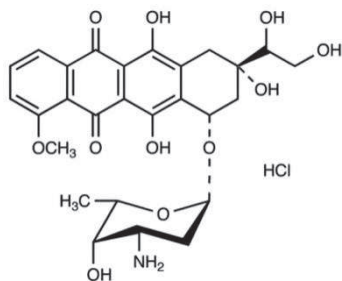
A daganatok kialakulása:

A daganatos sejtek epigenetikus és genetikus változások következtében jelennek meg. A proto-onkogénekből, amelyek az apoptózist, differenciálódást és sejtosztódást kontrollálják, onkogének alakulnak ki. A tumor szupresszor gének, amelyek a rosszindulatú, malignus elváltozások elnyomásáért felelősek inaktiválódnak. A daganatsejtek képesek a korlátlan növekedésre a telomerázok expressziója miatt, terjedésre, metasztázisra és elvesztik eredeti funkciójukat a differenciálódás hiánya miatt (GÁLFI ÉS MTSAI., 2012).

Napjainkban a daganatos megbetegedések esetében a tudományosan megalapozott kezelési eljárások a sebészet, besugárzás, kemoterápia és az immun- és/vagy célzott terápia. Ezek a kezelési módok egyedileg vagy kombinált formában kerülnek alkalmazásra.

A kemoterapeutikumok elsősorban a gyorsan osztódó sejteket szelektíven apoptózisba juttatják. Ezek a szerek többnyire nem specifikusak a tumorsejtekre, így a normál szöveti sejtekre is hatnak, aminek következtében számos mellékhatás kialakulásáért felelősek.

Doxorubicin

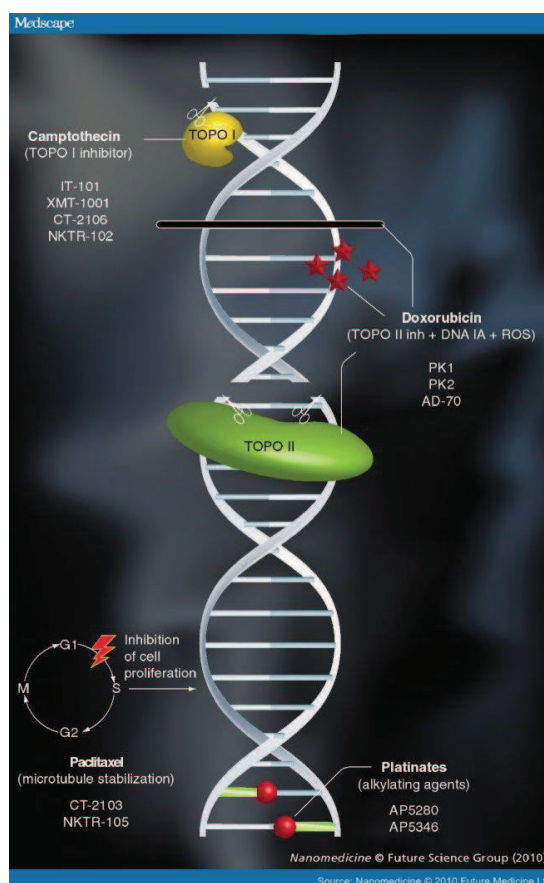


1. ábra. A doxorubicin szerkezeti képlete

Az 1950-es években egy olasz kutatócsoport, a Farmitalia Research Company, nagy erőfeszítéseket tett annak érdekében, hogy egy talajból származó, rákellenes anyagot termelő mikrobát találjon. A talajminta a Castel del Monte körüli területről származott. A talajból izolált mikróba a *Streptomyces peuceticus* egy új törzse volt, amely világos piros pigmentet (2. ábra) és az egerek daganatos megbetegedései ellen hatásos antibiotikumot termelt (GREIN ET AL., 1963).



2. ábra. A doxorubicin előkészítése, jól látható a jellegzetes piros szín



3. ábra. A doxorubicin DNS-re kifejtett hatásmechanizmusa

A tumor ellenes terápiában használt polimer-gyógyszer konjugátumok klasszikus szemléltetése. A hagyományos kemoterapeutikumok működési mechanizmusa. DNS IA: DNS beépülő ágensek; ROS: reaktív oxigén gyökök (SANCHIS ET AL., 2010).

A doxorubicin ($C_{27}H_{29}NO_{11}$) citosztatikus hatású vegyület, az antraciklin-glikozidok családjába tartozik. Farmakológiai csoportosítás szerint topoizomeráz-II. gátló.

A replikáció folyamán a DNS-láncban kialakuló feszültségeket és extra csavarodásokat a topoizomeráz enzimek oldják fel úgy, hogy újrashíttják, majd egyesítik a szálakat. A topoizomeráz-II. típusú enzimek mindkét szálát elvágják, így a replikáció végén összeakadt két új DNS-gyűrű szétbontásában van szerepük. A doxorubicin ezt az enzimet gátolva fejt ki a hatását. A DNS-hez egy N-guanidino csoportnál a hidrogénkötések helyén kötődik, és megakadályozza a G1-, G2-es osztódási ciklusban a DNS-szintézist, és így az RNS-produkció is blokkolódik. A DNS-károsodás rövid időn belül apoptózishoz vezet. Ennek következtében, hogy a DNS osztódási fázisát akadályozza, elsősorban az osztódó, rosszindulatú daganatok ellen hatékony kemoterapeutikum (SILVESTRINI ET AL., 1963), (3. ábra).

A doxorubicin sejtszintű farmakológiáját tekintve kiemelendő, hogy reagálni tud számos sejt-komponenssel, és a sejtszintű toxicitást többértéűen ki tudja fejteni. Ez a tevékenység magába foglalja a DNS-beiktatását és az RNS-, és DNS-polimeráz, topoizomeráz-II gátlását, DNS-alkilálását, reaktív oxigénképzést, a sejtszintű Ca-ion-háztartás megzavarását, tioreduxin-reduktáz-gátlását, valamint interakciót a plazmamembrán-komponenseivel. E folyamatok magukba foglalják a doxorubicin daganatellenes hatását és dózisfüggő mellékhatásait is.

Alaposan eloszlik a szövetek közt, majd a vizelettel és epével ürül, doxorubicinoként és 7-hidroxi-aglikonként. Májkárosodás esetén a dózist mindig csökkenteni szükséges.

A doxorubicin a leghatékonyabb monoterápiás kemoterapeutikum, mely a társállatok számos daganatos megbetegedése esetén rendelkezésünkre állhat. Monoterápiaként, önmagában, vagy kombinációban alkalmazzák (WITHROW ET AL., 2013).

Klinikai használatát tekintve elsősorban leukémiák, limfómák, emlőrák, hólyagrák, pajzsmirigyrák, gasztrointesztinális daganat, nefroblasztóma, oszteosarkóma, petefészekrák, tüdő kissejtes karcinómája, lágy szövet szarkóma esetén alkalmazzák (GÁLFI ÉS MTSAI., 2012).

A doxorubicinnek lehetnek akut és krónikus mellékhatásai. Az akut mellékhatásokhoz tartoznak az extravazális sérülések, amelyek a gyógyszer nem megfelelő beadásából származnak, továbbá az aritmia, kolitis, hiperszenzitivitás és az allergiás reakciók a gasztrointesztinális traktusban, bőrön és tüdőben (MASSIMO, 1970; ROTH, 1971).

Kimutatták, hogy a kutyák ép sejtjei sokkal érzékenyebbek a doxorubicin mellékhatásaira, mint az emberek, vagy az egerek (MARSH, 1979), (4. ábra).

A 4. ábra azt mutatja, hogy a kutyák csontvelő sejtjeinek a túlélése, sokkal kisebb doxorubicin-dózisokra is csökkent, mint az egerek, vagy az emberek csontvelő sejtjei (Agar Diffusion Chamber Precursor Cells, ADCPC).

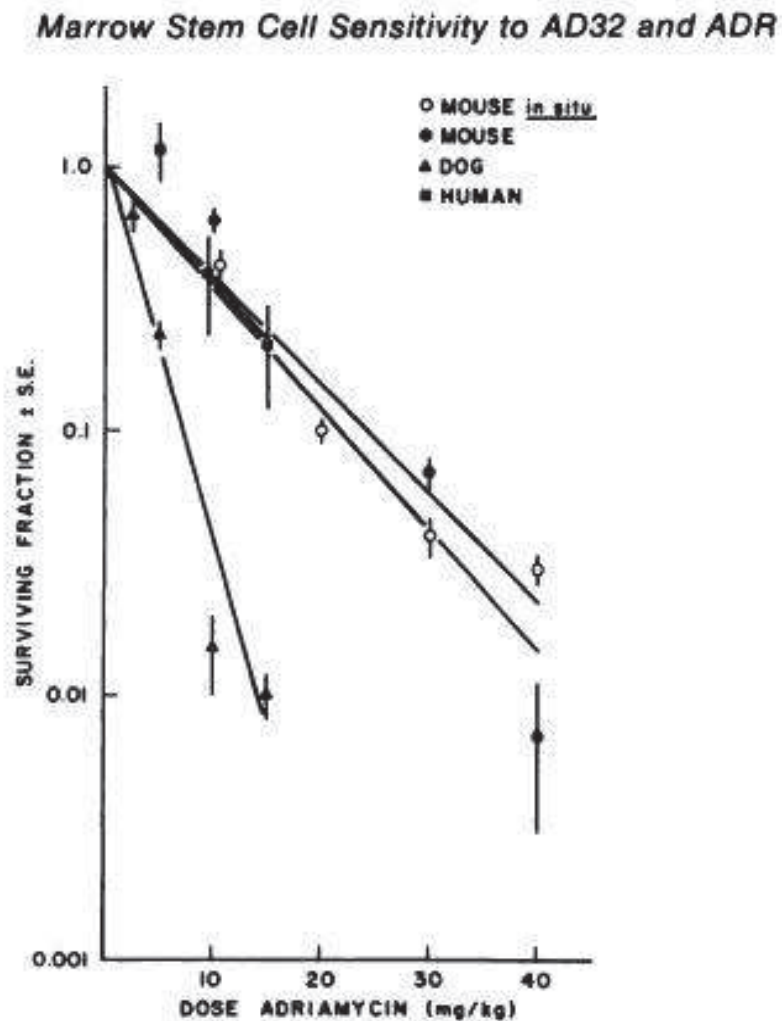


Chart 1. Dose-survival curves of bone marrow ADCPC's from different species 18 hr after ADR.

4. ábra. Az ember, a kutya és az egér doxorubicin érzékenysége (MARSH, 1979)

A krónikus mellékhatások kutyában a kardiotoxicitás, macskában a nefrotoxicitás (LANGER, 2007; O' KEEFE ET AL., 2003; HANAI ET AL.,1996; SORENMO ET AL., 2004; MCNEILL ET AL., 2009).

Az antraciklin tartalmú kemoterapeutikumok használata progresszív és kiterjedt szövetskárosodáshoz, akár nekrozishoz vezethet. Ez az állapot gyakran megkívánja a műtéti beavatkozást és súlyos hosszú távú károsodásokat okozhat (LANGER ET AL.,2007). Néhány évvel ezelőttig még nem volt hatékony kezelés az antraciklin tartalmú szerek okozta szívizom-károsodás ellen. Napjainkban azonban a dextrazoxan alkalmazható, hogy megelőzzük a nekrozist, ami Európában már elfogadott szer. A dextrazoxan az első és egyetlen szer az antraciklin tartalmú kemoterapeutikumok extravazális sérülésének megelőzésére (LANGER, 2007).

Hat macska vizsgálata esetén, a doxorubicin 30 mg/testfelület m^2 dózisát alkalmazva 21 nap után a kumulatív dózis 300 mg / m^2 . A tanulmányban megfigyelték az étvágyat, testsúlyt, hányás és hasmenés jelentkezését. Vizsgálták a vesefunkciót a szérum karbamid mennyiség, kreatinin koncentráció, vizelet clearance, vizelet fajsúly mérésével. Elektrokardiográfiát és echokardiográfiát is végeztek minden kezelés előtt. Az utolsó kezelést követően 3 héttel a macskákat elaltatták és teljes boncolást végeztek rajtuk. Minden macskánál jelentős súlyvesztés volt tapasztalható a kumulatív dózis 150 mg/ testfelület m^2 mennyiség esetén. Minden macskánál előfordult enyhe hányás és hasmenés, de ez nem szorult gyógyszeres kezelésre. A kumulatív dózis 170-240 mg / m^2 mennyisége után az echokardiográfiával, a doxorubicin által kiváltott kardiomiopátiát lehetett megfigyelni négy macskában. Szívbetegség és EKG változás nem volt megfigyelhető. Mind a hat macskánál azonban a későbbi szövettani vizsgálatok kimutatták az izomsejt vakuolizáció és a miocitolízis jelenlétét. Jellemző volt két macskánál a veseműködési zavar, híg vizelet és fokozatosan növekvő azotémia. Az átlagos kreatinin clearance is jelentősen csökkent. A boncolás beigazolta mind a hat macskánál a veseelégtelenséget (O'KEEFE ET AL., 1993).

Doxorubicinnal kezelt kutyák szív működését értékelték echokardiográfiás vizsgálattal. Három héten keresztül kaptak naponta 1,5 mg/ m^2 -t intravénásan. Két-dimenziós echokardiográfiás vizsgálattal a szív számos részét vizsgálták, és rövidülést tapasztaltak a kordális és papillaris izmokban. Az alacsony szív működésű egyedeket elaltatták és a szív szövettani vizsgálatát is elvégezték. A szövettani vizsgálatok során miokardiális károsodást állapítottak meg.

Az eredmények szerint a doxorubicin miatt kialakult szívbeli elváltozásokat már korán ki lehet mutatni (HANAI ET AL., 1996).

Egy másik tanulmányban a doxorubicin dózis fokozásának hatékonyságát és toxicitását vizsgálták, oly módon, hogy a 3 hét helyett 2 hetente alkalmazták 30 mg/m^2 dózisban, 5 egymás követő kezelés erejéig. 5 kutya esetében szövettani vizsgálattal igazolódott mind a fibrózis, mind a vakuólum változások. A doxorubicinnel kezelt humán betegekben van, hogy évekkal később jelentkezik a kardiomiopátia, de kutyákban sokkal hamarabb fordul elő (SORENMO ET AL., 2004).

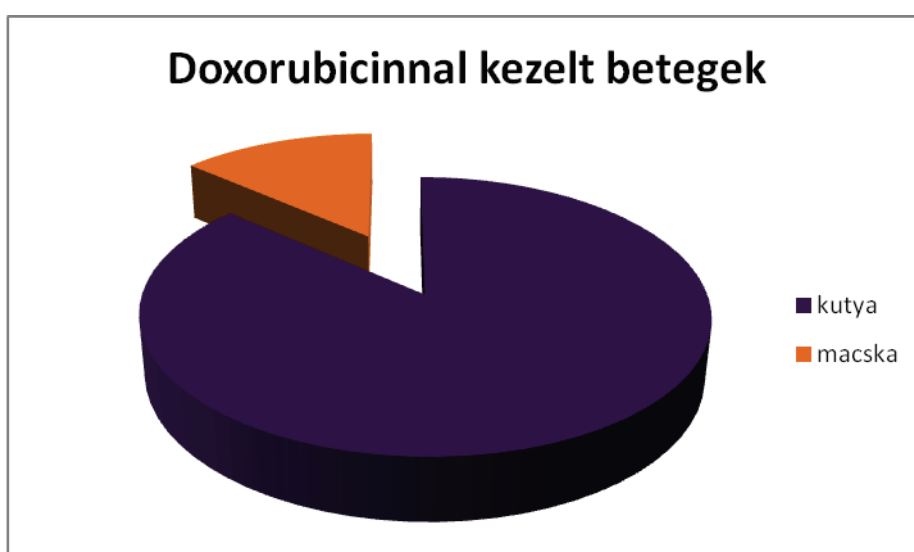
A kutyák az embereknél érzékenyebbek a doxorubicin kardiotoxikus hatására. Egy esetben számoltak be végzetes kardiomiopátiáról, ahol a doxorubicin kumulatív dózisa nem haladta meg a 240 mg/m^2 mennyiséget. A szövettani eredmény beszámolt a szívizomsejtek súlyos fokú multifokális vakuólás degenerációjáról, miocitolízisről, miofibrillum csökkenéséről és ödémáról (BANCO ET AL., 2010).

A doxorubicin dózisát kutyában 30 mg/m^2 adagban határozták meg még 1975-ben, és máig is ezt a dózis alkalmazzák. Az alábbiak alapján kutyák oszteoszarkómája esetén a terápiás dózis $0,46\text{-}3,33 \text{ mg/kg}$ között van, de a javasolt dózis $30 \text{ mg/m}^2 = 1,5 \text{ mg/kg}$, ami az jelenti, hogy a javasolt dózisonál már jóval kisebb mennyiség is elég lehet (OWEN ET AL., 1975).

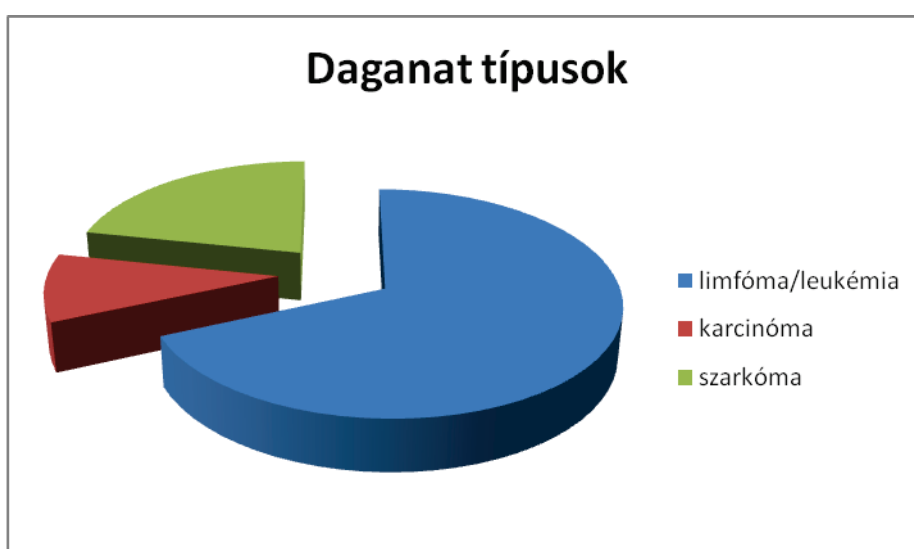
Az elfogadott 30 mg/m^2 dózis beadási módja intravénás úton lassan, 10 perctől 30 percig terjedően bóluszokban vagy infúzó segítségével történik, minden harmadik héten a 15 kilogrammos súlyt meghaladó kutyák esetében. A 15 kilogrammot nem meghaladó testsúlyú kutyák, valamint macskák esetében az 1 mg/kg dózis tekinthető elfogadottnak. Ez az előírás figyelembe veszi a specialisták tapasztalatait, miszerint a kisebb testű kutyákat és macskákat gyakran túladagolják az előírások alapján. Sajnálatos módon egyöntetű előírást még nem határoztak meg. A legtöbb protokoll igyekszik limitálni a kumulatív dózist 120 és 150 mg/m^2 közé, hogy csökkentse a lehetséges toxicitást, különösképpen a veszélyeztetett fajták esetében, mint boxer, dobermann (STEPHEN ET AL., 2013).

Anyag és módszer

A vizsgált állatok az Állatorvosi Onkológiai és Haematológiai Központ betegei voltak, és közülük mindegyik kapott doxorubicines kezelést. Összesen 250 állat vett részt, de ebből kellő adatok hiányában 6 egyedet kizártunk, így 244 beteget vizsgáltunk, 33 macskát és 211 kutyát (5.ábra). Daganatos megbetegedésüket tekintve eltérőek voltak. 167 limfómában/leukémiában, 24 karcinómában és 53 szarkómában szenvedő páciens volt (6.ábra).



5. ábra. Doxorubicinnal kezelt betegek faji megoszlása



6. ábra. A daganatos megbetegedések számszerű megoszlása

Ugyanakkor, részletesebb vizsgálatra azok a betegek kerültek, amelyek egyszer, vagy háromszor kaptak doxorubicint.

A vizsgált csoport egyedei közül voltak, akik csak egyszer kaptak doxorubicint (n=107, kutya: n=93, macska: n=14), mert a kezelést követően az akut mellékhatások, daganat előrehaladottsága, a daganatok terápiarezisztenciája, vagy egyéb okok, például a betegek gazdáinak anyagi korlátai, esetleg az állatok gyógyulása miatt a kezelés nem folytatódott. Voltak, akik viszont háromszor kaptak doxorubicint (n=52, kutya: n=45, macska: n=7). A statisztikai vizsgálatokban részletesen nem szereplő betegek közül 53-an 2-szer, és 38-an 4-nél többször kaptak doxorubicint (kutya: n=77, macska: n=14). Ezek közül zártunk ki 6 egyedet.

Vizsgáltuk azt is, hogy a beteg az „a” alstádiumú (vagyis állapotromlást nem mutatott az első klinikai vizsgálat során), vagy a „b” alstádiumú (vagyis bágyadtság, étvágytalanság, vérszegénység, légzési nehézség stb. jelentkezett az első klinikai vizsgálat során), csoportba tartozott.

Kezelési módszer

A doxorubicin intravénásan beadandó szer, és tilos bőr alá vagy izomba fecskendezni, mert súlyos sejt és szövetelhalást okozhat. A dózist testfelület m^2 -re számolják ki és alkalmazzák. Javasolt dózisa kutyában $30 \text{ mg/testfelület } m^2$, macskában $25 \text{ mg/testfelület } m^2$. Ezt a készítményt is, mint a többi, mieloszuppresszió-t okozó szert 21 napos időközönként alkalmazzák, lassan (min. 30 percen túl), infúzió egyidejű alkalmazásával (OWEN ET AL., 1975). A kezelések ideje alatt rendszeres vérvizsgálattal kell ellenőrizni a vérparaméterek változását (7.ábra.).

A kezelt 244 páciens 31,96%-nál dóziscsökkentést alkalmaztunk az első dózis esetében, 68,04%-nál teljes dózisu (macskák $25 \text{ mg}/m^2$, kutyák $30 \text{ mg}/m^2$) adagot adtunk. A betegek 39,34%-nál a doxorubicin alkalmazását előkezelés előzte meg, folyadékterápiával, antibiotikumok adagolásával, citosztatikus szerek, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, glükokortikoidok alkalmazásával. Ezzel javítottuk az általános állapotot. A betegek 60,66% a doxorubicint, mint első kemoterapeutikumot kapta. Összesen 107 egyed kapott csak egyszer doxorubicint, és 52 pedig háromszor, vagyis a tervezett kemoterápiás protokoll véget ért.

A kezeléseket követően az állatokat megfigyelés alatt tartottuk, feljegyeztük a túlélő napok számát az egyes csoportokban. Összehasonlítottuk a túlélő napok tekintetében azt a csoportot, amelyiknél alkalmaztunk előkezelést, azzal a csoporttal ahol a doxorubicint első szerként alkalmaztuk. Vizsgáltuk a túlélő napok számát az előkezelést kapott és a doxorubicint elsőként kapott csoportok esetében. Ezen túlmenően vizsgáltuk még a két csoportban, hogy hány százalék hullott el az akut mellékhatások, és hány százalék egyéb okok következtében.

Az egyszer és háromszor doxorubicin kezelésen átesett csoportokban vizsgáltuk az egyedek számát a betegség súlyossága szempontjából. Összehasonlítottuk, hogy hány egyed tartozik az „a” és a „b” alstádiumba.



7. ábra. Kemoterápiás kezelés doxorubicinnal

Statisztikai vizsgálatok

Az adatok feldolgozása, alkalmazott programok, tesztek

Az adatok feldolgozását Student féle t -teszttel, Cox-moddal, Pearson-féle korrelációs vizsgálattal, lineáris regressziós analízissel, és χ^2 -teszttel végeztük.

A Student-féle t -próba esetén két várható értéket hasonlítunk össze egymással, két populációból vett független minta alapján. A vizsgálatot a nem egyenlő szórás feltételező módosításával, kétoldali Welch - próbával végeztük az SPSS 8.0 programmal.

A Pearson-féle korreláció esetén az értéknek min. -1, max.1-nek kell lennie (REICZIGEL ÉS MTSAL., 2007).

- 1: a két változó között kapcsolat van, a kapcsolat egyenes arányosság
- 0: nincs kapcsolat a két változó között
- -1: a két változó között fordított arányosság van.

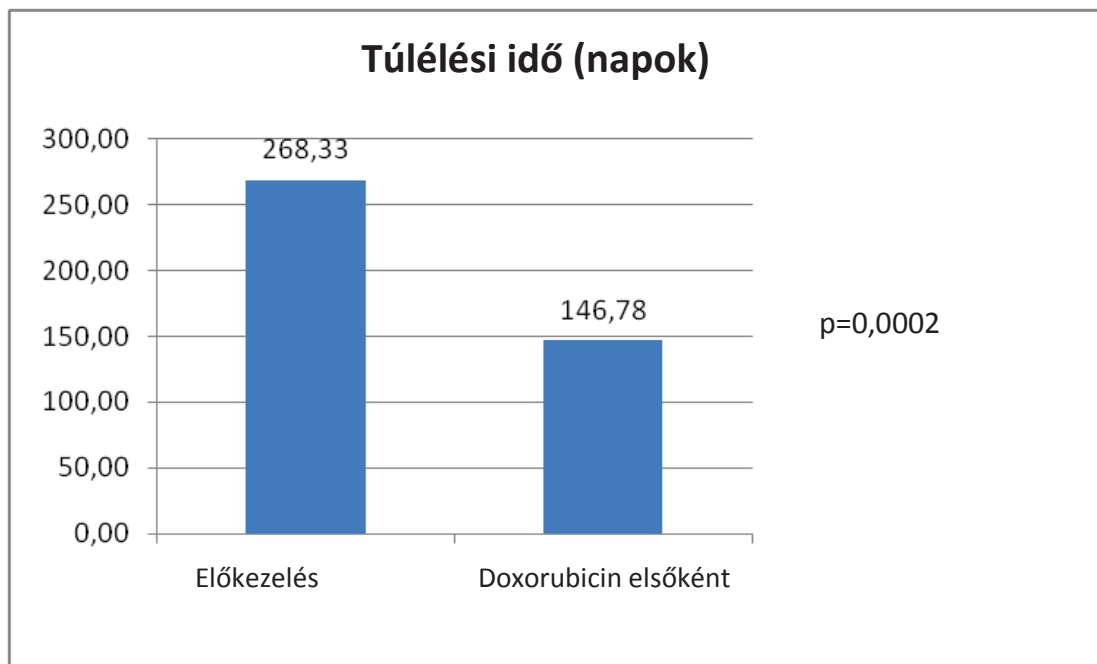
Vizsgálataink során figyelembe vettük, hogy milyen összefüggés van a kategóriás változók között. Számításainkat az SPSS 8.0 programmal végeztük, csakúgy, mint a χ^2 -teszt esetében.

A COX-statisztikai modellt, amelyben a túlélési eredményeket vettük figyelembe az R-statisztikai programmal illesztettük (The R Project for Statistical Computing, R 3.0.1) Dr. Harnos Andrea segítségével.

A lineáris regressziós analízist „R”-alapú on-line programmal végeztük (WESSA, 2013).

Eredmények

Az összes beteg tekintetében az előkezelésben részesültek átlagos túlélési ideje szignifikánsan hosszabb, mint azoké, akik a doxorubicint a vizsgálatokat követően első terápiás készítményként kapták (9. ábra).

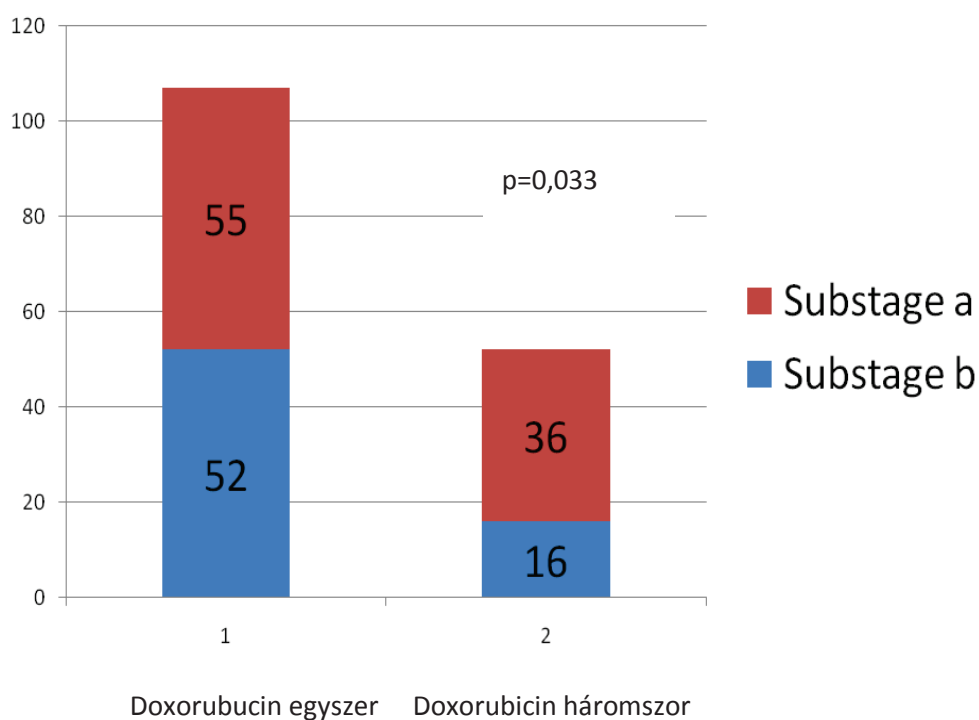


9. ábra. A doxorubicin-kezelésben részt vett összes állat (n=244) túlélési ideje az előkezeléssel és előkezelés nélkül alkalmazott doxorubicin-terápia összehasonlításával

Azok között a betegek között, amelyek doxorubicin-kezelést csak egyszer kaptak (n=107), szintén igaz az előző megállapítás, hogy az előkezelésben részesültek esetében nagyobb a túlélési idő, bár nem szignifikánsan (*t*-próba), azonban az akut gyógyszer-mellékhatás következtében elhullottak között azok aránya szignifikánsan nagyobb (χ^2 -próba), amelyek a doxorubicint előkezelés nélkül kapták, mint azok, amelyek előkezeléssel. Hasonlóképpen azok között, amelyek min. 2 héttel később hullottak el, többnyire a daganat-recidíva, vagy rezisztencia miatt, azok aránya nagyobb, amelyek előkezelés után kapták a gyógyszert (1. táblázat).

1. táblázat. Az akut mellékhatásokban elhullottak, és a krónikus állapotokban (pl. daganatrecidíva miatt) elhullottak összefüggései az előkezeléssel és az előkezelés nélkül alkalmazott doxorubicin-terápia szempontjából azon betegek esetében, amelyek a doxorubicint csak egyszer kapták

Átlagértékek	Túlélési idő (napok)	Akut tünetek között bekövetkező, hirtelen elhullás aránya (%)	Későbbi, krónikus, tünetek közötti a daganat recidíva miatt bekövetkező elhullás aránya (%)
Előkezelést kapott	97,41	0,12	0,64
Doxorubicin elsőként	35,97	0,33	0,40
p-érték	0,072	0,0130	0,0179

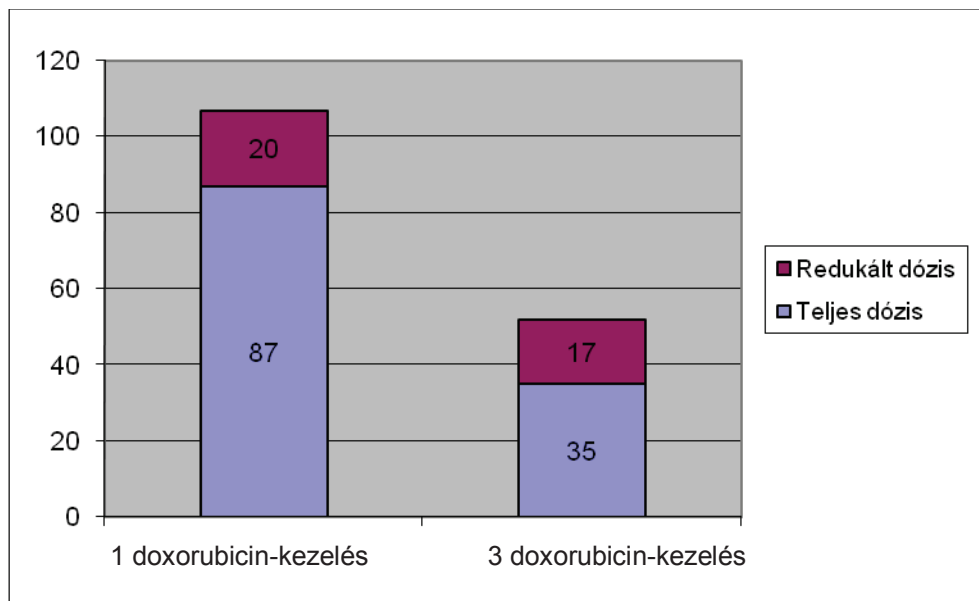


10. ábra. Az alstádium, vagyis a „substage” megoszlása azon betegek között, amelyek a doxorubicint egyszer, ill. háromszor kaptak

Azok közül, akik doxorubicint csak egyszer kaptak többnyire rosszabb általános állapotban kerültek vizsgálatra, mint azok, amelyek a doxorubicint háromszor kapták. Így szignifikánsan

nagyobb a „b” alstádiumú betegek aránya a doxorubicint egyszer kapottak esetében, mint az „a” alstádiumú betegeké (χ^2 próba) (10. ábra).

Azok között a betegek között, amelyek egy, illetve azok, amelyek 3 doxorubicin-kezelést kaptak, szignifikánsan több volt azon betegek aránya, amelyek ez első adagoláskor dóziscsökkentésben részesültek a többször kezelt betegek esetében (11. ábra).



χ^2 test: $p=0,049993$

11. ábra. A dózisredukció alkalmazása a doxorubicin-kezelés egyszer és háromszor kapott betegek esetében

Limfóma/leukémia

A limfómában/leukémiában szenvedő kutyák ($n=149$) esetén Cox statisztikai modellel igazolódott, hogy az előkezelés és az alstádium szempontjából szignifikáns különbség adódik a betegek között a túlélést tekintve. Azok a betegek élnek legtovább, amelyek előkezelés után kaptak doxorubicint, és „a” alstádiumban tartoztak, míg azok túlélése volt a legrosszabb, amelyek előkezelés nélkül kaptak doxorubicint, és „b” alstádiumba tartoztak (12. ábra).

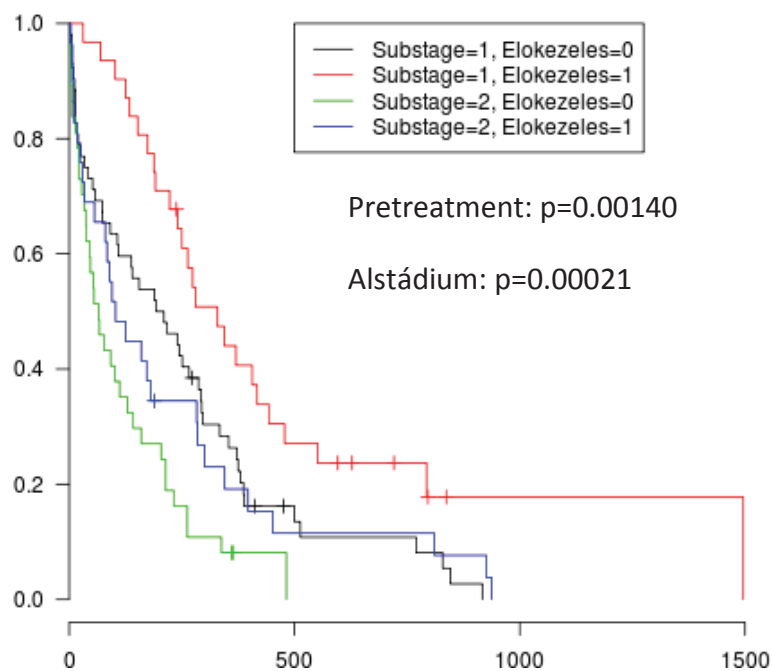
2. táblázat. A Cox-modell alkalmazása limfómás/leukémiás kutyákban

Előkezelés esetén:						
coxph(formula = Surv(Tuleles, elhull) ~ Elokezeles + Stage_lymphoma)						
n= 149, number of events= 137						
	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
Elokezeles	-0.63248	0.53127	0.18304	-3.455	0.00055	***
Stage_lymphoma	0.31417	1.36912	0.07681	4.090	4.31e-05	***
	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95		
Elokezeles	0.5313	1.8823	0.3711	0.7605		
Stage_lymphoma	1.3691	0.7304	1.1778	1.5916		
Az előkezelés relatív hazard 0.53, konfidencia intervallum: (0.37, 0.76). (Ennyi szerese lesz a pillanatnyi kockázat (csökken). A Stage_lymphoma esetén 1.36 KI: (1.17, 1.59), eggyel magasabb stage 1.36-szorosra növeli a hazardot.						
Substage esetén:						
coxph(formula = Surv(Tuleles, elhull) ~ Elokezeles + Substage)						
n= 149, number of events= 137						
(4 observations deleted due to missingness)						
	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
Elokezeles	-0.5847	0.5572	0.1831	-3.194	0.00140	**
Substage	0.6560	1.9271	0.1770	3.706	0.00021	***
	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95		
Elokezeles	0.5572	1.7945	0.3892	0.7978		
Substage	1.9271	0.5189	1.3622	2.7263		

Az előkezelés relatív hazard 0.55, konfidencia intervallum: (0.39, 0.8). (Ennyi szerese lesz a pillanatnyi kockázat (csökken). A Substage 2 esetén 1.92 KI: (1.36, 2.72), szeresére növeli a hazardot a Substage 1-hez képest.

Előkezelés: relatív hazard: 0.55, konfidencia intervallum: 0.39, 0.8

Alstádium: relatív hazard :1.92, konfidencia intervallum: 1.36, 2.72



12. ábra. Az előkezelés és az alstádium („a” alstádium /substage 1/; „b” alstádium /substage 2/) hatása a túlélésre limfóma/leukémia kórképekben szenvedő betegek esetében

3. táblázat. Az előkezelés és az alstádium („a” alstádium /substage 1/; „b” alstádium /substage 2/) hatása a túlélésre limfómás/leukémiás kutyákban

	Átlag (napok)	Medián (napok)	Elemzés
Összes limfómás beteg	234,87	172	153
Szórás	±251,11		
„a” alstádium	294,80	244	86
Szórás	±269,78		
„b” alstádium	159,52	87	67
Szórás	±203,49		

Annak ellenére, hogy a dózis egy mesterségesen beállított, tehát nem véletlen változó, így nem vehet részt korrelációs vizsgálatokban, mégis tájékozódó vizsgálatként elvégeztük a Pearson-féle korrelációs analízist. Vizsgáltuk, hogy a doxorubicin dózisének az első alkalommal történő csökkentése javít-e a túlélési időt. Nem találtunk statisztikailag igazolt összefüggést (4. táblázat). Azonban, a lineáris regressziós vizsgálat is negatív eredménnyel zárult (Melléklet).

4. táblázat. A doxorubicin dózisának hatása a betegek túlélésére limfómás/leukémiás betegek esetében

Korreláció	Túlélés: Dózis	
	Korrelációs együttható (r)	p-érték
Minden beteg	0,031269	ns
„a” alstádium	0,081449	ns
„b” alstádium	-0,15363	ns

Szarkóma

A szarkómás kórképekben szenvedő kutyák (n=43) Cox statisztikai modellel végzett kiértékelése során szintén igazolódott, hogy az előkezelés és az alstádium szempontjából szignifikáns különbség adódik a betegek között. Azok a betegek éltek legtovább, amelyek előkezelés után kaptak doxorubicint és „a” alstádiumban tartoztak, míg azok túlélése volt a legrosszabb, amelyek előkezelés nélkül kaptak doxorubicint és „b” alstádiumba tartoztak (13. ábra).

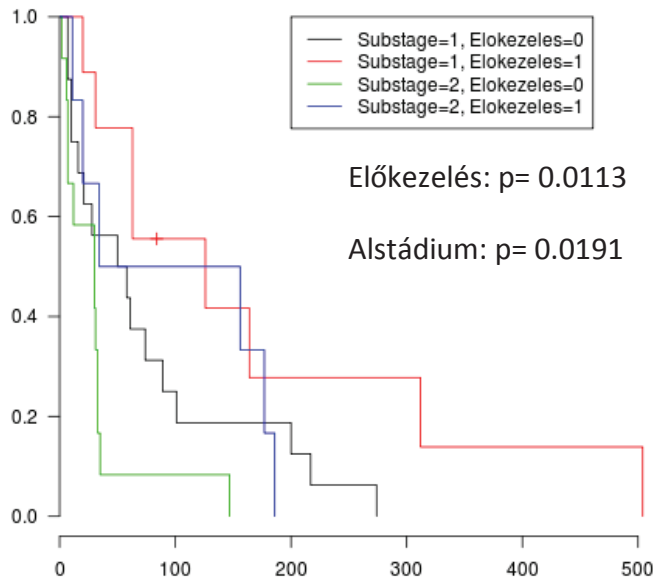
5. táblázat. A Cox-modell alkalmazása szarkómás kutyákban

Előkezelés esetén:					
coxph(formula = Surv(Tuleles, elhull) ~ Elokezeles + Stage_carc)					
n= 43, number of events= 42					
coef exp(coef) se(coef) z Pr(> z)					
Substage esetén:					
coxph(formula = Surv(Tuleles, elhull) ~ Elokezeles + Substage,					
data = adat)					
n= 43, number of events= 42					
coef exp(coef) se(coef) z Pr(> z)					
Elokezeles	-0.9062	0.4040	0.3579	-2.532	0.0113 *
Substage	0.8019	2.2297	0.3422	2.343	0.0191 *
exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95					
Elokezeles	0.404	2.4750	0.2003	0.8149	
Substage	2.230	0.4485	1.1401	4.3604	

Előkezelés 0.4 szeresére (KI: 0.2, 0.81) csökkenti, Substage 2 2.23 szorosára KI:(1.14, 4.36) növeli a hazardot.

Előkezelés: relatív hazard: 0,4, fiducia intervallum: 0,2, 0,81

Alstádium: relatív hazard : 2,23, fiducia intervallum: 1,14, 4,36



13. ábra. Az előkezelés és az alstádium („a” alstádium /substage 1/; „b” alstádium /substage 2/) hatása a túlélésre szarkómás kórképekben szenvedő betegek esetében

6. táblázat. Az előkezelés és az alstádium („a” alstádium /substage 1/; „b” alstádium /substage 2/) hatása a túlélésre szarkómás kutyákban

	Átlag (napok)	Medián (napok)	Elemzés
Összes szarkómás beteg	82,49	34	43
Szórás	±101,8		
„a” alstádium	103,60	63	25
Szórás	±118,9		
„b” alstádium	53,17	31	18
Szórás	±63,8		

Annak ellenére, hogy a dózis egy mesterségesen beállított, tehát nem véletlen változó, így nem vehet részt korrelációs vizsgálatokban, mégis tájékozódó vizsgálatként elvégeztük a Pearson-féle korrelációs analízist. Vizsgáltuk, hogy a doxorubicin dózisának első alkalommal történő csökkentése javít-e a túlélési időn. Nem találtunk összefüggést (7. táblázat). Azonban, a lineáris regressziós vizsgálat is negatív eredménnyel zárult (Melléklet).

7. táblázat. A doxorubicin dózisának hatása a betegek túlélésére szarkómás betegek esetében

Korreláció	Túlélés: Dózis	
	Korrelációs együttható (r)	p-érték
Minden beteg	-0,1235	ns
„a” alstádium	-0,12373	ns
„b” alstádium	-0,2894	ns

Karcinóma

A karcinómás kutya betegek, amelyek döntően emlődaganat miatt kerültek doxorubicin-kezelésre nem voltak kellő számban ahhoz, hogy a Cox-modellt végrehajthassuk, azonban a korrelációs vizsgálatokkal fontos tapasztalatokat gyűjtöttünk.

8. táblázat. Az előkezelés és az alstádium(„a” alstádium /substage 1/; „b” alstádium /substage 2/) hatása a túlélésre karcinómás kutyákban

	Átlag (napok)	Medián (napok)	Elemzés	Dózisok
Összes karcinómás beteg	230,8571	95	14	78,21
Szórás	± 266,59			± 24,70
„a” alstádium	272,2	165	10	73,20
Szórás	± 282,85			± 25,88
„b” alstádium	127,5	24	4	90,75
Szórás	± 219,16			± 18,50

Annak ellenére, hogy a dózis egy mesterségesen beállított, tehát nem véletlen változó, így nem vehet részt korrelációs vizsgálatokban, mégis tájékozódó vizsgálatként elvégeztük a Pearson-féle korrelációs analízist. Vizsgáltuk, hogy a doxorubicin dózisának első alkalommal történő csökkentése javít-e a túlélési időn. Azt tapasztaltuk, hogy a „b” alstádiumú betegek minél nagyobb dózisokat kaptak, vagyis minél jobban közelítettünk a 30 mg/m² adaghoz, annál rövidebb ideig éltek (9. táblázat). Azonban, a lineáris regressziós vizsgálat is negatív eredménnyel zárult (Melléklet).

9. táblázat. A doxorubicin dózisának hatása a betegek túlélésére karcinómás betegek esetében

Korreláció	Túlélés: Dózis	
	Korrelációs együttható (r)	p-érték
Minden beteg	-0,28251	0,327
„a” alstádium	-0,07253	0,356
„b” alstádium	-0,99928	0,0007

Macskák

Macskáknál a kisebb elemszám miatt összevont elemzést végeztünk. Azok a macskák, amelyek „a” alstádiumban kerültek kezelésre, vagyis állapotromlással járó tüneteik nem voltak, szignifikánsan hosszabb túlélésűek voltak, mint a „b” alstádiumúak, amelyeknél már állapotromlás is jelentkezett. Azok a macskák, amelyek előkezeléssel kapták a doxorubicint szignifikánsan nagyobb doxorubicin-dózisokat kaptak az első alkalommal. Ugyanakkor azok a betegek, amelyek előkezelés után kaptak doxorubicint, hosszabb túlélési idejűek voltak, mint azok, amelyek első készítményként kapták ezt a gyógyszert (10. táblázat).

Annak ellenére, hogy a dózis egy mesterségesen beállított, tehát nem véletlen változó, így nem vehet részt korrelációs vizsgálatokban, mégis tájékozódó vizsgálatként elvégeztük a Pearson-féle korrelációs analízist. A macskák túlélési ideje, és a doxorubicin dózisának első alkalommal történt csökkenése között összefüggést nem tudtunk kimutatni egyik stádiumba

tartozó betegnél, és egyik kórképben szenvedő betegnél sem (11.;12. táblázat). Azonban, a lineáris regressziós vizsgálat is negatív eredménnyel zárult (Melléklet).

10. táblázat. Túlélési idők, és doxorubicin-dózis %-ok macskák esetében

	Átlag (napok)	Medián (napok)	Elemzés	Doxorubicin dózisok %
Összes	146	81	33	80
Szórás	± 203,1			
„a” alstádium	277	126	12	79
Szórás	± 282,90			
„b” alstádium	78	37	11	80
Szórás	± 98,30			
Doxorubicin elsőként	114	47	20	73
Szórás	± 177,73			
Előkezelés	200	112	13	92
Szórás	± 237,91			
p-érték	„a” és „b” alstádium között: 0,044488			Doxorubicin elsőként és előkezelés között: 0,00911

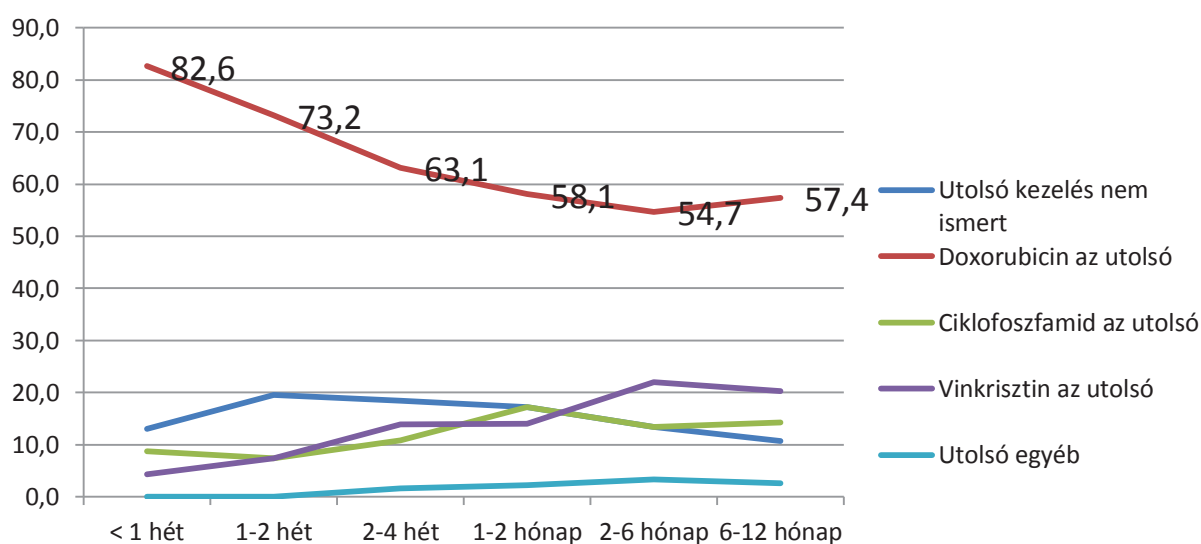
11. táblázat. A dózis hatása a betegek túlélésére

Korreláció	Túlélés: Dózis	
	Korrelációs együttható (r)	p-érték
Minden beteg	-0.04196	0.8226
„a” alstádium	-0.17735	0.6240
„b” alstádium	0.13183	0.5689

12. táblázat. A dózis és a kórkép együttes hatása a betegek túlélésére

Korreláció	Túlélés: Dózis	
	Korrelációs együttható (r)	p-érték
Limfómás	0,368887	0.19431
Szarkómás	-0,11753	0.99026
Karcinómás	-0,34183	0.36792
Összes egyed		

Azok a betegek, amelyek esetében a kezelés egy héten belül véget ért, mert a mellékhatások, vagy a daganatos folyamat miatt elhullás következett be, esetleg a betegek gazdái nem hozták többet kezelésre, 82,6%-ban doxorubicint kaptak utolsó kezelésként. Minél későbbi szakaszban ért véget a kezelés, annál kisebb %-ban voltak azon betegek, amelyek doxorubicint kaptak utolsó kezelésként. Ez más olvasatban azt jelenti, hogy a doxorubicin beadása után a betegek nagy részének a kezelése befejeződött, már az első doxorubicin beadása után, valószínűleg a mellékhatások miatt. A 6-12 hónap után véget ért kezeléseket esetében azért találunk ismét emelkedett %-os értéket, mert a protokoll szerint a doxorubicin az utolsó gyógyszer, amellyel befejeződik a kemoterápiás kezelés (14. ábra).



14. ábra. A kemoterápiás szerek, mint az egyed kezelésének utolsó eleme, különös tekintettel a doxorubicin-re. A számok %-os arányok, amelyek azon betegek arányát jelentik, amelyek doxorubicint kaptak utoljára akkor, amikor az adott időintervallumban a kemoterápiás kezelésük meg is szűnt

Megbeszélés, következtetések

A kemoterápiás kezelésben részt vett állatok 31,96%-ánál első alkalommal csökkentett dózisú doxorubicint alkalmaztunk, a többi beteg teljes dózist kapott. Előkezelést alkalmaztunk 39,34%-nál. A többiek előkezelés nélkül kapták a gyógyszert. Az összes beteg vizsgálata esetén megfigyelhető volt, hogy azoknál a betegekénél, amelyeknél az általános állapotot a doxorubicin-adagolást megelőzően feljavítottuk kiegészítő kezelésekkel, átlagosan, több mint 100 nappal tovább éltek.

Azokban a betegekben is megvizsgáltuk az előkezelés hatását, amelyek esetében a gyógyszeres kezelés összesen egy doxorubicin-adagolás után véget is ért. Ezeknél az akut mellékhatások, vagy a daganatrecidíva, esetleg a betegek gazdáinak anyagi korlátai miatt nem folytatódott a terápia. Ezek esetében az előkezelésben részesültek átlagosan 2-hónappal tovább éltek, ugyanakkor többnyire krónikus okok, például daganatrecidíva miatt fejeződött be a kezelésük. A doxorubicin-kezelésben, csak egyszer részesült betegek jóval nagyobb arányban voltak a diagnózis meghozatalakor „b” alstádiumban, vagyis rossz általános állapotban, mint azok, akik esetében a szokásosan tervezett kemoterápiás protokoll a három doxorubicin-kezeléssel véget is ért. Ez is magyarázza azt, hogy ezek a betegek csak egy kezelést kaptak, hiszen a rossz általános állapotuk következtében a további kezelések megszakadtak. Ugyanezért, csak egy doxorubicin-kezelést kaptak.

Azokban a betegekben, amelyek esetében a doxorubicint csak egyszer tudtuk beadni, szignifikánsan nagyobb volt a maximális dózisban részesültek aránya azokhoz képest, amelyek esetében három doxorubicin-adagolás után ért véget a tervezett kemoterápiás protokoll. Ez azt bizonyítja, hogy a doxorubicin adását tervezett módon, a betegek általános állapotát, korát stb. figyelembe véve, végrehajtva sokkal jobb túlélést érhetünk el.

Kutyák különböző daganat-típusainak (kellő elemszám miatt a limfóma és a szarkóma) vizsgálatakor az egyes csoportoknál hasonló, szignifikáns eredményekre jutottunk. A túlélési idő a leghosszabb volt abban a csoportban, amelyben a betegek az „a” alstádiumba tartoztak (a diagnózis meghozatalakor jó általános állapotban voltak) és előkezelést is kaptak. A legrövidebb túlélési időt abban a csoportban mértük, amelyben a „b” alstádiumba tartoztak a betegek (tehát rossz általános állapotban voltak) és nem kaptak előkezelést. A „b” alstádiumba tartozó és előkezelésben részesített betegek túlélési ideje közel megegyezett az

„a” alstádiumba tartozó, előkezelést nem kapott páciensekével. Meglepő az a tapasztalat, hogy az előkezelés, még az „a” alstádiumú betegek esetében is javít a túlélési időn. Ezekben a daganatokban a doxorubicin-dózis csökkentés nem jelentett előnyt, de hátrányt sem a túlélés szempontjából.

Kutyák emlődaganata esetében az alkalmazott dózis negatív korrelációban állt a túlélési idővel. Minél nagyobb dózist alkalmaztunk, az állat annál hamarabb elpusztult, és ez szignifikáns lett a „b” alstádiumú betegekben. A jövő szempontjából fontos tapasztalat, hogy ezeknél a betegeknél egyértelműen nem alkalmazható 100%-os doxorubicin-dózis.

Macskák esetében az „a” alstádium gyaníthatóan előnyt jelent a túlélés szempontjából, bár itt szignifikáns összefüggés nem tapasztalható, azonban az előkezelésben részesültek esetében a doxorubicin-dózisok szignifikánsan nagyobbak voltak, amely azt bizonyítja, hogy az előkezeléssel érhető el az alkalmazandó 100%-os dózis, amely a daganatok kezelése szempontjából erősebb terápiás hatékonyságot biztosíthat.

Egy, az Irodalmi áttekintés fejezetben említett vizsgálat során, 6 macskán az általunk alkalmazott 25 mg/m² doxorubicin dózis helyett 30 mg/testfelület m² dózist alkalmaztak. Két macska esetében hosszú neutropéniás mellékhatás jelentkezett. A kumulatív dózis 5 macska esetében volt 300 mg/m². Minden macskánál súlyveszteség volt tapasztalható a kumulatív dózis 150 mg/testfelület m² mennyiség esetén. A kumulatív dózis 170-240 mg/m² mennyisége után kardiomiopátiát lehetett megfigyelni négy macskában. Mind a hat macskánál izomsejt vakuolizáció, miocitolízis és veseelégtelenség jelentkezett (O'KEEFE ET AL., 1993). A cikk alapján elmondható, hogy a dózisznövelés súlyos károsító hatású lehet.

Amennyiben a túlélési időintervallumokat vettük figyelembe és hat intervallumra osztjuk az évet, akkor azt tapasztalhatjuk, hogy minél rövidebb volt a túlélési idő, annál nagyobb arányban alkalmaztuk a doxorubicint utolsó kezelésként. Tehát beadtuk a doxorubicint, majd a kezelés végét is ért. Ahogy a túlélési idők növekedtek, úgy a doxorubicin, mint utolsó kezelés aránya csökkent és a vinkrisztinnel, vagy a ciklofoszfamiddal fejeződött be a kezelés. Ebből az a tapasztalat vonható le, hogy a rövid túlélés és az akut hatások a doxorubicin beadását követően jelentkeztek és nem az egyéb kemoterápiás készítmények esetében.

Egy tanulmányban, limfómával kezelt kutyákat vizsgáltak oly módon, hogy két csoportot alakítottak ki. Doxorubicint és placebot kapott 17 egyed, míg 15-en doxorubicint és ciklofoszfamidot kaptak 5 kezelési ciklus erejéig. Az alkalmazott doxorubicin dózisa 30

mg/m²volt, minden harmadik héten. Habár az első csoportban az átlag kezdeti dózis 28,1 mg/m², a második csoportban 27,7 mg/m² volt. Két beteg esetében alkalmaztak dóziscsökkentést. Két páciens elhullott, vagy eutanáziát alkalmaztak a feltételezett szívelégtelenség következtében. Az első (magasabb dózisban részesült) csoport esetében a medián túlélési idő 295 nap, míg a második (alacsonyabb dózist kapott) csoporté 423 nap volt, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. A második csoportban 10 esetben volt szükség mentő kezelésre (egyéb kemoterápiás kezelés), az első csoportban 5 esetben. Csak a kiegészítő kezelést igénylő betegeket tekintve az első csoport esetében 318 nap, míg a másodikban 423 nap volt a medián túlélési idő. Azon a kutyák, amelyek egyéb kezelést is kaptak szignifikánsan tovább éltek - medián túlélési idő 352 nap-, mint azok, akik nem részesültek egyéb kezelésben (LORI ET AL., 2010). Ez a cikk igazolja a dózisredukció esetenkénti érvényességét, és a kiegészítő kezelések fontosságát.

Egy másik esetben 20 hemangiosarkómás kutyán vizsgálták a doxorubicin dózis fokozásának hatékonyságát és toxicitását. Összesen 30 mg/m² dózist alkalmaztak minden második héten 5 alkalmon keresztül. Három kutya esetében ez a dózis 25 mg/m² értékre lett csökkentve, mivel testsúlyuk nem haladta meg a 15 kilogrammot. A 20-ból 16 kutya elpusztult, vagy végleges elaltatásra került, 4 közülük túlélte és a recidíva jelét nem mutatta (243, 351, 384 és 605 nap). A szerző szerint jól tolerálták a dóziszfokozást a betegek, de szignifikáns növekedés a túlélésben nem volt megfigyelhető (SORENMO ET AL.,2004). Megfontolandó ezért, hogy milyen dózisokat alkalmazzunk.

Kanadában végzett klinikai vizsgálatok bizonyítani próbálták, hogy milyen fontos fenntartani a kemoterápiás dózist és a dózis intenzitását emlőrákos nők kemoterápiás kezelése során, ugyanis a dózis csökkentése, vagy halasztása magában hordozza annak a kockázatát, hogy a kezelés befejeztével nem a megfelelő eredményt kapjuk. Az adagok módosítását ugyanakkor a mieloszuppresszív hatás sokszor szükségessé teszi, főleg anémia, neutropénia és trombocitopénia esetén, amit leggyakrabban az előző kezelési ciklus okoz. A kutatócsoport kezdeményezte, hogy meghatározzák a neutropénia kialakulásának gyakoriságát és előfordulását mellrákos betegek esetében. Összesen 444 beteget vizsgáltak, átlagéletkoruk 47,7 év és 1991 és 1996 között kezelték őket. A betegek 42 %-nál legalább egyszer felmerült komplikáció, közülük 72 % esetében további mellékhatások is előfordultak a következő kezelési ciklusokban. A neutropéniás szövődmények többnyire csak a kemoterápiás kezelés kezdetekor jelentkeztek (CHANG, 2000). E kutatás is bizonyítja, hogy a dózis redukció, bizonyos esetekben szükséges lehet.

Egy másik tanulmány célja az volt, hogy meghatározza a szer azon mellékhatásait, amelyek megakadályozzák a tervezett dózis alkalmazását a klinikai gyakorlatban. Tekintettel a tervezett kemoterápiás kezelésre, alkalmaztak dózis késedelmet, dóziscsökkenést, dózis kihagyást illetve kezelés felfüggesztést, majd az okokat értékelték és meghatározták a mellékhatásokat. A vizsgálatban összesen 532 beteg ember vett részt. A dózis késések fő oka a mieloszupresszió volt, illetve gasztrointestinális és neurológiai tüneteket is megjelöltek, mint a dóziscsökkenés okát (LLOPIS-SALVIA ET AL., 2010). A cikk alapján ismét elmondható, hogy a dózis csökkentés legfőbb oka a mellékhatások kialakulása.

Hónalji nyirokcsomó-pozitív mellrákban szenvedő nőknél kétféle módszert alkalmaztak, hogy összehasonlítsák a toxicitást, illetve, hogy a komponensek dózisának sűrűségével betegség-mentes állapotot, vagy hosszabb túlélési időt tudnak-e biztosítani. Az egyik módszer a folyamatos volt, ahol doxorubicint(A), paclitaxelt(T) és cyclophosphamidot(C) alkalmaztak még a másikban doxorubicint és cyclophosphamidot(A+C) együttesen és ezt követte a paclitaxel(T). Összesen 2005 beteget vizsgáltak, akik véletlenszerűen kapták a gyógyszer kombinációkat sűrű, egymást követően, vagy 3 hetes ciklusokban.

315 betegnél tapasztaltak visszaesést, vagy elhalálozást szemben a várt 515-nél. Sem a folyamatos, sem az egyidejű kezelés esetén nem találtak különbséget a betegség-mentes állapot és a túlélési idő között. A neutropénia viszont kevésbé volt jellemző azokra a betegekre, akiknél a sűrített-dózisú folyamatos kezelést alkalmazták. Különbséget azonban az egyidejű és folyamatos kezelési módszer között nem találtak (CITRON ET AL., 2003). Ebből a kutatásból az a konklúzió vonható le, hogy a gyógyszeres adagolás során, ha nem sokszorúen alkalmazunk háromhetenkénti kezelést, akkor várhatóan kisebb a mieloszupressziós mellékhatás.

Elmondható tehát, hogy számos kemoterápiás kezelés közben olyan hematológiai károsodás alakul ki, amely a dózis csökkentéséhez vezet. A toxicitásra válaszként bevett gyakorlat, hogy csökkentik, vagy késleltetik a következő dózist. A dózis csökkentése, vagy késleltetése viszont a kezelés intenzitásának a csökkenéséhez vezethet. Ez a gyakorlat, habár csökkenti a kialakuló károsodás mértékét, csökkenti a kezelés terápiás hatását is. Annak ellenére, hogy nem minden betegnél megvalósítható, célszerű a dóziscsökkenést, illetve a dózis késleltetést elhagyni a lehető legjobb eredmény elérése érdekében (FOOTE, 1998).

A mi vizsgálataink szerint a dóziscsökkentés elsősorban a mellékhatások mérséklése miatt volt szükséges, de ha az állat általános állapota kielégítő a kemoterápia kezdetekor, abban az esetben csökken a mellékhatások kialakulásának valószínűsége is. Ugyanakkor, a kutyák, és a macskák sokkal érzékenyebbek a doxorubicinre, mint az emberek, így ha az esetleges dózisredukció kérdése felmerül az emberek esetében, még inkább felmerül kutyák és macskák esetében.

A kemoterapeutikumok dózisának csökkentése a mellékhatások mérséklése miatt szükséges lehet ugyan, de megállapítható, hogy ha a beteg jó általános állapotban kezdi meg a kezelést, a várható élettartam hosszabb lesz, mint kritikus állapot esetében. A doxorubicin esetében az előkezelés, amely számos kiegészítő kezelést, esetleg kevésbé toxikus kemoterápiás készítmény alkalmazását, glükokortikoid, vagy fájdalomcsillapító kezelést foglal magában, mindenképp javít a kezelések hatékonyságán, még jó általános állapotban lévő betegek esetében is. Hasonló elemzés a szakirodalomban nem olvasható. Szükségesnek tartjuk, hogy a kemoterápiás kezelések alkalmazásához ésszerű javaslatokat adjunk.

Ahogy számos tanulmány is közli, nem egyértelmű, hogy egyes beteg emberek, állatok esetében a mellékhatások miért kifejezettebbek, és másoknál miért nem (CITRON ET AL., 2003; SORENMO ET AL., 2004). Ezért fontos javaslat lehet, hogy a daganatok kezelésénél ne csak a daganat várható viselkedését prognosztizáljuk, hanem az alkalmazandó gyógyszerek esetleges mellékhatásait is.

Összefoglalás

A doxorubicin számos daganatos megbetegedéssel szemben hatásos szer, azonban, mint minden kemoterápiás szernek, a doxorubicinnak is lehetnek mellékhatásai. Ezek a kezelt betegnek akár a halálát is okozhatják. Akut mellékhatásai a hiperszenzitivitás, aritmia, kolitis és allergiás reakciók a bőrben, tüdőben- macskákban, és a gasztrointesztinális traktusban- kutyák esetében. Krónikus mellékhatásai kutyák esetén kardiomiopátia, macskáknál pedig a nefrotoxicitás.

A terápiás dózis a 0.46-3.33 mg/kg tartományba esik, még a szokásos dózis kutyáknál a 30 mg/testfelület m². A kutatás célja, hogy megállapítsuk a dózis 25-40% csökkentése vagy az állat általános állapotának előzetes feljavítása vezet a páciens hosszabb élettartamához. A kutatás során összesen 244 állatot, kutyát és macskát vizsgáltunk, melyek különböző daganatos elváltozásokban szenvedtek: limfóma/leukémia, szarkóma, karcinóma. Limfómában/leukémiában szenvedők közül 147 állatot, szarkóma esetén 43, még karcinóma esetén 14 állatot vizsgáltunk. Dóziscsökkentést a betegek 31.96 %-ában alkalmaztunk, a többi beteg a teljes dózist kapta. Előkezelést a betegek 39.34 %-ában alkalmaztunk, a többi páciens pedig a doxorubicint kapta legelőször.

Azok a betegek, amelyek általános állapotát előzőleg feljavítottuk pl. glükokortikoidokkal, antibiotikumokkal, folyadék terápiával, átlagosan 268.33 napig éltek tovább, szemben azokkal, akik rögtön megkapták a doxorubicint. A limfómában/leukémiában szenvedő kutyák esetén azok a betegek éltek legtovább, melyek az úgynevezett "a" alstádiumban, vagyis kevésbé előrehaladott állapotban voltak és előkezelést is kaptak, míg a legrövidebb időn belül azok hullottak el, amelyek súlyosabb állapotban voltak, a "b" alstádiumba tartoztak és előkezelést sem kaptak. A Pearson-korreláció alkalmazásával ezeknél a pácienseknél azt az eredményt kaptuk, hogy a dózis csökkentés esetében nincs jelentős korreláció, ellenben az előkezeléssel, ahol jelentős összefüggést tapasztalhattunk. Kisebb esetszámmal, de hasonló eredményekre jutottunk karcinóma, illetve szarkóma vizsgálatára esetén is.

Az élettartam meghosszabbodásában nem mutat jelentős változást a szer dózisának csökkentése egyik kezelt csoportban sem. Habár a dózis csökkentése néha szükséges, elsősorban a mellékhatások megjelenése miatt, mégis kijelenthető, hogy a doxorubicin hatásos és javasolható szer a jó általános állapotú betegek esetén, ellenben nem javasolt első szerként való alkalmazása főleg kritikus állapot esetén.

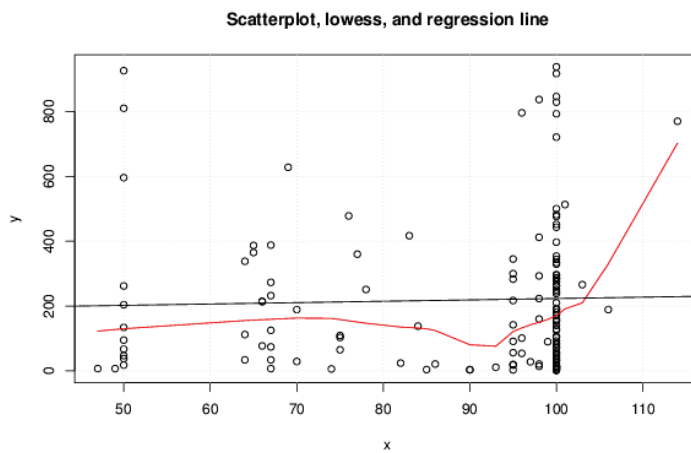
Melléklet

Lymphoma

Összes beteg

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	180.994904978497	103.482160150324	1.74904451854865	0.0825066460537935
slope	0.421135549352218	1.14598967018861	0.367486339805232	0.713819254172737

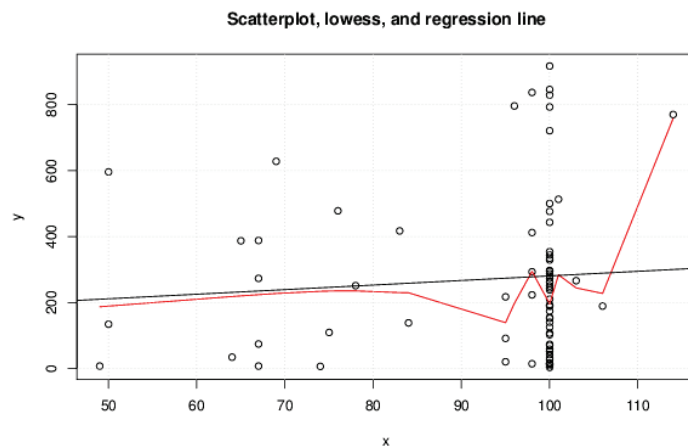
Multiple R-squared: 0.0009776, Adjusted R-squared: -0.006262



„a” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	141.658623564117	188.37231316617	0.752014036368256	0.454494018992252
slope	1.38870085119991	2.00268397907275	0.693419863398958	0.490277067660925

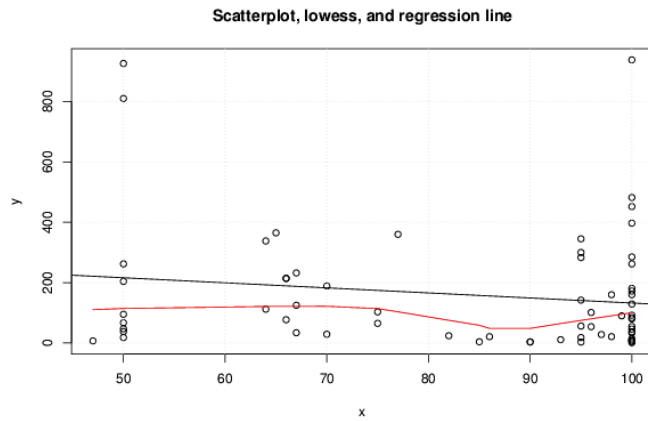
Multiple R-squared: 0.006634, Adjusted R-squared: -0.007163



„b” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	299.804063390607	113.863469412602	2.63301359898161	0.0105976119060445
slope	-1.67385069314411	1.32572906881283	-1.2625888143518	0.211318149702525

Multiple R-squared: 0.0243, Adjusted R-squared: 0.009058

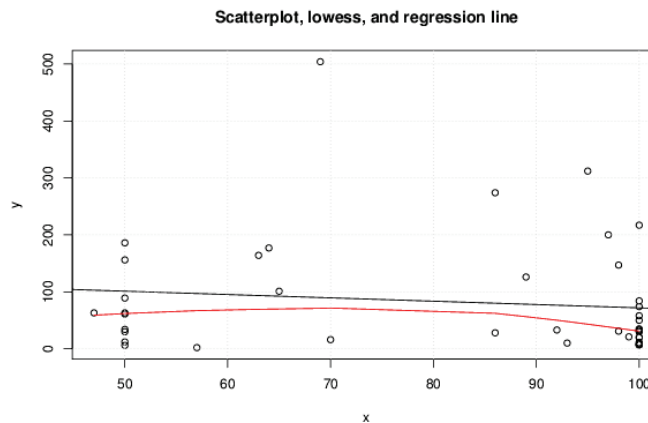


Sarcoma

Összes beteg

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	130.389830956472	62.0972879233067	2.09976691924951	0.041946345819484
slope	-0.585492533009743	0.734702988693619	-0.796910509443839	0.430093827768251

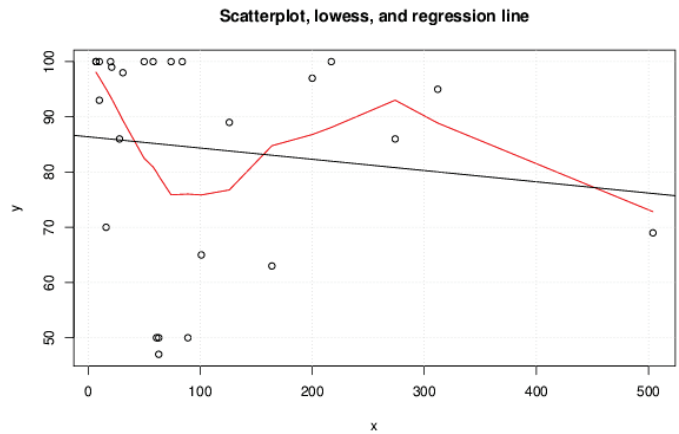
Multiple R-squared: 3.556e-34, Adjusted R-squared: -0.02439



„a” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	86.3893740458015	5.30801252915543	16.2752769650201	4.08562073062058e-14
slope	-0.0203607533378526	0.0340477217995739	-0.598006335275783	0.555679038256416

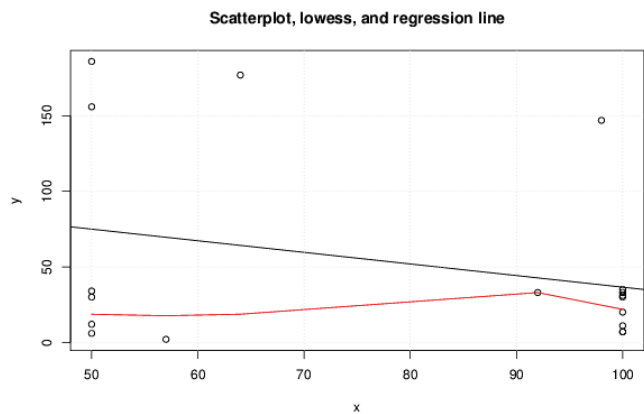
Multiple R-squared: 0.01531, Adjusted R-squared: -0.0275



„b” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	113.392877578422	51.9604027944114	2.18229404469932	0.044341174164962
slope	-0.768300351815447	0.635290079051289	-1.2093693529148	0.244088268991367

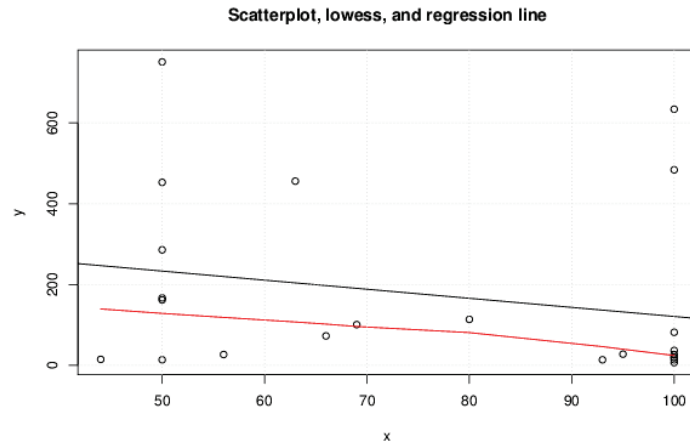
Multiple R-squared: 0.08375, Adjusted R-squared: 0.02649



Carcinoma

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	345.802369384857	165.098906646322	2.0945164108545	0.0485222606504716
slope	-2.24657672471784	2.06351205047954	-1.0887150982209	0.288616567765228

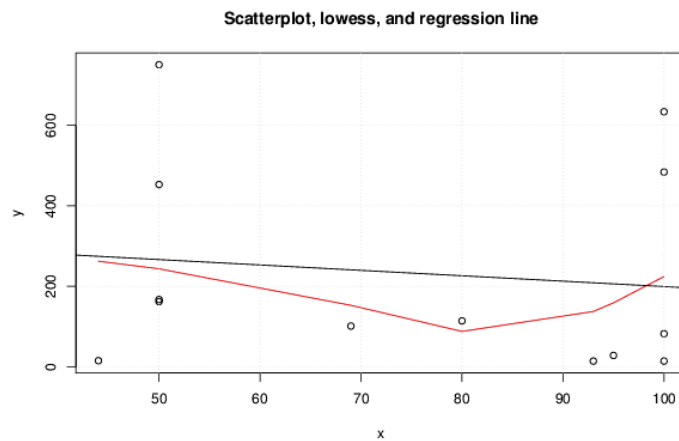
Multiple R-squared: 0.05343, Adjusted R-squared: 0.008352



„a” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	333.5893317515	255.214689240423	1.30709299196037	0.217844554507817
slope	-1.34318176632977	3.2377969786227	-0.414844344842503	0.686231475673775

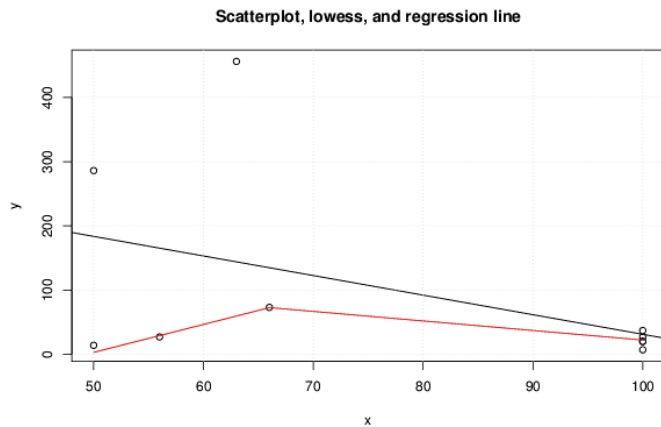
Multiple R-squared: 0.0154, Adjusted R-squared: -0.0741



„b” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	336.028872584479	165.978964478754	2.02452686483348	0.0775125186560413
slope	-3.04877544693603	2.03596175187622	-1.49746204422871	0.172647847705295

Multiple R-squared: 0.2189, Adjusted R-squared: 0.1213

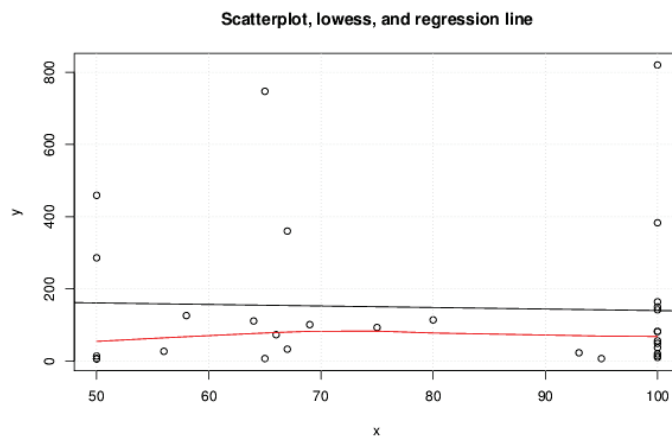


Macska

Összes beteg

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	182.194447303417	153.718284793627	1.18524902582683	0.245540932670746
slope	-0.423088205022643	1.87059714390133	-0.22617815193508	0.822649460800433

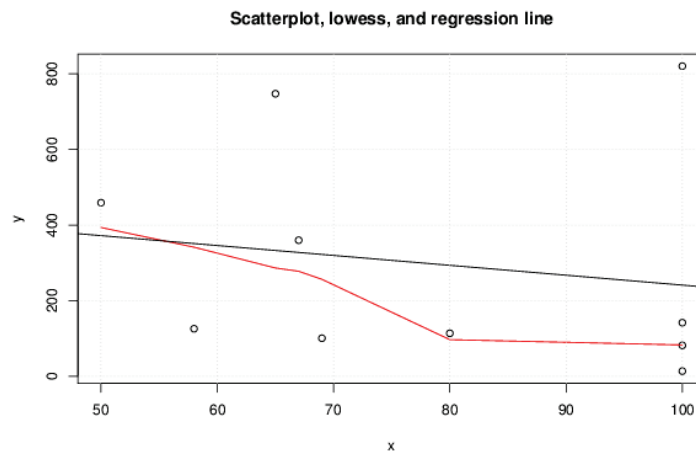
Multiple R-squared: 0.001761, Adjusted R-squared: -0.03266



„a” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	502.784048868623	415.874333324813	1.20898071503713	0.261186062201967
slope	-2.61449998566061	5.12921107053625	-0.50972750969035	0.624003141795652

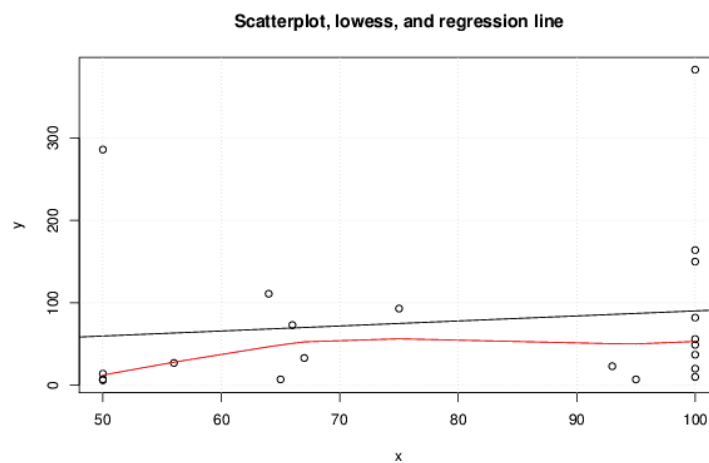
Multiple R-squared: 0.03146, Adjusted R-squared: -0.08961



„b” alstádium

Simple Linear Regression				
Statistics	Estimate	S.D.	T-STAT (H0: coeff=0)	P-value (two-sided)
constant term	29.2061993047509	86.9485244963119	0.335902184354948	0.740625610233953
slope	0.609559675550405	1.05146091028049	0.579726425957003	0.568910410905676

Multiple R-squared: 0.01738, Adjusted R-squared: -0.03434



Summary

How to reduce toxic side effects of doxorubicin: dose reduction or pre-treatment?

Doxorubicin is an effective medicine against various neoplastic disease, however, it has some toxic side effects, which can cause the death of the treated patient.

Doxorubicin has acute and chronic toxic side-effects. Acute side-effects can be hypersensitivity, extravasation injury, arrhythmia, colitis, allergic reaction, chronic side-effects are cardiotoxicity and nephrotoxicity

The therapeutic dose is ranging between 0.46-3.33 mg/kg, but the recommended dose is 1.5 mg/kg (30 mg/m² body surface area). The aim of the study is was to evaluate whether dose reduction or pre-treatment will increase lifetime.

During the research we examined 244 animals, dogs and cats, suffering from various neoplasias like lymphoma/leukemia, sarcoma, carcinoma. We used dose reduction in 31.96% of the animals, others got total dose. We used pre-treatment in 39.34% of the patients, and others doxorubicine for the first time. Those patients whose general state was optimized with pretreatment, the survival time was approximetly 268.33 days, others, who got doxorubicine for the first time, 146.78 days.

Dogs with lymphoma/leukemia we found that those patients with substage „a” and pre-treatment lived the longest, and those with substage „b” and which received doxorubicin for the first time lived the shortest. We used Pearson-correlation, and found that dose reduction is not significantly correlated with increase lifetime, but pre-treatment significantly correlated with longer survival time. We got the same result but with smaller number of case in connection with sarcoma and carcinoma.

Dose reduction didn't show significant change in survival time, but sometimes the reduction is necessary because of the toxic effects. Doxorubicin is highly recommended in satisfying general state but not recommended as first drug especially in critical state.

Irodalomjegyzék

- BANCO, B., GRIECO, V., SERVIDA, F., GIUDICE, C., 2010, Sudden Death in a Dog After Doxorubicin Chemotherapy, *Veterinary Pathology*, 48(5):1035-1037.
- CHANG, J., 2000, Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer, *Eur J Cancer*, 36(1):11-14.
- DIMARCO, A., GAETANIL, M., DORIGOTTI, L., SOLDATI, M., BELLINI, O., 1963, Experimental studies of the antineoplastic activity of a new antibiotic, *Tumori*, 49:203-217.
- FOOTE, M., 1998, The Importance of Planned Dose of Chemotherapy on Time: Do We Need to Change Our Clinical Practice?, *The Oncologist*, 3:365-368.
- GÁLFI P., CSIKÓ GY., JERZSELE Á., 2012, Állatorvosi gyógyszerteran III., Budapest: Robbie-Vet Kft.p.370-371,387.
- GREIN, A., SPALLA, C., DI MARCO, A., CANEVAZZI, G., 1963, Descrizione e classificazione di un attinomicete (*Streptomyces peucetius* sp. nova) produttore di una sostanza attiva antitumorale: La daunomicina, *G Microbiol*, 11:109–118.
- HANAI K., TAKABA K., MANABE S., NAKANO M., KOHDA A., MATSUO M., 1996, Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin, *J Toxicol Sci.*, 21(1):1-10.
- HENNESS, A. M., THEILEN, G. H., PARK, R. D., and BUHLES, W. C., 1977, Combination Therapy for Canine Osteosarcoma, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 170: 1076-1081.
- J.C.LORI, T.J STEIN, and D.H THAMM Doxorubicin and cyclophosphamide for the treatment of canine lymphoma: a randomized, placebo-controlled study. *Vet Comp Oncol.* 2010 September; 8(3): 188-195).
- LANGER, S.W., 2007, Dexrazoxane for anthracycline extravasation, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 7(8):1081-1088.
- LLOPIS-SALVIA, P., SARRIO-MONTES, G., GARCIA-LLOPIS, P. and BARGUES-RUIZ, A., 2010, Chemotherapy dose intensity reductions due to adverse drug reactions in an oncology outpatient setting, *J Oncol Pharm Pract.*, 16(4):256-261.
- MARC L. CITRON, DONALD A. BERRY, CONSTANCE CIRINCIONE, CLIFFORD HUDIS, ERIC P. WINER, WILLIAM J. GRADISHAR, NANCY E. DAVIDSON, SILVANA MARTINO, ROBERT LIVINGSTON, JAMES N. INGLE, EDITH A. PEREZ, JOHN CARPENTER, DAVID HURD, JAMES F. HOLLAND, BARBARA L. SMITH, CAROLYN I. SARTOR, ELEANOR H. LEUNG, JEFFREY ABRAMS, RICHARD L. SCHILSKY, HYMAN B. MUSS, and LARRY NORTON, 2003, Randomized Trial of Dose-

Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741, *J Clin Oncol*, 21:1431-1439.

- MARSH, J.C., 1979, Comparison of the sensitivities of human, canine, and murine hematopoietic precursor cells to adriamycin and N-trifluoroacetyl adriamycin-14-valerate, *Cancer Res.*, 39(2 Pt 1):360-364.
- MASSIMO, L., 1970, Toxic side effects of daunomycin in children, *Blut*, 20(1):44-56.
- MCNEILL C.J., SORENMO K.U., SHOFRER F.S., GIBEON L., DURHAM A.C., BARBER L.G., BAEZ J.L., OVERLEY B., 2009, Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma, *J Vet Intern Med*, 23(1):123-129.
- O'KEEFE, D.A., SISSON, D.D., GELBERG, H.B., SCHAEFFER, D.J., KRAWIEC, D.R., 1993, Systemic toxicity associated with doxorubicin administration in cats, *J Vet Intern Med*, 7(5):309-317.
- OWEN, L.N., BOSTOCK, D.E., LAVALLE, R.B., 1975, Studies on chemotherapy and immunotherapy in canine lymphosarcoma and osteosarcoma, *Bibl Haematol*, (43):522-523.
- REICZIGEL J., HARNOS A., SOLYMOSI N., 2007, Biostatiztika nem statisztikusoknak, Budapest: Pars Kft. p. 80, 203,207,242-243,323.
- ROTH, J., 1971, Findings on the effect of acute-toxic cytostatics, *Hippokrates*, 42(2):233-235.
- SANCHIS, J., CANAL, F., LUCAS, R., VICENT. M.J., 2010, Polymer–Drug Conjugates for Novel Molecular Targets, *Nanomedicine*, 5(6):915-935.
- SILVESTRINI, R., GAETANI, M., 1963, Action of daunamycin on the nuclein metabolism of ehrlich ascites tumor, *Tumori*, 49:389-397.
- SORENMO, K.U., BAEZ, J.L., CLIFFORD, C.A., MAULDIN, E., OVERLEY, B., SKORUPSKI, K., BACHMAN, R., SAMLUK, M., SHOFRER F., 2004, Efficacy and toxicity of a dose-intensified doxorubicin protocol in canine hemangiosarcoma, *J Vet Intern Med*, 18(2):209-213.
- WESSA, P., 2013, Free Statistics Software, Office for Research Development and Education, version 1.1.23-r7, URL : <http://www.wessa.net/>, Megtekintve: 2013.10.27.
- WITHROW, STEPHEN J., VAIL, D.M., PAGE, R.L., 2013, *Small Animal Clinical Oncology*, 3251 Riverport Lane, St. Louis, Missouri 63043, Elsevier Saunders.

Köszönetnyilvánítás

A TDK munkám elkészítése és a kutatások során, számos az onkológia területén dolgozó állatorvossal kerültem kapcsolatba, akik a munkámat segítették és hasznos tanácsokkal láttak el. Ezt a segítséget örömmel fogadtam, mert a célom nem csak az volt, hogy egy onkológiai témájú vizsgálatban vegyek részt, hanem az is, hogy tudásomat gyarapítsam, mert a diploma megszerzése után is szeretnék ezen a területen dolgozni.

Először is szeretném megköszönni a segítséget témavezetőmnek, Dr. Vajdovich Péter egyetemi docens és osztályvezető állatorvosnak, aki nélkül a dolgozat nem készülhetett volna el.

Továbbá szeretném megköszönni a segítséget Dr. Verena Nerschbach doktornőnek, aki a Hannoveri Kisállatklinika Onkológiai osztályának egyik vezetője. A mellette töltött két hét alatt részt vehettem a kemoterápiás szerek előkészítésében, illetve a kemoterápiás kezeléseken is.

Köszönet az adatok statisztikai elemzéséért Dr. Harnos Andreának.

Szeretném megköszönni Bajcsyné Fábián Ibolyának a Biomatematikai Tanszékről és László Zsófiának az ÁHOK Kft.-től az adatrögzítésben nyújtott segítségüket.

Köszönöm Dr. Szalay Barbarának a szakirodalmi adatok feldolgozásában nyújtott segítségét, kiegészítéseit és javításait.

Köszönöm a támogatást, bátorítást és a tanácsokat a szüleimnek, testvéremnek, barátaimnak és a barátomnak.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a segítséget és a lehetőséget az Állatorvosi Haematológiai és Onkológiai Központ minden munkatársának.