**Szakdolgozat**

Dr. Miskolczi Milán

2016

Állatorvostudományi Egyetem

Kórélettani és Onkológiai Tanszék

Daganat-ellenes gyógyszeres terápia lehetőségei a kisállat gyógyászatban

**Készítette:** Dr. Miskolczi Milán

**Témavezető:** Dr. Vajdovich Péter Ph.D

Állatorvostudományi Egyetem  
Kórélettani és Onkológiai Tanszék, Tanszékvezető egyetemi docens

Veszprém, 2016

Tartalomjegyzék

[1. Bevezetés 3](#_Toc470993709)

[2. Daganatos betegségek diagnosztikájának, terápiás lehetőségeinek rövid összefoglalása 4](#_Toc470993710)

[3. Kemoterápia alkalmazásának általános irányelvei 11](#_Toc470993711)

[3.1. Kemoterápia fogalma 11](#_Toc470993712)

[3.2. Kemoterápia történeti kezdetei 11](#_Toc470993713)

[3.3. Kezelési stratégia 12](#_Toc470993714)

[3.4. A kemoterápia lényege 14](#_Toc470993715)

[3.5. Sejt ciklus 15](#_Toc470993716)

[3.6. Citotoxikus gyógyszerek 18](#_Toc470993717)

[3.7. Farmakokinetika 19](#_Toc470993718)

[3.8. A kemoterápia eredményességét befolyásoló tényezők, gyógyszer rezisztencia 20](#_Toc470993719)

[3.9. Kombinációs kemoterápia 21](#_Toc470993720)

[4. Kemoterápiában használt gyógyszerek rövid ismertetése 22](#_Toc470993721)

[4.1. DNS-támadáspontú gyógyszerek 23](#_Toc470993722)

[4.2. Antimetabolitok 30](#_Toc470993723)

[4.3. Topoizomerázgátlók 33](#_Toc470993724)

[4.4. A mitotikus orsó gátlói 37](#_Toc470993725)

[4.5. Egyéb daganat-ellenes hatású gyógyszerek 39](#_Toc470993726)

[5. Kemoterápia kezelések kivitelezése az állatorvosi klinikai gyakorlatban 41](#_Toc470993727)

[5.1. Általános szempontok, protokoll és adag meghatározása 41](#_Toc470993728)

[5.2. Citotoxikus gyógyszerek előkészítése beadáshoz 43](#_Toc470993729)

[5.3. A citosztatikumok beadása a betegnek 47](#_Toc470993730)

[5.4. Kemoterápia során jelentkező mellékhatások kezelése és megelőzése 49](#_Toc470993731)

[5.5. A kemoterápia során keletkezett hulladék kezelése 54](#_Toc470993732)

[6. Kemoterápia, mint elsődlegesen választandó kezelés lymphoproliferativ daganatok kezelésében 55](#_Toc470993733)

[6.1. Kutyák lymphoma diagnosztikájának és terápiájának rövid összefoglalása 55](#_Toc470993734)

[6.2. Esetismertetés 1. 61](#_Toc470993735)

[6.3. Esetismetetés 2. 67](#_Toc470993736)

[6.4. Macska lymphoma diagnosztikájának és terápiájának rövid összefoglalása 70](#_Toc470993737)

[6.5. Esetismertetés 3. 72](#_Toc470993738)

[6.6. Összefoglalás 77](#_Toc470993739)

[6.7. Summary 78](#_Toc470993740)

[7. Köszönetnyilvánítás 79](#_Toc470993741)

[8. Irodalomjegyzék 80](#_Toc470993742)

# Bevezetés

Korunk civilizációs népbetegsége, egyben a fejlett országokban az egyik vezető halálok a daganatos megbetegedés. A WHO International Research on Cancer (IARC) nevű szervezetének jelentése alapján 2012-ben 14,1 millió emberben állapítottak meg új daganatos betegséget, és ebben az évben 8,2 millió ember halálát okozta rákos megbetegedés. Világviszonylatban a férfiaknál a tüdő, prosztata és vastagbél daganatos, a nőknél az emlő, vastagbél és méhnyak megbetegedései a leggyakoribbak.[[1]](#endnote-1) Ami hazánkat illeti, a daganatos betegség a második leggyakoribb halálok Magyarországon és sajnos hazánk nemzetközi összehasonlításban is igen rosszul szerepel, több rákhalálozási mutató kiugróan magas, amelyekben Magyarország jelenleg az EU-tagállamok között sok esetben a legrosszabb helyeken áll.[[2]](#endnote-2)

A modern életmóddal együtt járó daganatos betegségek számának óriási növekedése nem csak a humán egészségügy jelenkori legégetőbb problémája. A fertőző eredetű betegségek hatékonyabb gyógykezelésével, illetve megelőzésével a várható élettartam jelentősen meghosszabbodott, és a fejlett országokban, városias környezetben élő háziállataink, kedvtelésből tartott társállataink körében is a daganatos betegségek egyre nagyobb mértékű előfordulása tapasztalható az utóbbi évtizedekben. A gyakoriság növekedésével egy időben a tulajdonosok kedvenceikhez való viszonya is sokat változott, egyre szorosabb kötődés alakul ki irányukba, a gazdik nagy része ma már családtagként tekint kedvencére. Így egyre fokozódó igény alakult ki a daganatos beteg állatok élettartalmának meghosszabbítására, és lehetőleg ezzel együtt az életminőség megtartására, javításra. Az orvostudomány fejlődésével egyre több lehetséges gyógymódot fejlesztenek ki az onkológiai betegek kezelésére, ennek a területnek a kutatására komoly anyagi forrásokat biztosítanak a fejlett országokban. Az új kezelési módszerek idővel az állatorvoslásban is elterjednek, ezek magasabb költségeit gyakran az állattulajdonosok nagyobb anyagi ráfordítási készsége mellett a kisállatbiztosítások elterjedésével elérhető lényegesen nagyobb anyagi források is elősegítik.

A nyugati országokéhoz hasonló tendencia figyelhető meg Magyarországon is. Szakdolgozat munkám ötletét az adta, hogy állatorvosi munkám során az utóbbi években egyre többször találkoztam olyan esetekkel, mikor daganatos betegségben szenvedő állatnál a daganat jellege vagy előrehaladt stádiuma miatt a műtéti eltávolítás nem jöhetett szóba, mégis a tulajdonos szeretett volna még valamilyen kezeléssel javítani a kedvence állapotán. Ezeket az eseteket többnyire szakellátó helyre referáltuk, és az ott előírt protokoll alapján folytattuk a kezelést. Sok esetben látványos életminőség javulást, és az átlagos túlélési időnél egyértelműen hosszabb élettartamot sikerült biztosítani a kezeléssel. Szakdolgozat munkámmal szeretnénk erről egy összefoglalót összeállítani, elsősorban hozzám hasonló érdeklődő kollégáknak tájékoztatást adni az egyszerűbb, átlagosan felszerelt állatorvosi rendelőben is elvégezhető gyógyszeres terápiás kezelésekről.

# Daganatos betegségek diagnosztikájának, terápiás lehetőségeinek rövid összefoglalása

A daganatos betegség megfelelő kezeléséhez elengedhetetlenül fontos a precíz diagnózis felállítása. A kórisme felállításához vezető út első lépése a többi betegséghez hasonlóan itt is az alapos kórelőzmény felvételével kezdődik. Alapvető a beteg teljes körű fizikális vizsgálata, egészségügyi állapotának felmérése, konkurens betegségek felderítése. A fizikális vizsgálat része a daganat megtekintéses és tapintásos vizsgálata, a helyeződés, nagyság, tapintat, elmozdíthatóság, környezetével való kapcsolat, elhatároltság megállapítása, valamint a testtájéki nyirokcsomók vizsgálata. A diagnosztikai munka következő lépése az elváltozásból történő mintavétel. A legegyszerűbben kivitelezhető az elváltozásból vékonytű aspirációs technikával (FNA Fine Needle Aspiration) nyert sejtek citológiai vizsgálata. Pontosabb eredményt ad a képletből valamely biopsziás technika (incíziós, excíziós,”punch”, Tru Cut biopszia) útján nyert szövetminta hisztológiai vizsgálata.[[3]](#endnote-3)A szövettani eredmény része az ún. grading meghatározása, amely megmutatja a tumor differenciáltsági fokát, malignitását, áttétképző képességét és egyben prognosztikai faktor is. A rosszindulatú daganatok ún. „staging” azaz stádium meghatározása a klinikai munka további alapvető része. A stádium adja meg a daganatos folyamat szervezetben történt előrehaladottság mértékét, alapvető információkat ad a primer gócról és az áttétekről. A szolid tumorok stádiumba sorolásához WHO által kidolgozott TNM rendszert (TNM Classification of Malignant Tumours) egyes állatfajokra és tumor típusokra adaptálva alkalmazható. A leggyakoribb tumorok saját TNM besorolással rendelkeznek, diffúz kórfolyamatokra, mint a leukémia vagy lymphoma nem, vagy csak korlátozottan alkalmazható.[[4]](#endnote-4) A TNM rendszerben betű és szám kóddal írják le a stádiumot. A TNM betű kódok jelentése a következő:

* T- Tumor primer tumor méret, kiterjedés, környező szöveti invázió
* N- Node regionális nyirokcsomó áttét
* M- Metastasis, távoli metastasisok

Elsősorban a tumor és az áttétek vizualizációjához hagyományos diagnosztikai képalkotó eljárások vehetők igénybe, a legtöbb állatorvosi praxisban ma már sok helyen elérhető röntgen, ultrahang, illetve endoszkópos vizsgálati lehetőségek. A modern állatorvosi radiológiai diagnosztikában olyan tomográfiás képalkotó modalitások is rendelkezésre állnak, mint a számítógépes tomográfia –CT- vagy a mágneses rezonancia képalkotás –MRI-, továbbá a funkcionális képalkotó eljárások körébe tartozó szcintigráfia, vagy hibrid diagnosztikai készülékek: SPECT-CT, PET-CT, (PET-MRI). A képalkotó eljárások, elsősorban az ultrahang a mélyebben fekvő képletekből irányított mintavétellel is segítik a diagnosztikát. A labordiagnosztikai tesztek a beteg általános állapotának felmérésében, esetlegesen fennálló konkurens betegségek valamint paraneoplasztikus szindrómák felderítésében nyújthat segítséget.

A pontos, precíz diagnózis felállítása és stádiumba sorolása után kezdődhet meg a daganatos beteg egyénileg kialakított gyógykezelése. A terápia megkezdése előtt számos körülményt kell figyelembe venni, mint a beteg általános állapota, kora, vérmérséklete, társbetegségek előfordulása, a daganatos megbetegedés stádiuma, kiterjedése és állatorvosi szempontból különösen a megfelelő tulajdonosi hozzáállás és a tulajdonos anyagi lehetőségei. A tulajdonossal alaposan meg kell vitatni a betegség természetét, az egyes kezelési lehetőségek várható kimenetelét, a várható kórjóslatot és felmerülő költségeket, időt kell hagyni, hogy átgondolhassa az opciókat és az állatorvossal együttesen meghozhassa a felelős döntést.

Az onkológiai terápia három fő területe a sebészet, a radioterápia és a kemoterápia, valamint egyéb daganat-ellenes, citotoxikus gyógyszerek alkalmazása.

A sebészeti beavatkozások gyakran már az onkológiai diagnosztika során alkalmazásra kerülnek. A sebészi mintavétel a kezelési terv felállításához elengedhetetlen. Döntő fontosságú lépés a megfelelően időzített, kivitelezett biopsziás mintavétel, és a jól interpretált kórszövettani eredmény a daganatos beteg sikeres managementjében.[[5]](#endnote-5) [[6]](#endnote-6)

Az orvoslás történetében hosszú ideig a tumorok egyetlen kezelési lehetősége azok műtéti kimetszését és eltávolítását jelentette. A 19. században a modern sebészet korszakának beköszöntével a sebészi aszepszis (Semmelweis) és antiszespszis (Lister) szabályainak bevezetésével, valamint a narkózis felfedezésével addig el nem képzelhető bonyolult műtétek is elvégezhetővé váltak. A 19. század második és a 20. század első felének, híres sebészeinek (pl. Billroth - 1881, Halsted – 1890-es évek) nevéhez köthető a modern onkológiai sebészet megalapítása, alapelveinek lefektetése.**5 6 [[7]](#endnote-7)** Az orvostudomány fejlődésével megjelenő új eredmények kivétel nélkül megjelentek az onkológia fegyvertárában is. A műtéti beavatkozás az onkológiában, napjainkban is alapvető fontosságú, de különböző egyéb modern daganat-ellenes beavatkozásokkal kiegészülve az egyénre szabott ún. „multimodális” terápia részévé vált. Következésképpen napjainkban az onkológiai terápiát az egyes orvosi szakterületek művelőiből (onkológus sebész, patológus, radiológus, onkológus belgyógyász stb.) összeálló multidiszciplináris csapat ún. onkoteam végzi.**6**

A sebészi kimetszést a tumor tulajdonságait ismerve, megtervezetten kell végrehajtani. Amennyiben a műtéti beavatkozással elérhető a szervezet teljes daganat mentesítése, kuratív célú műtétről beszélhetünk. Műtéti eltávolítással még malignus tumoroknál is, korai stádiumban, alacsony metasztatikus potenciállal, amennyiben a betegség még nem vált szisztémássá teljes gyógyulás érhető el. A humán gyógyászatban a malignus tumorokban szenvedők 40% kizárólag sebészi terápia révén nyer gyógyulást. **[[8]](#endnote-8)** Ennek eléréséhez az onkológiai sebészet alapelveit kell betartani. A sebészi kimetszés radikalitásának, agresszivitásának fokozásával a cél, hogy a primer tumor épben történő eltávolításával a sebszélek már tumor mentesek legyenek (ez az ún. R0 resectio). Fontos, hogy a sebszélek határait a tér mindhárom irányában tartsuk. Amennyiben a kimetszés inkomplett, reziduális daganatszövet marad vissza, mikroszkopikus méret esetén R1 resectio, makroszkópos méret esetén R2 resectio a megnevezés. A resectios szélek tumor mentességének igazolása az eltávolított szövetdarab hisztopatológiai vizsgálatának a feladata. A kimetszés kiterjedésének mértékét az alábbiak alapján osztályozzuk:

* Intracapsularis ún. citoreduktív vagy debulking műtét: makroszkopikus reziduális daganat szövet marad vissza (R2 resectio), kizárólag palliatív célból végzendő a daganat tömeg lehető legnagyobb mértékű csökkentése, a beavatkozás célja a beteg életminőségének javítása, ill. az adjuváns radio- vagy a kemoterápia hatékonyságának növelése.
* Marginális kb. 1 cm-es ép széllel- egyes kisméretű benignus tumoroknál elfogadható, mikroszkopikus reziduális elváltozások visszamaradnak a tumor tokjában vagy a pseudocapsulában, az inkomplett resectio miatt gyakran a jóindulatú tumor is recidiválhat.
* Széles tumor és a kapszula ép szöveti széllel kimetszve, a kimetszés mélysége a daganat típusától függ: tumorok magas kiújulási lehetőséggel (magas grade fokozatú sarcoma, mastocytoma grade II-III szélességében horizontálisan 2-3 cm ép széllel, vertikálisan legalább 1 vagy 2 fascia réteg eltávolítása)
* Radikális: ha daganat lokálisan kiterjedt, infiltrálja a kiindulási szervet, azt a regionális nyirokrendszerével együtt egy blokkban kell eltávolítani anélkül, hogy a nyirok utak átvágásra kerülnének (en bloc resectio). Amennyiben sebésztechnikailag kivitelezhető a teljes daganatot akár az összekapaszkodó szervek csonkolásával, resectiojával egy blokkban kell eltávolítani. Radikális kimetszés esetén is valószínű a lokális recidíva, ezért különösen fontos az adjuváns posztoperatív terápia alkalmazása. Ilyen radikális beavatkozás a teljes tumoros kompartment eltávolítása pl. végtag amputációk, tumoros régió eltávolítása pl. mastectomia, szerv eltávolítás pl. nephrectomia vagy szervrészlet eltávolítása pl. máj vagy tüdő lobectomia.**5 6 8**

Amennyiben a sebészi kimetszés nem teljes, a beavatkozás gyakran nem jár több terápiás előnnyel, mint egy kiterjedt incíziós biopszia. A műtét közben kiemelkedően fontos a daganatsejtek szóródásának megakadályozása. Fontos a „no touch”elv alkalmazása nem szabad a tumort vongálni, nyomkodni, kerülni kell a berepedését, kinyílását, környezetétől izolálni kell. A hematogén szóródás elkerüléséhez a tumor manipulációja előtt az ellátó vénák és artériák lekötésével megakadályozható daganat embolusok szisztémás keringésbe kerülése. A beavatkozás végén alaposan át kell öblíteni a műtéti területet az esetlegesen levált daganat sejtek mechanikus eltávolításához. A tumorral történt érintkezés után a műszerkészlet és a kesztyű cseréjével tovább csökkenthető levált daganatsejtek műtéti sebbe történő beágyazódása. Az R0-resectio után kialakult lokális recidíva az intraoperatív daganat szóródás következménye, melynek esélye az alapelvek alkalmazásával minimálisra csökkenthető. Sebészi kimetszés agresszivitásának meghatározásnál nem szabad a sebzárástól való félelemnek befolyásolnia. Jobb részlegesen zárni vagy teljesen nyitottan hagyni a sebet daganatmentesen, mint zárni visszamaradó daganattal. Számos innovatív rekonstruktív plasztikai sebészeti technika alkalmazható a műtéti seb primer zárására.**5 6 8**

A daganatos betegség okozta tüneteket enyhítő, elsősorban a beteg életminőségének javítását célzó, de az élethosszát nem szükségszerűen növelő műtéteket palliatív beavatkozásoknak nevezzük. Minden esetben fontos a műtéttel járó remélt előnyök, és a végrehajtásával járó kockázat alapos mérlegelése. Például a rupturált lép heamangiosarcoma esetében végzett splenectomia ugyan csekély hatással van a hosszú távú túlélésre, de a vérzés azonnali megszüntetésével életmentő procedúra.**5** Szintén palliatív célból elvégzett, nem közvetlenül a daganat eltávolítását célzó, különböző terápiás kezelések elősegítésére szolgáló sebészi beavatkozások is ide tartoznak, pl. enterális tápszonda, tartós véna katéter vagy esetleg mellkas drén beültetése.**5** A tumor tömeg minél nagyobb mértékű eltávolítását célzó ún. citoreduktív (vagy „debulking”) műtétek szintén palliatív beavatkozások közé tartoznak, melynek indikációja a más terápiás modalitások hatékonyságának fokozása. Ide tartozik például osteosarcoma miatt végrehajtott végtag amputáció, mely lényegében egy extrém mértékű citoreduktív műtét, melyet szükségszerűen adjuváns terápia kell, hogy kövessen.**5 6 8**A rosszindulatú daganatok komplex terápiájában, napjainkban is a sebészi onkológia kap kiemelkedő szerepet, de az eredmények javítása érdekében multimodalis terápia részeként kombinálható más daganatellenes kezelésekkel, úgymint radioterápia, kemoterápia, vagy egyéb adjuváns terápia.

A daganatos betegségek sugárkezelése, radioterápiája során a gyakorlatban széleskörűen alkalmazott nagy energiájú ionizáló elektron, vagy foton sugárzással energiaátadás révén a tumor nagyságának, kiterjedésének csökkentése és a daganat sejtek eliminálása a cél. A daganatok sejtjeiben a makromolekulák kémiai hatásokkal szemben érzékenyebbek, általában sugárérzékenyebbek, mint a normális szövetek. A sugárzás következtében indirekt módon szabad oxigén gyökök keletkeznek, mely komplex biofizikai hatásmechanizmusokon keresztül a makromolekulák károsodást okozzák, sérül a DNS, a sejtanyagcsere, ami végül programozott sejthalálhoz, apoptozishoz vezet.

Sugárkezelés végezhető tumor környezetébe jutatott radioaktív izotóppal vagy részecskegyorsítóval előállított ionizáló sugárnyalábbal. A brachyterápia vagy közelbesugárzás során alacsony dózisú radioaktív sugárforrást juttatnak a tumorba interstitialisan, vagy a tumoros üreges szervbe intracavitalisan.[[9]](#endnote-9)**[[10]](#endnote-10)** A teleterápia vagy távolbesugárzás a leggyakrabban használt sugárkezelési módszer az állatorvosi gyakorlatban**.9** A külső, testtől bizonyos távolságra elhelyezett lineáris (vagy cirkuláris) részecskegyorsító sugárforrásból nagy energiájú részecskékkel történik a tumort magába foglaló céltérfogat szelektív besugárzása a környező szövetek dózisterhelésének csökkentése mellett. Az újabb technikai megoldások, mint a 3D konformális (3DCRT), intenzitás modulált (IMRT), vagy CT vagy MRI képvezérelt (IGRT) besugárzási eljárások újabb további távlatokat nyitottak.**10** A humán medicinában fontos szerepet játszik az agyi elváltozások sugárkezelésénél alkalmazott, kis céltérfogatú, egymást keresztező mezőkkel, nagy gócdózissal történő besugárzás, az intracranialis sztereotaxiás pontbesugárzás. Megemlítendő, hogy a nukleáris medicina terápiás módszerei is célzott sugárkezelésnek tekinthetőek, melyek során a radioaktív sugárzó izotóppal jelölt vegyületeket, radiofarmakonokat beadva a kóros szövetekben feldúsulva érnek el szelektív sugárterápiás hatást pl. pajzsmirigy betegségek (hyperplasia, adonocarcinma) I 131 radiojód kezelése.

Az állatorvosi gyakorlatban radioterápiát sikerrel az alábbi esetekben alkalmaznak: **9**

* Szájüregi tumorok: ameloblastoma, pikkelysejtes carcinoma (SCC), fibrosarcoma, melanoma
* Orrüregi carcinomák és sarcomák: adenocarcinoma, pikkelyhámsejtes carcinoma (SCC), chondrosarcoma, nasalis lymphoma (fe)
* Osteosarcoma: végtagokon és az axiális csontvázon
* Lágy szöveti sarcomák: hemangiopericytoma fibrosarcoma, myxosarcoma, PNST, macska vakcina asszociált fibrosarcoma, mastocytoma, lymphosarcoma
* Agydaganatok, hypophysis macroadenoma, adenocarcinoma

Magyarországon, állatorvosi vonalon a sugárkezelés nem elérhető. Hozzánk legközelebb Bécsben, a Bécsi Állatorvostudományi Egyetemen a Radioonkológiai és Nukleáris Medicina tanszéken végeznek állatorvosi radioterápiát (1-2. ábra).

<https://www.vetmeduni.ac.at/de/radioonkologie-und-nuklearmedizin/>,

A kemo - és radioterápia hatékonyságának fokozására szolgának a tumort lokálisan roncsoló, a hőhatáson alapuló thermoablatios technikák, úgymint hyperthermia, cryoablatio. A magas hő hatására a szövetekben kialakuló anaerob anyagcsere miatt a pH lecsökken, ennek következtében a daganatsejtek sejtmembrán permeabilitása fokozódik. Ezáltal a tumor sejtek érzékenyebbé válnak, a besugárzás- és a citotoxikus szerek hatása fokozódik. A lokális hőhatáson alapulnak az intervenciós radiológia területéhez tartozó minimál vagy nem invazív eljárások, mint a percutan radiofrekvenciás ablatio, vagy a nagyon ígéretesnek tűnő fókuszált ultrahang kezelés is.**5 [[11]](#endnote-11))**

Megemlítendő a fotodinámiás kezelés is, melynek során prekurzor anyagot (5-aminolevulénsav, ALA) juttatnak a szervezetbe, amely a sejtekben fotoszenzitizáló protoporphyrin IX-é alakul át. Ez az anyag elsősorban a tumoros sejtekben akkumulálódik. A kezelendő területet megfelelő hullámhosszúságú lézer fénnyel megvilágítva, a fényérzékenyítő molekula aktiválódik, reaktív oxigén gyökök keletkeznek elpusztítva a sejtet. Számos újonnan végzett technológiai fejlesztéssel a fotodinámiás terápia a konvencionális daganat ellenes kezelések közé kerülhet. **11**



1. ábra: Kutya besugárzása lineáris gyorsítóban, Bécsi Állatorvostudományi Egyetem

2. ábra: Radioterápiás egység irányítóterme, Bécsi Állatorvostudományi Egyetem

# Kemoterápia alkalmazásának általános irányelvei

## Kemoterápia fogalma

A szisztémás daganat ellenes kezelések területén elért rohamos fejlődésnek köszönhetően az utóbbi évtizedekben a műtéti ellátás és radioterápia mellett a gyógyszeres kezelés a komplex multimoduláris onkoterápia egyik alapvető fontosságú részterületévé vált. A mai szóhasználatban a kemoterápia kifejezést olyan gyógykezelésekre használjuk, ahol tumorsejt ellenes hatású gyógyszerek alkalmazásával a rosszindulatú rákos sejtek elpusztítása a cél. A gyógyszertan meghatározása szerint a kemoterápia az a gyógyító eljárás, amelynek célja a betegséget okozó fertőző kórokozók, vagy sejtek, csoportok elpusztítása kemoterapeutikumokkal, kémiai úton előállított vegyületek szervezetbe juttatásával. A farmakológiában használt antimikrobás kemoterápia kifejezés alatt a különböző mikroorganizmusok, baktériumok, vírusok és gombák ellen alkalmazott gyógyszeres kezelést értjük.[[12]](#endnote-12) Az antimikrobás terápia során alkalmazott gyógyszerek hatásának alapja a szelektív toxicitás, azaz az alkalmazott gyógyszerek farmakodinámiás sajátossága, hogy a szer toxikus a mikroorganizmusra és nem, vagy alig ártalmas a gazdaszervezetre. Ezt az antibakteriális hatású szerek például olyan módon érik el, hogy a kórokozó olyan sejt struktúrájára hatnak, ami gazdasejtekben nincs (pl. a merev sejtfal) vagy az anyagcseréjében lévő különbséget használja ki, és szelektíven gátolja azt (nukleinsav vagy fehérjeszintézis gátlása stb.). **12**

## Kemoterápia történeti kezdetei

Az orvoslás történetében az első antibakteriális kemoterápiás szer a szifilisz gyógyítására 1909-ben Paul Ehrlich által felfedezett arzén tartalmú vegyület, a Salvarsan (arzfenamin) volt. Az 1930-as évek felfedezései jelentettek igazi áttörést a bakteriális fertőzések kezelésében. Tudománytörténeti mérföldkőnek tekinthető az [Alexander Fleming](https://hu.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming) nevéhez köthető penicillin felfedezése (1929), illetve [Gerhard Domagk](https://hu.wikipedia.org/wiki/Gerhard_Domagk) által elsőként szintetizált [szulfonamidok](https://hu.wikipedia.org/w/index.php?title=Szulfonamid&action=edit&redlink=1) (1932) **12.** Az 1940-es évektől kezdődően egymást követték az új antibiotikum csoportok felfedezései. A rák ellenes kemoterápia történetének kezdete az első világháborúig vezethető vissza. A németek által kifejlesztett gáztámadásokhoz használt mustárgáz különösen pusztító fegyvernek bizonyult. Bár a mustárgáz hadászati célú felhasználását az 1925-ös genfi jegyzőkönyv betiltotta, a második világháború során a vegyi hadviselés ismét előtérbe került. 1943-ban egy német légitámadás során az olaszországi Bariban állomásozó amerikai hadihajót, az SS John Harvey-t találat érte, és ezt követően mustárgázt tartalmazó titkos szállítmánya felrobbant. A közel ezer mustárgázzal érintkezett áldozat közül 83 meghalt. Az áldozatokon végzett vizsgálatok megállapították, hogy a mustárgáz citotoxikus hatása miatt kialakult csontvelő aplasia következtében lymphoid depletio és neutropenia jelentkezett. A gyorsan osztódó szomatikus sejtek gátlásán alapuló hatása adta az ötletet a mustárgázból előállított mustárnitrogének rákos sejtek elleni felhasználására. Ezen információkat felhasználva a Yale egyetemen Alfred Gilman és Louis S. Goodman a mustárnitrogén vegyületek lymphoma elleni kezelésének lehetőségeiről folytattak kutatásokat. Az állat modellként használt tumoros egereken végzett sikeres kísérletek után egy non-Hodgkin lymphomás beteget kezeltek. A páciensen a tumor méretének drámai csökkenését észlelték a kezelést követően. Bár a hatás csak néhány hétig tartott, ez volt az első eset, amikor felismerték, hogy rákos megbetegedés gyógyszerekkel kezelhető. A megjelent első eredményeket követően világszerte elindult a kemoterápiás szerek kutatása. A következő fontos eredmény [Sidney Farber](https://hu.wikipedia.org/w/index.php?title=Sidney_Farber&action=edit&redlink=1) nevéhez fűződik. A [Harvard Egyetem](https://hu.wikipedia.org/wiki/Harvard_Egyetem) [patológusa](https://hu.wikipedia.org/wiki/Patol%C3%B3gia) felismerte a folsav hatását [akut limfoblasztos leukémiában](https://hu.wikipedia.org/w/index.php?title=Akut_limfoblasztos_leuk%C3%A9mia&action=edit&redlink=1) (ALL) szenvedő gyerekeknél. A folsav elengedhetetlenül fontos szerepet játszik a DNS anyagcseréjében A felismerés, hogy a folsav antagonista aminopterin hatására jelentős javulás következett be a kezelt betegeknél vezetett az első antimetabolit kemoterápiás szer, a metotrexát kifejlesztéséhez. későbbiekben bizonyos szolid tumoroknál, mint pl. a choriocarcinoma, teljes remissziót értek el alkalmazásával. Az 1955-ben az amerikai National Cancer Institutue (NCI) által elindított program keretein belül folyt tovább a kemoterápiás szerek fejlesztése és kutatása. [[13]](#endnote-13)[[14]](#endnote-14)

## Kezelési stratégia

A daganatos betegen alkalmazott kemoterápia a célja lehet az onkológiai sebészethez hasonlóan az összes daganat sejt elpusztítása, a szervezet tumor mentessé tétele, ilyenkor beszélhetünk gyógyító (kuratív) szándékú kezelésekről.[[15]](#endnote-15) Kemoterápia alkalmazható önálló kezelési módként, elsősorban diffúz szisztémás haemopoeticus eredetű (myelo-, lymphoproliferativ) daganatok kezelésében. Rosszindulatú szolid tumoros megbetegedések esetén a multimodális komplex terápia részeként az elsődleges műtéti, és radioterápiás kezelésekkel kombinálva az eredményesség növelése érdekében használható. Ebben az estben alkalmazható a neoadjuváns kezelés, a műtétet megelőzően adott kemoterápiás kezelés, melynek célja: a daganat tömegének csökkentése, potenciálisan operábilissá, eltávolíthatóvá tétele. Az adjuváns kezelést potenciálisan kuratív daganat eltávolító műtét után alkalmazzák, célja a távoli áttét kialakulásának megakadályozása, a műtét után visszamaradó mikrometasztázisok elpusztítása, olyan esetekben adandó, ahol a relapszus esélye magas. Amennyiben a tumoros betegség előrehaladott az alkalmazott kemoterápia célja a daganat progressziójának lassítása, a beteg élethosszának növelése, a tünetek csökkentése ezáltal az életminőség javítása. Ilyenkor palliatív kemoterápiás kezelésről beszélhetünk. Indukciós kezelésnek nevezzük az elsőként adott első vonalbeli kombinált kemoterápiás kezelést. A fenntartó kezelések során alacsony dózisokat alkalmaznak a remissziós idő meghosszabbítására. Konszolidációs vagy reindukciós terápia korábban sikeresen alkalmazott kezelés újraindítása relapszus esetén, azonos gyógyszerekkel, melyekkel előzőleg a remissziót elérték. Amennyiben a kemoterápiás szert nem szisztémásan adagolják, hanem a daganat által érintett területen alkalmazzák lokoregionális kezelésről beszélünk. Szisztémás mellékhatások csökkentése mellett, a helyi kezeléssel az adott szervben nagyobb gyógyszer koncentrációt lehet alkalmazni.**15**

A kemoterápiás eljárások elvi alapja a beteg szervezetébe juttatott sejtproliferációt gátló gyógyszerrel a gyorsan osztódó daganat sejtek elpusztítása. A kifejlett egyedben a szomatikus sejtek száma gyakorlatilag állandónak tekinthető. Fiziológiás körülmények között a szervezet számos mechanizmussal pontosan szabályozza a sejtszám állandóságát, a képződő és elpusztuló sejtek egyensúlyát a mindenkori szükségletnek megfelelően. A tumoros sejt egyik fő biológiai jellemzője, hogy függetlenné válik a növekedést gátló szignáloktól, a daganatsejt működése többnyire önfenntartó, autokrin.[[16]](#endnote-16) Az apoptosis, a programozott sejthalál mechanizmusa sérül, a daganatban megbomlik a keletkező illetve a pusztuló sejtek aránya közötti kényes egyensúly. A malignus tumorsejtekre feltétlenül jellemző korlátlan osztódási képesség a daganat sejt populációjának kis hányadát kitevő tumor őssejtek élettartama korlátlan, ezeknek az ún. immortális sejtek vagy sejtvonalak állandó osztódásának következménye a tumor növekedése. Elsősorban ezek az őssejtek fokozottan ellenállóak a külső és belső környezeti gátló tényezőkkel szemben, a terápiát túlélt gyógyszer-rezisztens tumor sejtek a klón - szelekció révén dominánssá válnak. A tumor sejtek által termelt növekedési faktorok a szöveti környezetben új vérerek képződését (*angiogenezis*t) indukálják, a folyamat a daganat gyorsan növekvő oxigén és tápanyag igényét igyekszik biztosítani. A malignus tumorok mindegyik típusára jellemző lényeges daganat típusonként különböző fokú biológiai tulajdonság a környező szövetekbe történő invazív növekedés és távoli áttétek képzése. A multipotenciális, metasztatikus tumor sejtek áttörik a bazális membránt áttörve lymphohaematogen úton, elvándorolnak és távoli szövetekbe eljutva áttét gócot képeznek. A tumor által termelt különféle biológiailag aktív anyagok (citokinek, prosztaglandinok, hormonok stb.) a gazdaszervezetet károsítva immunszuppressziót, anaemiát, cachexiát és változatos paraneoplasztikus szindrómákat okoznak.**16**

## A kemoterápia lényege

A daganatelleni gyógyszeres terápia lényege citotoxikus hatású gyógyszerekkel történő kezeléssel a gyorsan osztódó daganatos sejtek elpusztítása. A *citotoxikus szerek* a sejtproliferáció mechanizmusára közvetlenül ható vegyületek a sejtproliferációt fenntartó molekuláris tényezők károsításán keresztül érik el a hatást. A citotoxikus gyógyszerek a génállományt, a nukleotidok szintézisét és a DNS-replikációban fontos szerepet játszó mitotikus orsót és a topoizomerázt károsítják. Amennyiben ép a mechanizmus a DNS károsítása a tumorsejteknél is apoptózishoz, programozott sejthalálhoz a sejt pusztulásához vezet. **14 [[17]](#endnote-17)**

A sejtproliferáció mechanizmusára ható citotoxikus gyógyszerekesetében korlátozott a szelektív toxicitás, a normál szövetek megújuló, gyorsan osztódó egészséges sejtjei is gyakran károsodnak, továbbá az egyes citotoxikumokra jellemző toxikus mellékhatások alakulhatnak ki (cardiotoxicitás, nephrotoxicitás). Terápiás adagolás mellett is megfigyelhető szervezetben gyorsan osztódó sejtpopulációkat érintő toxikus mellékhatások, leggyakrabban csontvelő szuppresszió illetve emésztő szervi károsodás jelentkezik. A citotoxikus gyógyszerek fontos jellemzője a terápiás index, az egészséges, valamint tumorsejteket azonos mértékben elpusztító koncentrációk különbsége. Meghatározható az 50%-ban toxikus koncentráció és 50%-ban tumor növekedést gátló terápiás koncentráció hányadosaként.**17** A citotoxikus szerek klinikai alkalmazásának alapfeltétele az adott hatóanyag terápiás indexének ismerete. A toxikus mellékhatások csökkentése érdekében a gyógyszer kutatások irányvonala a szelektívebb hatású szerek kifejlesztése felé terelődött

Hatásuk alapján a daganatterápiás szerek két fő csoportba sorolhatók: a citotoxikus szerek el is pusztítják a tumor sejteket, míg a citosztatikus szerek csak megakadályozzák a további, sejtproliferációt, lassítják a tumor progressziót, a sejt közvetlenül elpusztítása nélkül. A malignitást fenntartó sejtproliferáció szabályozási zavarait okozó molekuláris mechanizmusok feltérképezése új támadás pontú, célzott hatású gyógyszerek bevezetését eredményezte. Ezen gyógyszerek célzottanún. molekuláris targetekre hatnak, molekuláris támadáspontjuk a szabályozási zavarokért felelős molekulák, egészséges sejtekre kevésbé károsak, mint a tumor sejtekre, szelektív toxicitásuk jelentősebb, mellékhatásai enyhébbek, terápiás indexük nagy, folyamatos kezelésre is alkalmasak.**15 16 17**

Fontos megjegyezni, hogy gyakran a citotoxikus kemoterápiás szerekre összefoglalóan citosztatikumokként hivatkoznak. A citotoxikus és a citosztatikus csoportba tartozó gyógyszereknél a különböző farmakológiai tulajdonságaik miatt eltérő kezelési irányelveket kell alkalmazni. A citotoxikus kemoterápiás gyógyszereket a maximálisan tűrt adagban (maximum tolerated dose- MTD) ajánlatos adagolni. Az MTD egy zárt populációs csoportban empirikusan meghatározott érték, ami azt a legmagasabb dózist jelenti, ami elfogadhatatlan vagy irreverzibilis mellékhatások nélkül adagolható.**14** Mivel alacsony terápiás indexük miatt gyakran alakulnak ki toxikus mellékhatások a kezeléseket intermittálva, meghatározott ciklusban több alkalommal ismételve adják a kezelések közt időt adva a károsodott szöveteknek a regenerálódásra. A kezelések elkerülhetetlen része toxikus mellékhatások kontrollja és kezelése. A citosztatikus, a tumorsejteket szelektíven célzó, specifikus molekuláris támadáspontú gyógyszerekkel történő kezeléskor a gyógyszert maximálisan hatékony adagban és folyamatosan kell adagolni.**15 17** A rosszindulatú daganatos betegségek krónikus jellege indokolja a betegek folyamatos nyomon követését és ismétlődő gyógyszeres kezelések adagolását.

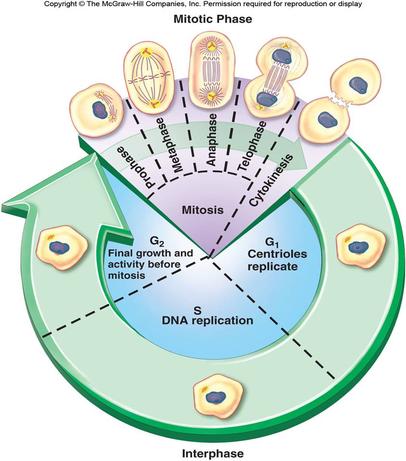
Az onkofarmakológiában a citotoxikus gyógyszerek hatóanyagai többféle szempont alapján is csoportosíthatóak. Igen változatos eredetű illetve kémiai szerkezetű hatóanyagcsoportokat különböztethetőek meg. A klinikai alkalmazásuk során elsősorban a molekuláris támadási pontjuk szerinti osztályozás fontos. A különböző hatásmechanizmusuk révén a citotoxikus hatóanyagok a sejtciklus különböző szakaszaiban lévő sejtekre hatnak.**15 16 17** Az eukarióta sejtben a sejtciklus a sejtosztódás végétől a következő osztódás befejeződéséig tartó szakasz, amely két fő szakasza osztható: a **sejtosztódás** (**M-fázis; mitózis**) és az **interfázis.[[18]](#endnote-18)**. A szabályozott sejtciklus biztosítja minden sejtnek az önreprodukció képességét melynek eredményeképpen két azonos genetikai információval rendelkező utódsejt keletkezik. A sejt ciklus mindig azonos sorrendben lejátszódó szigorúan szabályozott komplex folyamatok láncolatából áll.

## Sejt ciklus

*A G0 fázisban* (gap0) a sejtek nyugalmi fázisa, melyben a sejtek elhagyták a sejt ciklust és nem osztódnak tovább és nem is készülnek további osztódásra. A kifejlett szervezet legtöbb sejtje kilép a sejt ciklusból, a hosszú G1-fázisból tartósan vagy végleg a nyugalmi G0 fázisbakerülnek. **18** Egyes sejttípusok, mint az idegsejt vagy a szívizom sejt a teljes differenciálódást követően véglegesen ebbe a nyugalmi fázisba kerülnek, de a gazda szervezet teljes életén keresztül ellátják speciális funkcióikat. Számos más típusú sejtek, mint a máj sejtjei károsodást követő regeneráció során újra képessé válnak osztódni G0 fázisból visszalépnek a G1 fázisba. Bizonyos epitheliális sejttípusok, differenciálatlan ún. törzs sejtek viszont nem is lépnek be a G0 fázisba, folyamatosan osztódással biztosítják a sejt utánpótlást. Az egészséges sejtek a nyugalmi G0 fázisbólexogén sejt specifikus növekedést szabályozó faktorok, mitogén szignálok hatására lépnek a sejtciklusba.[[19]](#endnote-19) A szignál molekulák sejt felszíni receptorokhoz történő kötődése után a sejtben az ún. korai gének aktiválódnak. A sejt az sejt ciklus első fázisában az interfázis (intermitózis) alatt felkészül az osztódásra, mitosishoz szükséges tápanyagot vesz fel, metabolikusan aktiválódik, tömegében folyamatosan növekszik. Az interfázis három további fázis szakaszból áll: G1, S és G2 amit a M (mitosis) fázis követ, végül a sejtmag és a citoplazma osztódásával (karyokinesis ill. cytokinesis) fejeződik be.(.3. ábra) Jellemzően a sejt ciklus időtartamának 90%-át teszi ki az interfázis, melynek hosszát elsősorban a G1 fázis határozza meg. .Az első fázis az interfázison belül az előző M-fázistól a DNS szintézis kezdetéig tart G1 fázis (gap - a mitózis és a replikáció közötti „rés”) vagy növekedési fázis (Growth Phase). A szakasz időtartama a sejttípustól függően változó, gyorsan osztódó sejtek G1-fázisa rövid embrionális sejteknél hiányozhat is. Ebben a szakaszban a sejt fokozza aktivitását, méretben növekedik és a sejt organellumok (mitokondrium, riboszóma) száma is nő, fokozza a fehérje és RNS szintézist, a késői G1 fázisban enzimek termelésével felkészül a DNS szintéziséhez. A következő S (szintézis) fázisbana sejt DNS tartalma megkettőződik. A fázis végén a sejt valamennyi kromoszómának már kópiáját, testvérkromatidáját tartalmazza. A DNS szintézis időtartama rövid ugyanis a bázis párok érzékenyek külső faktorok pl. mutagénekkel szemben. A DNS szintézis befejeződésével, a G2 fázisbana sejt növekedésével az RNS és a fehérjeszintézis fokozásával a sejt felkészül az, M (mitosis) fázisra, megkezdődik a mitotikus orsó kialakulása. A sejt DNS-tartalma a szakasz végére tetraploid (4n*),* minden kromoszómája kettő kromatidából áll.

A viszonylag rövid M (mitózis): fázisában zajlik a sejtmag osztódás (karyiokinesis) A fázis komplex és szigorúan szabályozott A mitózis folyamatos és dinamikus folyamata 5 jól elkülöníthető egymást követő fázisból áll. A profázisban a kromatin állomány összetett kromoszómákká kondenzálódik, melyek a centromeren keresztül kapcsolódó testvérkromatidából állnak. A sejt mikrotubulus hálózatából kialakuló centroszómák vagy sejtközpontok a sejt ellentétes pólusára vándorolnak, a mitotikus orsót kialakítva. A prometafázis során a sejtmagmembrán felbomlik és a mikrotubulusok elérik a kromoszómákat. Itt található M ellenőrzési pont ellenőrzi a poláris mikrotubulusokból álló mitotikus orsót. Ha nincs hiba a korai és késői anafázisban a kromatida párokból szétválnak és kromoszómapárokká rendeződnek. A telofázis: mitózis utóhatásait tünteti el. Kromoszómák dekondenzációjával újra létrejön az egybefüggő kromatin állomány, amit az újra összeálló sejtmaghártya körülvesz. A poláris mikrotubulusok tovább hosszabbodva növelve megnyújtják a sejt átmérőjét. A sejtmag osztódást (karyokinesis) követő folyamat a citokinézis a citoplazma befűződésével a két utód sejt fizikailag kettéválik. A sejtosztódás befejeztével két genetikailag tökéletesen egyforma utódsejt keletkezik.**18 19**

3. ábra: A sejtciklus



<https://www.tes.com/lessons/qB8d3mZcRSq3BA/cell-cycle-johnston>

A sejt ciklus a celluláris eseményeit molekuláris mechanizmusokon alapuló szabályozásába három ellenőrző pont ún. checkpoint kontroll van beiktatva. A sejtciklusban a ciklin a ciklin-dependens-kináz (Cdk) enzimcsalád tagjaival komplexet alkotva a szubsztrát fehérjék foszforilálásával töltenek be szabályozó funkciót.**19** Az első ellenőrző pont a sejtciklus G1 fázisból S- fázisba történő átlépést szabályozza, a második ellenőrzési pont a mitózisba történő belépést előtt a G2/M fázishatáránál működik, az utolsó harmadik ellenőrzési pont a metafázis-anafázis átmeneti szakaszban található, ami a mitotikus orsóval történő testvérkromatidák szétválasztását kontrollálja. Az ellenőrző pontok funkciója a ciklus bonyolult részfolyamatainak tökéletes végbemenetelének ellenőrzése, ennek hiányában a sejt nem léphet a következő fázisba, a sejtosztódás folyamat leáll, a sejt kilép a ciklusból. Orvosi szempontból a sejtciklus szabályzásának megértése kulcsfontosságú, mivel a klinikopatológiai kutatások a daganatok legjellemzőbb tulajdonságának reguláció zavara miatt kialakuló kóros sejtproliferációt jelölték meg.**16**

## Citotoxikus gyógyszerek

A farmakológiai kutatások fő irányvonal olyan vegyületek felismerése volt, amelyek szelektíven gátolják a tumor proliferációját. A kutatási irányzat elméleti háttere az a feltételezés volt, hogy a tumorosan transzformálódott sejtek proliferációjának molekuláris mechanizmusai számos ponton eltérést mutatnak az egészséges sejtekhez képest. Széles körű sejtbiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a daganatos sejtekben a sejtosztódás azonos mechanizmusok működésével történik.**16** A kemoterápia során alkalmazott citotoxikus gyógyszerek mind az egészséges és a tumoros sejtek proliferációját hasonló mechanizmus szerint gátolják. A sejteket általában csak akkor képesek elpusztítani a citotoxikus szerek, ha azok belépnek a sejtciklusba.**15**

Az oncogenesis és tumor progressziót, folyamatát számos onkogén mutációja indítja el. Kézenfekvő a tumorosan átalakult sejtek génállományának kémiai vegyületekkel történő célzott károsítása.**16** A DNS molekula, mint a génállományt hordozó makromolekula a citotoxikus vegyületek használatának kezdeteitől a daganat elleni gyógyszeres terápia fő támadáspontja. A DNS támadáspontú gyógyszerek nem fázis specifikus szerek a sejtciklus minden fázisában hatnak, különböző fázisában lévő sejtpopulációkat pusztítják. el. Ilyen DNS támadáspontú vegyületek például az alkiláló szerek.**15** Az alkiláló szerek irreverzibilis kovalens kötést hoznak létra a sejt makromolekulái szerkezetében, melyek közül a legfontosabb a DNS. A szálak között vagy szálon belül kialakuló keresztkötések, lánctörések alakulnak ki, a DNS állomány károsodása gátolja a sejtproliferációt, programozott sejthalált, apoptózist indukál. A DNS a támadási pontja a daganat-ellenes antibiotikumoknak is, melyek hatása nem kovalens kötés kialakításával történik. Az ún. fázis specifikus szerek a sejtciklusnak csak egy bizonyos fázisában hatnak.**15** A fázis specifikus szerek az antimetabolitok, melyek a normális sejtanyagcserében fontos szerepet játszó metabolitok szerkezetileg analóg molekulái. Az antimetabolitok a nukleotidok bioszintézisét gátolják, beépülnek a DNS és RNS láncokba, vagy a szerkezetében nagyon hasonló antimetabolitokból képződő aktivált metabolitok a sejtanyagcsere fontos enzimeihez kötődve gátolják működésüket. Az antimetabolitok sejtproliferáció gátló hatása a sejt ciklus G1/S fázis átmenetnél érvényesül, a gyógyszerek akadályozzák a sejtek belépését az S fázisba. A sejtciklus G2 fázisból M- fázisba történő továbbhaladás gátlásával hatnak a topoizomerázgátlók. A topoizomeráz II- enzim aktivitása összhangban van a sejt proliferációs állapotával, funkciójuk a génállomány DNS szálak replikációját megelőző átrendezéskor a szálak szétcsavarása és polinukleotid-szakaszait kihasítása és újraegyesítése. Az enzim gátlásával hasítási termékeik felhalmozódnak ezzel károsítva a DNS szerkezetét. Az M (mitózis): fázisában hatnak a mitotikus orsó kialakulását gátló citotoxikus gyógyszerek. A dimer szerkezetű tubulinből felépülő mikrotubuláris rendszer alkotja a mitotikus orsót, melynek kritkus a szerepet játszik a sejtosztódásban. A tubulinok polimerizáció gátlásával a Vincaalkaloidok a mikrotubulin rendszer kialakulását akadályozzák meg, míg a taxán vegyületek mikrotubulusok lebontását gátolják meg. Napjaink a klinikai onkoterápiájában a DNS-támadáspontú gyógyszerek, a nukleotid bioszintézis gátló antimetabolitok, a topoizomerázgátlók és az osztódási orsó károsításán keresztül ható citotoxikus vegyületek alkotják a daganatelleni gyógyszeres terápia meghatározó elemeit.**14 15 17**

## Farmakokinetika

A daganatok sikeres gyógyszeres terápiáját sok tényező befolyásolja. A gyógyszerhatás kialakulásának alapfeltétele, hogy a gyógyszernek el kell jutnia a célszervhez és a megfelelően hatékony gyógyszer koncentrációt kell elérnie. [[20]](#endnote-20)A daganat gátló hatású gyógyszereknek ennek megfelelően hatékony koncentrációban kell eljutniuk a szervezetben a betegség létrejöttéért és fenntartásáért felelős malignusan transzformált sejtpopulációkhoz. Ezért az in vitro vizsgálatokban megfelelő daganatsejt-ellenes hatású gyógyszerjelölt vegyület farmakokinetikai tulajdonságainak számos követelménynek kell megfelelnie. A beadást követően vizsgálják a hatóanyag feszívódási (abszorpció) és szöveti megoszlási (disztribúció) tulajdonságait valamint a szervezetben történő metabolizmusát és az onnan történő kiürülését, eliminációját. Ezek a tulajdonságok nagymértékben befolyásolják a hatóanyag vérkoncentrációját. Fontos kinetikai tulajdonságot leíró paraméter a beadást követő legmagasabb plazma koncentráció (Cmax) és a kialakuláshoz szükséges idő (Tmax). Továbbá a hatóanyag kinetikai tulajdonságát leíró fontos számszerű paraméter még a plazma koncentráció időbeli változásait az idő függvényében ábrázoló grafikon görbe alatti területe (Area Under Curve - AUC). A per os gyógyszerbeadás után mért AUCpo és az intravénás adagolás után kapott plazma koncentráció/idő grafikon görbe alatti terület (AUCiv) hányadosaként meghatározható az adott szer ún. biológiai értékesíthetősége A különböző úton beadott gyógyszerek e paraméterei fontos információt szolgáltatnak az elérhető hatásról és toxicitásról. A gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságaik nagymértékben korlátozzák a szervezet bizonyos kompartmentjeiben található daganatos sejtek célzott kemoterápiás kezelését (pl. vér-agy gáton történő átjutás) vagy felelősek lehetnek a dózis limitáló toxikus mellékhatások egy részéért (pl. nephrotoxicitás vesén keresztül változatlan formában történő elimináció esetén). **14** **20**

## A kemoterápia eredményességét befolyásoló tényezők, gyógyszer rezisztencia

Léteznek eleve kemorezisztens tumor típusok is melyek citotoxikus gyógyszeres kezelésre nem reagálnak.**15** Malignus tumorokban az oncogesezis és a tumor progresszió során az osztódó daganatsejtekben kialakuló spontán mutációk sorozata heterogén genetikai tulajdonságú sejt szubpopulációk kialakulásához vezet.**15 16** Egyes sejtvonalak a mutációk révén kemorezisztenciával rendelkeznek, a kemoterápia kezdeti kezeléseit túlélve ezek a tumor sejtek válnak dominánssá a daganaton belül. a kemoterápiára kialakuló rezisztencia tehát szelekció és nem adaptáció révén alakul ki. A gyógyszerkölcsönhatást további befolyásoló tényező a tumor és a mikrokörnyezete közötti kapcsolat. A daganat fejlődése során hatással van a környező extavascularis térre, növekedési faktorok termelésével angiogenesist indukál, új vérerek képződését serkenti, valamint a környezetében található mesenchymális (pl. fibroblast) sejtekkel történő kölcsönhatás révén saját kötőszöveti stroma állományt alakít ki. A tumor érellátása és a kötőszövet mennyisége nagyban befolyásolja az elérhető gyógyszer koncentrációt.**16** A tumorban kötőszöveti elemek fokozottabb jelenléte jelentősen akadályozza a gyógyszer célsejtekhez történő eljutását. Ez a tulajdonsága is felelős lehet a megegyező szövettani képet mutató tumorok azonos kemoterápiás kezelésre adott eltérő válaszreakcióért.

A klinikai onkológiában a kemoterápiás kezelések sikertelenségének a tumor sejtek citotoxikus gyógyszerekkel szemben kifejlesztett tűrőképessége a leggyakoribb oka. A tumorok keletkezésében lényeges szerepet játszó megváltozott génállomány kedvező feltételeket teremt a kemorezisztencia kialakulásához. A genetikai instabilitás miatt a gyorsan osztódó tumor sejtekben gyakran fordulnak elő génmutációk, ami a daganatot alkotó sejtpopuláció genetikai heterogenitáshoz vezet. Az eredetileg citotoxikus gyógyszerekre érzékeny sejtek a kemoterápiás kezeléseket követően elpusztulnak, helyüket a rezisztens sejtvonalak foglalják el és válnak dominánssá a sejtpopuláción belül (klónszelekció). **15** A tumor progressziója során a tumor növekedésével arányosan nő a mutációk gyakorisága és a rezisztens sejtek kialakulásának valószínűsége. Ezért az előrehaladott malignus tumorok gyógyszeres terápiája a nagyobb valószínűséggel kialakult rezisztencia miatt kedvezőtlenebb.**17** A szerzett vagy szelekciós rezisztencia kialakulást követően a citotoxikus gyógyszerek adagjainak emelésének ellenére a daganat tömege tovább növekszik az egészséges sejtek fokozódó pusztulása mellett, a daganat gátló hatás elmarad.

A kemorezisztencia hátterében számos különböző mechanizmusok működését sikerült felderíteni. Adott gyógyszerrel történő találkozást követően kialakuló rezisztencia általában azonos csoportba tartozó hatóanyagok hatását is gátolhatja, keresztrezisztencia alakulhat ki. **15** Rezisztenciához vezethet a sejten belüli gyógyszer koncentráció megváltoztatása a felvétel megakadályozásával vagy a kiürítést (efflux) végző transzportmechanizmusok fokozásával.**16** A metotrexáttal szemben a rezisztencia a daganatsejtbe jutásában aktív szerepet játszó transzport fehérje expressziójának csökkenésével alakul ki.**14** A rezisztencia kialakulhat a daganatsejtben a gyógyszer biokémiai metabolizmusának vagy a detoxikálás folyamatának megváltozásával is. A glutathion-S-transzferárz enzim indukciójával a daganatsejtekben a normál szöveteknél magasabb gluthation szint alakul ki, ami semlegesíti a mustárnitrogének alkilező hatását. Mutációt követően a molekuláris támadási pont szerkezetének vagy celluláris mennyiségének megváltozása a gyógyszerrel történő kölcsönhatás elmaradásához vezethet. A daganatsejtek az a képessége hogy a DNS sérülések helyreállítása az ún. DNS repair mechanizmusok fokozásával a rezisztencia kialakulásában szintén fontos szerepet tölt be.**14 15 17** A legtöbb citotoxikus szer hatásának végső eredménye a sejthalál, azonban az apoptosis mechanizmusának elvesztésével a tumorsejt ellenállóvá válik. A felsorolt mechanizmusok közül több együttes jelenléte vezethet egyszerre több gyógyszerrel szemben kialakuló rezisztenciához (MDR=multidrug resistance*)*. **15** Az MDR gén mutációt hordozó daganatsejtek képesek ún. ABC membrán transzport fehérje expressziójára, amely aktív efflux révén távolítja el a citotoxikus vegyületeket az extracelluláris térbe.**14**

## Kombinációs kemoterápia

A daganatok eddig vázolt változékonyságának, heterogenitásának felismerése vezetett a különböző citotoxikus gyógyszerek kombinációban történő adásának bevezetéséhez (polikemoterápia). A különböző molekuláris támadáspontú gyógyszerek megfelelő sorrendben, időközönként és koncentrációban történő kombinált adagolásával jelentős javulás érhető el terápiás eredményekben a kizárólag egy gyógyszerrel végzett kemoterápiával szemben (monokemoterápia). Kizárólag olyan gyógyszerek szerepelhetnek a kombinációban, amelyek önállóan is hatékonyak az adott daganat-típussal szemben. A különböző molekuláris támadáspontú gyógyszercsoportokból választott hatóanyagokat meghatározott protokollok szerint adagolják. A kombinációs gyógyszer protokollokban általában szerepel egy DNS-támadáspontú hatóanyag (pl. alkilezőszer vagy platinavegyület) mellett egy antimetabolit, egy topoizomerázgátló vagy mitotikus orsó gátló szer. A kombinációban szereplő különböző gyógyszerek a sejtciklus különböző fázisaiban hatnak, egymás sejtpusztító hatásának fokozásával szinergista hatás érhető el. További előny, hogy a gyógyszeradagok emelésének elkerülésével a hatás fokozódása mellett a toxikus mellékhatások nem erősödnek fel.**15**

A humán medicinában számos olyan malignus kórkép (akut lymphocytás leukémia -ALL, Hodgkin kór, histiocytás lymphoma, hererák stb.) terápiájában a kombinációs gyógyszeres kezelés teljes gyógyulást eredményezett ahol a monoterápia addig nem bizonyult ennyire eredményesnek.**14** Az állatorvosi onkológiában a kutyák különböző lymphoma protokolljaival elért eredmények összehasonlítása jól szemlélteti, a kombinációs terápia előnyét a monoterápiával szemben. Egy tanulmány a kizárólag doxorubicinnal végzett monoterápia eredményeit vetette össze egy ciklofoszfamidból, vinkrisztinből és prednizolonból álló kombinációs protokoll eredményeivel. Az összehasonlítás eredménye szerint az önállóan doxorubicinnel végzett kezelések terápiás kimenetele hasonló volt a kombinációs protokolléhoz. Viszont a doxorubicinnel kiegészített kombinációs protokoll eredményeit tekintve megállapítható, hogy mind a medián remissziós idő, mind a medián túlélési idő szignifikánsan hosszabb volt a monoterápiás doxorubicin kezelés vagy a doxorubicint nem tartalmazó kombinációs protokoll eredményeivel összevetve.**14**

# Kemoterápiában használt gyógyszerek rövid ismertetése

Az alábbi felsorolás a humán orvoslásban használt hatóanyagok csoportosítását mutatja, az állatorvosi onkológiában a vastagon szedett gyógyszernevek használata terjedt el.**14 17 [[21]](#endnote-21)**

1. *DNS-támadáspontú gyógyszerek* 
   1. *Alkilezőszerek* 
      1. *Mustárnitrogén-származékok: mustárnitrogén mechlorethamin,* ***melfalan, ciklofoszfamid, klorambucil****, ifosfamid*
      2. *Nitrozureaszármazékok: carmustin****, lomustin****, semustin*
      3. *Alkilszulfonátszármazék: busulfan*
      4. *Aziridinszármazékok: thiotepa*
      5. *Egyéb alkilezőszerek: procarbazin, dacarbazin, bendamustin, temozolomid*
   2. *Platinavegyületek:* ***cisplatin, carboplatin****, oxaliplatin*
   3. *Komplexet képező vegyületek (tumorellenes antibiotikumok) Actinomycin-D, bleomycin, mitomycin*
2. *Antimetabolitok*
   1. *Folsavantagonisták -* ***metotrexát****, raltitrexed, pemetrexed,*
   2. *Pirimidinantagonisták* ***5-fluorouracil,*** *ftorafur, capecitabin,*
   3. *Dezoxicitidinanalógok* ***citozin-arabinozid****, azacitidin, gemcitabin*
   4. *Purinantagonisták 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin, cladribin.*
3. *Topoizomerázgátlók* 
   1. *Topoizomeráz I gátlók irinotecan, topotecan*
   2. *Topoizomeráz II gátló*
      1. *Antraciklinek: daunorubicin,* ***doxorubicin****, epirubicin, idarubicin,*
      2. *Antracéndionok:* ***mitoxantron***
      3. *Podofillotoxinok:* ***etopozid, tenipozid***
4. *A mitotikus orsó gátlói*
   1. *Vinca-alkaloidok* ***vincristin, vinblastin****, vinorelbin, vindesin*
   2. *Taxánok:* ***paclitaxel, docetaxel***

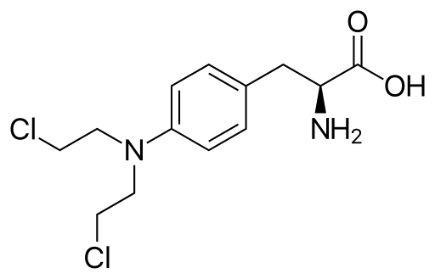
## DNS-támadáspontú gyógyszerek

**Alkilezőszerek**

Az alkilezés a kémiailag reakciót, amikor egy vegyület alkil csoportja (egy hidrogénatomtól megfosztott alkán általános képlete CnH2n+1) egy másik vegyület H-atomját szubsztituálja. Az alkilező vegyületek kovalens kötést alakítanak ki a sejtek nagy molekulatömegű makromolekuláiban, fehérjékben, DNS-ben, RNS-ben. A daganat ellenes hatása a DNS károsítása vezethető vissza, mivel alkilálás során keresztkötések alakulnak ki. A kialakuló keresztkötések lánctörésekhez vezetnek, ami sejtosztódás gátlásához illetve programozott sejthalál (apoptosis) folyamatának elindulását indukálja. Szelektív toxicitásuk részben az egészséges és a tumoros sejtek eltérő sejtmetabolizmusa, részben a sejtek eltérő DNS károsodást kijavító ún. repair mechanizmusaival magyarázható- Az alkilezőszerek számos toxikus mellékhatást okoznak. A szervezet folyamatosan megújuló egészséges sejtpopulációnak proliferáció gátlás okozta mellett egyes vegyületek változó mértékben káros hatással bírnak a vese a májfunkcióra is. A csontvelő toxicitás miatt kialakuló hematológiai eltérések, mint thrombocytopenia, neutropenia, gastrointestinalis toxicitás, miatt jelentkező hányás, hasmenés gyakoran jelentkező mellékhatások. A csírahámsejtek elpusztítása révén ínfertilitást okoznak. teratogén hatású vemhes állatokon nem alkalmazható. az immunválasz készség csökkenése miatt gyakran alakulnak ki fertőzések, a sebek gyógyulási hajlama elhúzódik. Embereknél alopecia kialakulásával is kell számolni. Jelentős mutagén és carcinogen hatással bírnak a vegyszereket fokozott elővigyázatossággal szükséges kezelni. **14 17**

*Mustárnitrogén-származékok: mustárnitrogén mechlorethamin,* ***melfalan****, ciklofoszfamid, klorambucil, ifosfamid*

**Melfalan**



4. ábra: Melfalan

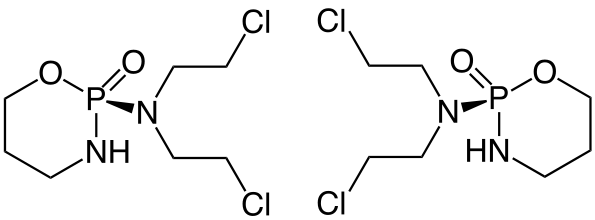
**Farmakológiai tulajdonságok**: A melfalan (L-fenil-alanin mustár, fenil-alanin mechlorethamine származéka 4. ábra) mustár nitrogén származék, guanin nukleobázis imidazol gyűrűjének 7 N alkilezése révén fejti ki hatását. Aktív transzport révén aminosav transzport fehérjéken keresztül jut a sejtbe. Direkt alkiláló hatású nincs szüksége metabolikus aktiválásra.

**Klinikai farmakológia**: Per os szedhető, a biológiai hasznosulása kb. 30%. A hatóanyag relatív nagy százaléka (20-35%) választódik ki változatlan formában a vizelettel a fennmaradó rész biológiailag inaktív metabolitként ürül. Elsődleges toxikus mellékhatása a myleosuppressio.

**Klinikai alkalmazása**: Az elsődleges felhasználasa társállatok körében a myeloma multiplex kezelése. A kezdő adag naponta 0,1 mg/ttkg szájon át szedve 10-14 napig majd naponta 0,0,5 mg/ttkg-ra csökkenthető az adag. a paraproteinaemia és hematológiai kontroll mellett. **14**

Mustárnitrogén-származékok: mustárnitrogén mechlorethamin, melfalan, **ciklofoszfamid,** klorambucil, ifosfamid

**Ciklofoszfamid**



6. ábra Ciklofoszfamid



6. ábra Endoxan

***Farmakológiai tulajdonságok****:* A ciklofoszfamid oxazafoszforinok csoportjába tartozó nitrogén mustár vegyületek közé tartozó alkiláló szer, amely az oxazafoszforin vegyületcsoportba tartozik (5. ábra). A ciklofoszfamid inaktív „prodrug” gyógyszer előanyag, májban történő metabolizáció során képződnek a biológiailag aktív metabolitok. A májban a mikroszomalis monooxigenáz (citokróm P-450) enzimrendszer hatására 4-hidroxiciklofoszfamid (4-OHCP) képződik. Ezután hidroxi-cyclophosphamid gyűrűje aztán spontán felnyílik, aldofoszfamid-mustárnitrogénné alakul, majd tovább bomlik, foszforamid-mustárnitrogén, valamint akrolein keletkezik.**17** A foszforamidmustár a legaktívabb metabolit, amely a guanin nukleobázisok alkilezésével hoz létre DNS keresztkötéseket. Az akrolein a mellékhatásként gyakran jelentkező steril haemorrhagiás cystitis kialakulsáért felelős.**14**

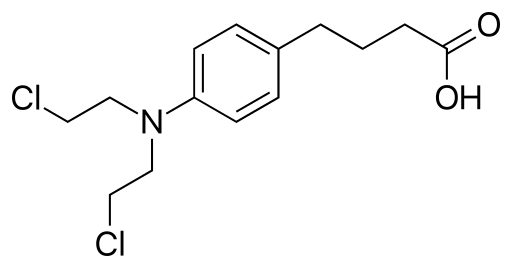
***Klinikai farmakológia***: Nemrégiben megjelent tanulmányok foglalkoztak a kutyákban ciklofoszfamid intravénás és szájon át történő adagolást követő farmakodinámiás tulajdonságaival. [[22]](#endnote-22) A tanulmány eredményei szerint mindkettő adagolási móddal azonos hidroxiciklofoszfamid gyógyszer szint érhető el, intravénás és szájon át adagolt dózisok biológiailag egyenlőek (6. ábra). Felszívódást követően az aktív metabolitok nagymértékben kötődnek a plazmafehérjhez. A vizelettel elhanyagolható százalékban ürül változatlanul, a képződött metabolitok kezelést követő 48 órában ürülnek ki. A legjenetősebb dózis limitáló mellékhatás a myelosuppressio következtében kialakuló neutropenia, thrombocytopenia, gyomor bél irritáció (émelygés, hányás) kutyákban nem gyakori, macskákban megfigyelhető. Alopecia, szőrhullás elsősorban folyton növekedő szőrzetű fajtákban fordul elő A cikofoszfamifd urotoxikus mellékhatású vegyület, beadást követően vérzéses húgyhólyaggyulladás, steril hemorrhagiás cystitis (SHC) alakulhat ki. A toxikus hatását elsősorban az oxazafoszforinok metobolitja az akrlein, kisebb mértékben egyéb lebomlási termékek a húgyhólyag epithelium irritációja révén fejti ki. Bár a mellékhatás ritkán alakul ki súlyos hatással lehet a beteg életminőségére, olykor életet veszélyeztető állapot alakulhat ki. Megelőzésképpen különös figyelmet kell fordítani a kezelt beteg megfelelő hidrálására, bőséges folyadékbevitelre, a rendszeres vizeletürítés elősegítésére. Prevenciós célból a ciklofoszfamid adagolása során a humán medicinában rutinszerűen alkalmazott forszírozott diuaresist és meszna kezelést az állatorvosi gyakorlatba is átültették.[[23]](#endnote-23) A meszna neve a hatóanyag kémiai nevéből ered: 2-**me**rkaptoetán **sz**ulfonát **ná**trium, a ciklofoszfamid urotoxikus mellékhatásának kivédésére kifejlesztett detoxikáló vegyület. Szájon át vagy intravénás beadását követően a vérkeringésben meszna-diszulfiddá (dimeszna) oxidálódik, melynek csekély a szisztémás toxikus hatása, a szöveti megoszlása alacsony. A vesében választódik ki, ott redukálódva mesznává alakul vissza, a húgyhólyagban koncentrálódik. A meszna szulfohidril csoportja az akrolein és más urotoxikus metabolitokhoz kötődve detoxikálja azokat inaktív vegyületekké, majd a vizelettel ürülnek.

A SHC megelőzésére diuretikumok adása is bevált kezelés, furoszemidet az intravénás beadás előtt 1 mg/ttkg sc./iv adagban alkalmaznak.**14** Egy retrospektív tanulmány összehasonlította a meszna és a furoszemid kezelés eredményeit.[[24]](#endnote-24) A szerzők 131 ciklofoszfamiddal kezelt kutya eredményeit dolgozták fel, ebből 33 beteg nem kapott profilaxist, 43-an meszna, 55-en furoszemid prevenciós kezelést kaptak. Összesen 6 betegben alakult ki SHC a ciklofoszfamid kezelést követően (4,6%), megelőző kezelés nélküli csoportban 4 betegnél (12,1%), meszna és furoszemid prevenciós kezelést követően egy-egy (2,3-1,8%) kutyánál jelentkeztek a tünetek. Az eredmények alapján az a következtetés vonható le, hogy a prevenciós kezelés szignifikánsan csökkentette az SHC előfordulását, továbbá a meszna és furoszemid kezelés hasonló hatékonysággal védte ki a toxikus mellékhatást. Amennyiben SHC kialakul a ciklofoszfamid adagolását azonnal fel kell függeszteni és klorambucil adagolásával kell kiváltani a kombinációs protokollokban. Az SHC klinikai tüneteinek megjelenésekor gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel kell megkezdeni a kezelést, gyakran az adagolásuk ellenére a tünetek hetekig fennállhatnak.**14**

***Klinikai alkalmazása***: a ciklofoszfamid széles körben alkalmazott daganat-ellenes szer, a kutyák és macskák akut és krónikus, myeloid és lymphoid leukaemiák, valamint lymphomák terápiás protokolljainak része. Kutyákban hatékonyan adagolható mind szájon át mind intravénásan bólus adagban (250 mg/m2). Frakcionált adagolás is használatos egyes protokollokban: 50 mg/m2 3-4 egymást követőnap doxorubicin kezelést követően. Metronómikus terápiában is használható. A szájon át történő adagolás hatékonysága nem olyan alaposan tanulmányozott, mint kutyák esetében. A 300mg /m2 adag szájon át biztonságosan adható minden harmadik hétben kombinált protokollok részeként.**14**

Mustárnitrogén-származékok: mustárnitrogén mechlorethamin, melfalan, ciklofoszfamid, **klorambucil**, ifosfamid

**Klorambucil**



7. ábra Klorambucil

**Farmakológiai tulajdonságok:** A klorambucil nitrogén mustár származék vegyület (7. ábra), amely a sejtekbe passzív diffúzió útján jut be és direkt alkiláló tulajdonságú, amely a citotoxikus hatásáért felelős.

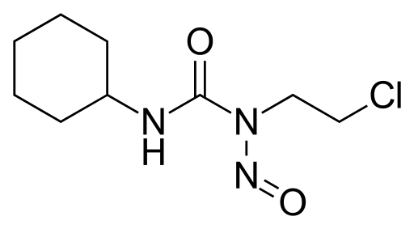
**Klinikai farmakológia:** szájon át szedve hasznosul, gyorsan felszívódik. A fó dózis limitáló toxicitás a myelosuppresio következtében kialakuló neutropenia és thrombocytopenia.**14**

**Klinikai alkalmazása:** Elsősorban a krónikus lymphoid leukaemia kezelésben alkalmazzák kutyákban, és alacsony grade fokozatú gastrointestinalis lymphoma esetén macskáknál. a hosszantartó napi adagolását 3-6 mg/m2 per os adagban kell kezdeni 1-2 hétig, majd más naponta adagolásra áttérni a hematológiai és daganat kontrollnak megfelelően. A macskák gastrointestinalis lymphomája kiválóan reagál a két hetente szájon át bólusban adott 20mg/m2 per os adagra. **14**

Nitrozureaszármazékok: carmustin, **lomustin**, semustin

A nitrózurea csoportba tartozó szerve vegyületek nitrozó (R-NO) és urea (karbamid CO (NH2)2 csoportot is tartalmaznak.

***Lomustin*** *(Cicklohexil-klóroetil nitrózurea, CCNU)*



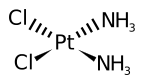
8. ábra Lomustin

**Farmakológiai tulajdonságok**: a lomustin egy nitrózurea vegyület (8. ábra), erősen zsíroldékony, a sejtekbe passzív diffúzió révén jut be. Megfelelő körülmények között, fiziológiás pH mellett spontán felbomlik, reaktív komponense DNS alkilálással keresztkötések létrehozásra alkalmas.

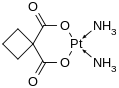
**Klinikai farmakológia**: A erős zsíroldékony tulajdonsága révén gyorsan áthatol biológiai barriereken, beleértve a vér-agy gátat is. Kifejezett májban történő metabolizációt követően hasonló alkiláló aktivitású metabolitok képződnek, melyek feltehetőleg szintén fontos szerepet játszanak a lomustin citotoxikus hatásában. A fő dózis limitáló toxicitás a myleosuppressio miatt kialakuló neutropenia valamint thrombocytopenia. elhúzódó adagolása májfunkció zavar kialakulásához vezethet, mely az adagolás felfüggesztését vonja maga után.**14**

**Klinikai alkalmazása**: Kutyáknál gyakran alkalmazzák monoterápiában vagy gyógyszer kombináció részeként multicentrikus lymphoma, mastocytoma, és hystiocytás sarcoma kezelésében. Adagja 70-80 mg /m2 per os 3 hetente. Macskákban elsősorban mastocytoma és lymphoproliferatív megbetegedések kezelésben nyert létjogosultságot. Adagja 50-60 mg/m2 per os4-6 hetente. **14**

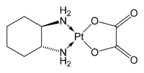
**Platinavegyületek: cisplatin, carboplatin**, oxaliplatin



9. ábra Ciszplatin



10. ábra Karboplatin



11. ábra Oxaliplatin

**Farmakológiai tulajdonságok**: A platinavegyületek csoportjába tartozó ciszplatin ciszplatin egy szervetlen vegyület (cisz‑diamin‑diklorid‑platina [II)] 9. ábra), a karboplatin és az oxaliplatin platina tartalmú szerves vegyületek (10-11. ábra). A DNS támadáspontú alkilezőszerek közé sorolják mivel hasonló alkilező hatásúak, bár nem rendelkeznek alkil csoporttal. Hatásuk a sejtciklusra nem specifikus. A platinavegyületek tumor-ellenes citotoxikus hatása a DNS N-7 pozícióban lévő guanin bázishoz történő kötődés és a polinukleotid-láncokon szálon belül és szálak közötti keresztkötések kialakítása révén valósul meg. A szálak közötti kettőskötések kialakítása felelős elsősorban a citotoxikus hatásért, a kettős DNS szálak replikációhoz és transzlációhoz történő szétválás gátlásával. Platinavegyületek immunszuppresszív, radioszenzitizáló és antibakteriális tulajdonságokkal is rendelkeznek.**17**

**Klinikai farmakológia**: A ciszplatint és a karboplatint kizárólag intravénás úton adják be. Az intravénás beadást követően 90%‑ban plazmafehérjékhez kötődik. A szövetekben gyorsan eloszlik. A kiválasztódás döntően a vizelettel történik, a vizelettel a beadott dózis 50%‑a kürül. kezelést követő első öt nap során. a karboplatin esetében a beadott dózis 65% ürül az első 24 órában.**17**

A legjellemzőbb toxikus mellékhatás platinavegyületekkel történő kezelést követően a hányinger illetve hányás. A myelosuppressio a vérképben leukopenia, neutropenia és thrombocytopenia formájában jelenik meg, súlyossága dózis-függő és egyben dózis-korlátozó is. [[25]](#endnote-25)Elsősorban a ciszplatin kezelés súlyos kumulatív nephrotoxicitást okozhat. Kialakulásának kedvez a nem megfelelő fokú hidratáció, a hypovolaemia vagy más okból kialakult csökkent GFR. A vesekárosodás kivédésére vagy minimálisra csökkentésére a diuresis biztosításához megfelelő hidratáltsági állapot fenntartása szükséges. A hidráció ciszplatinnal végzett kezelést megelőző 2-3 órától kezdve az alkalmazást követően legalább 3-5 óráig intravénás infúziók adásával érhető el az alábbi séma szerint:

* kezeléselőtti hidrálás: 0,9%‑os fiziológiás nátrium‑klorid oldat 25 ml/ttkg/h 3 órán át,
* ciszplatin iv. beadása 15 perc alatt,
* kezelés befejezése utáni hidrálás: 0,9%‑os fiziológiás nátrium‑klorid oldat 15 ml/ttkg/h 2 órán át, majd Ringer-laktát oldat 15 ml/ttkg/h 2 órán keresztül.

Abban az esetben, ha a vizelet kiválasztás mértéke nem elégséges az intravénás infúziós hidrálás mellett ozmotikus diuretikumot (mannit) lehet még alkalmazni. A kezelés előtt és után a vese-; májfunkció; vérkép; szérum elektrolitok (kálcium, nátrium, kálium, magnézium) ellenőrzése szükséges. A vese károsodást jelző elektrolit-egyensúly felborulásának első jele a vérplazma magnéziumkoncentrációjának csökkenése, melyet hypocalcaemia és hypokalaemia követ.**17** A carboplatin toxicitása kisebb, mind a csontvelő mind a vesekárosító hatása enyhébb, kevésbé okoz hányást, hányingert. Embereknél neurotoxicitás és ototoxicitás is előfordul.**17** Megjegyezendő, hogy a ciszplatin reakcióba lép a fém alumíniummal és fekete platinacsapadékot képez, ezért a vele történő kezelés során alumíniumtartalmú orvosi eszközök (intravénás katéter, tű) használata tilos.

**Klinikai alkalmazása**: A ciszplatin monoterápiában és kombinációs terápia részeként egyaránt alkalmazható Kutyák ostosarcoma posztoperatív adjuváns kezelésére használják elsősorban, számos más daganat típus is érzékeny lehet. Kutyákban adagja 50-70 mg/m2 iv. adagban 10-15 perc alatt 3 hetente infúziós terápiával valamint hányáscsillapító gyógyszerekkel együtt. Macskáknak adása kontraindikált, standard adagja is akut fulmináns tüdőödémát okozhat. **14 24**

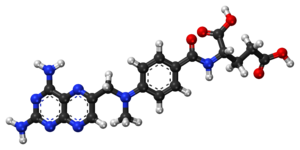
A karboplatin számos előnyösebb tulajdonsággal bír a ciszplatinnal szemben, ritkábban alakul ki hányinger, hányás okozó és vesekárosító hatása is enyhébb. A csontvelő szuppresszió a dózis limitáló toxicitás. Kutya osteosarcoma posztoperatív adjuváns terápiájában illetve egyéb sarcomák és carcinomák kezelésében használják. Adagja 300 mg/m2 iv 3 hetente beadva. Macskáknak is adható adagja 240 mg mg/m2 iv indikációja különböző sarcomák és carcinomák kezelésére. Macskáknál leírták a humán alkalmazáshoz hasonlóan egyénre szabott dózis számítást, amit a vese GFR meghatározásával lehet megállapítani.**14** A karboplatin lokoregionális kezelésre is alkalmas intralézionálisan adva orrüregi tumorok regressziója érhető el.

## Antimetabolitok

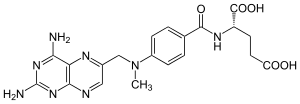
Olyan vegyületek tartoznak ebbe a csoportba, amelyek a sejtanyagcsere fontos lépéseinek gátlása útján fejtik ki hatásukat. A nukleinsav analóg purin és pirimidin vázas antagonisták a DNS és RNS polinukleoitid láncába beépülve gátolják a további szintézist. A folsav antagonista antimetabolitok a DNS szintézishez szükséges enzimek szubsztrátjai, szerkezeti különbségük révén gátoljak azokat. Az antimetabolit citotoxikus vegyülete ciklus és fázis specifikus hatóanyagok, a sejtciklus DNS szintetizálásért felelős S fázisából a sejt nem tud továbblépni, a sejtosztódás elakad. Mivel csak egy sejtciklus fázisban lévő sejtekre hatnak bizonyos dózis emelés után már nincs hatás növekedés, ún. plafon-effektus figyelhető meg.**15** A főbb csoportjai a nukleobázis analógok (purin-, pirimidinanalógok) nukleozid analógok (nukleozid analóg megváltoztatott nukleobázissal, nukleozid analóg megváltoztatott cukor komponenssel), folsav antagonisták. **17**

Folsavantagonisták - **metotrexát**, raltitrexed, pemetrexed

**Metotrexát**



12. ábra Metotrexát



13. ábra Folsav

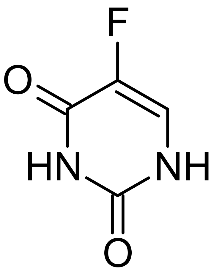
**Farmakológiai tulajdonságok:** Ametotrexát folsav származék (12-13 ábra), elsősorban a sejtosztódás "S" fázisában fejti ki hatását, sejtosztódáshoz szükséges vitamin, a folsav antimetabolitjaként. A metotrexát folsav származékokkal versenyezve. Aktív transzporttal jut a sejtekbe a carrier transzport fehérjéken keresztül. Intracellulárisan a metotrexáthoz peptid kötéssel glutamát molekulák kapcsolódnak, az ún. poliglutamációs folyamat a szer intracelluláris akkumulációjához vezet. A metotrexát hatását két különböző úton fejti ki. A metotrexát poliglutamát származék affinitása dihidrofolát-reduktáz enzimhez a folsavhoz képest ezerszer erősebb. A dihidrofolát-reduktáz a dihidrofolát tetrahidrofolát redukciós folyamatot katalizálja. A tetrahidrofolát bioszintézis reverzibilis kompetitív gátlásával a timidin de novo szintézisét valamint az adenozin és guanin purinbázisok előállítását akadályozza meg. Ezáltal a metotrexát a DNS, RNS, timidilát és fehérjék szintézisét gátolásán keresztül a sejtproliferáció elakadását idézi elő. **17**

**Klinikai farmakológia**: Szájon át adagolt metotrexát alacsony dózisban jól szívódik fel a vékonybélből, de dózis növelésével felszívódása csökken, ezért nagyobb dózisok esetében már intravénásan kell alkalmazni. A gastrointestinalis mellékhatásokért (hányinger, hányás anorexia, hasmenés mucositis, enteritis, súlyosabb esetekben akár bélfekélyek és vérzés) a szer enterohepaticus körforgása felelős. Nagyobb dózisok adagolásakor az emésztőrendszer toxicitás mellet myelosuppressio is megjelenik A csontvelő károsodást a vérképben leukopenia, thrombocytopenia, anaemia jelzi. A máj csak nagyobb intravénás dózisok esetén metabolizálja, 80-90%-ban változatlan formában a vizelettel ürül, a fennmaradó rész az epével választódik ki.**14**

**Klinikai alkalmazás**: A metotrexát eredetileg kutyák és macskák lymphoproliferatív betegségeinek kombinációs protokolljaiban használták. Kevésbé toxikus és hatékonyabb hatóanyagok elterjedésével kiszorult a szokványos onkológiai terápiából, az állatorvoslásban manapság ritkán alkalmazzák. **14 17**

Pirimidinantagonisták **5-fluorouracil**, ftorafur, capecitabin

**5-Fluorouracil**



14. ábra 5-Fluorouracil

**Farmakológiai tulajdonságok**: Az 5-fluorouracil (5-FU) halogénezett uracil (14. ábra), pirimidin analóg. a sejtekbe az adenin, uracil és hipoxantinnal együtt transzportfehérjén keresztül jut be. A sejtben egy sor enzimreakció után aktív metabolitokká alakulnak: 5-fluoro-2’-dezoxiuridin-monofoszfát (FdUMP), 5-fluorouridin-5’-trifoszfát (FUTP) 5-fluoro-2’-dezoxiuridin-trifoszfát (FdUTP) keletkezik. Az FdUMP a timidilát „de novo” bioszintézis gátlásával, az FUTP az RNS-be, az FdUTP a DNS láncba történ beépülésével okoz nukleinsav szintézis zavart.**17**

**Klinikai farmakológia**: 5-FU beadása intravénásan történik és a szöveti megoszlást követően a szövetekben dihidro-pirimidin dehidrogenáz dihidro-fluorouracillá bontja, amely továbbalakul α-fluoro-β-alaninná végül ammóniává és széndioxiddá bomlik. A beadott dózis 90%-a szöveti metabolizmuson megy át, a fennmaradó rész főleg az epén keresztül ürül ki. Mellékhatása dózisfüggő myelosuppressiot, emésztőszervi zavart, neurotoxicitást alakulhat ki kutyákban. Macskáknak adása kontraindikált, súlyos központi idegrendszeri károsodást okoz. **14**

**Klinikai alkalmazás**: Az 5-FU-t csak ritkán alkalmazzák, főleg epitheliális eredetű daganatok kezelésekor. Adagja 150 mg/m2 iv. hetente. Lokoregionális intralézionális alkalmazását is leírták hatékonyságáról nem állnak adatok rendelkezésre. **14**

Dezoxicitidinanalógok **citozin-arabinozid**, azacitidin, gemcitabin

**Citozin arabinozid**

**Farmakológiai tulajdonságok:** A **citozin arabinozid** (**Citarabin**, Ara-C), **kémia**lag 1-β-d-arabinofuranozil citozin. A nuleozid dezoxicitidin szerkezeti analógja megváltoztatott cukor komponenssel. A passzív diffúzió során kerül a sejtbe, ahol arabinozilcitozin trifoszfáttá alakul (ara CTP), amely a DNS polimeráz α kompetitív gátlója normális szubsztráttal (dCTP) szemben. A DNS láncba is beépül, feltehetőleg főleg ez a hatásmechanizmusa tehető felelőssé a citotoxikus hatásért. A DNS szálba történő beépüléssel megakadályozza a nukleinsav szintézist, a sejt az S fázisban reked. **14 17**

**Klinikai farmakológia**: Vízoldékony, intravénásan infúzióval vagy subcutan bólus injekcióval is beadható. Gyorsan megoszlik a test folyadéktereiben, átlép a vér-agy gáton. Metabolizációja elsősorban a májban történik dezaminálással. A dózis limitáló mellékhatás myelosuppressio, alkalmanként emésztőszervi toxicitás, hányinger, hányás, hasmenés továbbá májfunkció zavar jelentkezhet. **14 17**

**Klinikai alkalmazás**: Egyre kevésbé gyakori szereplője kutyák és macskák leukémia és lymphoma kombinációs protokolljaiban. Gyakrabban alkalmazzák központi idegrendszert is érintő kórképek kezelési protokolljába. Kutya és macska adagja 150 mg/m2 naponta kétszer két egymást követő napon át.**14**

## Topoizomerázgátlók

Topoizomeráz enzimek feladata a DNS egyes polinukleotid-szakaszainak szétkapcsolása, majd újból összekötése illetve a kettős spirál másodlagosan felcsavart szerkezetének megszüntetése. Egyes topoizomerázok közreműködnek a DNS replikációjában, a gén transzkripcióban is. Biokémiai funkciójuk szerint megkülönböztetünk a topoizomeráz I és II enzimeket. A topoizomeráz II aktivitása a nyugalmi állapotban lévő sejtekben nem mutatható ki, elsősorban osztódó sejtek sejtciklus G2/M fázisában jelentősen fokozódik az aktivitása.**17**

A topoizomeráz I aktivitását a sejtek proliferációs állapota nem befolyásolja, a sejtfunkció fenntartásában van szerepe. A topoizomerázgátlók DNS-hasítási termékek felhalmozódását okozzák, közvetve károsítva a DNS szerkezetét.**17**

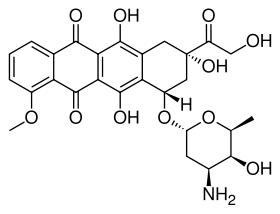
Az állatorvosi klinikai onkológiában a topoizomeráz II gátló hatóanyagokat széles körben alkalmazzák, az antraciklinek csoportjába tartozó doxorubicin, szintetikus analógjai az antracendionok közé tartozó mitoxantron és actinomycin valamint az epipodofillotoxinok (etoposid, teniposid) klinikailag releváns gyógyszerek. A topoizomeráz I gátló csoportba tartozó gyógyszereket (camptothecin és származékai *irinotecan, topotecan*) elsősorban a humán onkológiában alkalmazzák, az állatorvosi gyakorlatban használatuk nem terjedt el.**14**

**Citotoxikus antibiotikumok**

Az élővilágban a [mikroorganizmus](https://hu.wikipedia.org/wiki/Mikroorganizmus)ok gyakran termelnek olyan biológiailag aktív hatóanyagokat, amelyek más élőlények növekedését gátolni képesek. A természetes eredetű antibiotikumok különféle hatásmechanizmusok révén képesek a sejtek különböző biokémiai és biológiai funkcióját károsítani. DNS szerkezetét reverzibilisen vagy irreverzibilisen károsítja a *Streptomyces parvulus* általtermelt actinomycin-D vagy a *Streptomyces verticillus* által termeltbleomycin•glükopeptid tumorellenes antibiotikumok. A molekulák a DNS kettős spiráljának guanin és citozin bázispárjai közé beékelődve (interkaláció) szerkezeti torzulást okoznak, készíten az RNS vagy DNS polimeráz enzimek nem képesek másolatot készíteni a templát szálról. A *Streptomyces peucetius* termeltedoxorubicint és a daunorubicint kémiailag antraciklinek közé tartoznak, szerkezetének váza egy tetraciklusos gyűrű, amelyhez aminocukor és egy alkil-oldallánc csatlakozik. Az antraciklin szerkezetű antibiotikumok széles körben alkalmazott citotoxikus hatóanyagok. **17**

Antraciklinek: daunorubicin, **doxorubicin**, epirubicin, idarubicin,

**Doxorubicin**



15. ábra Doxorubicin



15. ábra Doxorubicin oldatos injekció

**Farmakológiai tulajdonságok:** A doxorubicin citotoxikus hatású antraciklin- glikozid (15. ábra). A citotoxkus hatás mögött többféle hatásmechanizmust feltételeznek. A doxorubicin a sejtbe kerülést követően, kötődik a kromatin állományához. A DNS-sel komplexet képez, a polinukleotid-lánc bázispárjai közé beékelődve (interkaláció) a kettős hélix érintett szakaszát letekerik. . A doxorubicin topoizmeráz II enzim gátlásával a polinukleotid szakaszok összeillesztéset nem tudja végrehajtani, a DNS fragmentálódik, a DNS dependens RNS és DNS polimerázok nem képesek a szintézisre. A doxorubicin további citotoxikus hatásmechanizmusa mögött az antraciklinek kémiai szerkezetéből adódó aktív szabad gyök képző tulajdonságát feltételezik. Az antraciklinek citokróm P-450 reduktáz enzim közreműködésével, NADPH jelenlétébenredoxi folyamatokban vehetnek részt, mely soránszemikinon származékká redukálódnak. Elektron átadás útján molekuláris oxigénnel reagálva erősen reaktív szabad gyökök képződnek: peroxidok, hidroxil gyökök, valamint hidrogén-peroxid. Feltehetőleg ez a folyamat állhat a legjelentősebb toxikus mellékhatás a cardiotoxicitás hátterében. A farmakodinámiai kutatások során a doxorubicin számos egyéb biológiai hatását is leírták, úgy, mint a celluláris kálcium anyagcsere felborulása, tioredoxin reduktáz gátlása és plazma membrán fehérjékkel történő kölcsönhatása. A doxorubicin az antiproliferatív hatását főleg a sejtciklus “S” fázisában fejti ki a DNS szintézis gátlásával, de egyéb hatásmechanizmusai révén az egész sejtciklus folyamán megfigyelhető aktivitása.**14 17**

**Klinikai farmakológiai**: A doxorubicin per os adva nem szívódik fel, továbbá rendkívül szövetkárosító tulajdonságú, ezért kizárólag intravénásan alkalmazható (16. ábra). A beadást követően testszerte gyorsan eloszlik, a vér-agy gáton nem jut át. A doxorubicin és metabolitjai erősen kötődnek a plazmafehérjékhez A doxorubicin és metabolitjai 40-50%-ban epével, kb.5%-ban vesén át ürülnek ki a szervezetből a beadást követő 24-48 óra felezési idő után 5-7 nap alatt. A májban történő metabolizácó során aldoketoreduktáz hatására keletkező doxorubicinol, kis mért ékben még citotoxikus hatású. A dózis limitáló toxicitása a myelosuppressio és az emésztőszervi toxicitás (hányás, hányinger, mucositis) mellett a legfontosabb a kumulatív dózis függő cardiotoxicitás. Macskáknál vese tubulus károsodás is kialakulhat ismételt beadást követően. A cardiotoxicosis általában a kezelést követő néhány órával jelentkezik, átmeneti és általában reverzibilis akut cardiomyopathiaformájában jelenik meg. Az ilyenkor elvégzett EKG vizsgálatokkal arrhythmia, ST-szakasz eltérések figyelhetőek meg. Hosszan tartó kezelés során a szívizomsejtek irreverzibilis degenerációja miatt, a kumulálódó dózistól függően változó súlyosságúidült cardiomyopathia alakul ki, ami pangásos szívelégtelenség kifejlődéséhez vezet.**14**

**Klinikai alkalmazás:** A doxorubicint monoterápiában vagy kombinációs protokollok részeként is alkalmazzák lymphoma, osteosarcoma, mesenchymalis epitheliális eredetű malignus tumorok kezelésékor. a gyógyszert fiziológiás nátrium klorid oldatban kell feloldani és 10-30 perc intravénásan lassú csepp infúzióban alatt beadni, a kezelések 3 hetente ismételendőek. A szokványos adagolási ajánlása 15 kg nál nagyobb kutyáknak 30 mg/m2, 15 kg-nál kisebb kutyák és macskáknak 1 mg/ttkg. Fokozott figyelmet kell fordítani a biztos intravénás beadásra. Amennyiben bármilyen kétség merül fel az intravénás katéter megfelelő helyeződését illetően, inkább másik vénát kell használni. Ha az intravénás beadás során a szer a perifériás szövetek közé jut, az extravasatio alakul ki, eredményeképpen súlyos szövetkárosodás, cellulitis és szöveti nekrózis alakulhat ki. A doxorubicin kezelés során fellépő extravasatio következtében kialakuló súlyos nekrózis ellátása sebészi beavatkozás szükségességét is maga után vonhatja beleértve a végtag amputálását is.

A doxorubicin -kezelés megkezdése előtt a fel kell mérni a beteg szívfunkcióit, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell. A gyógyszeres kezeléseket megelőző alapos fizikális vizsgálat során fokozott figyelmet kell fordítani esetleg újonnan megjelenő szívzörejre, arrhythmiákra, pulzus deficitre. Kutyák és macskák esetében a doxorubicin kezelések során a szívműködése ellenőrzés miatt végzett EKG és echokardiográfiás vizsgálatok specifitása és szenzitivitása nem bizonyult kielégítőnek ezért elvégezésük nem rutinszerű. Azonban a terápia során tapasztalt bármilyen abnormalitást észlelve alapos kardiológiai kivizsgálás indokolt. A legtöbb protokoll 120 - 150 mg/m2 maximális kumulatív dózist határoz meg 4-5 alkalomra elosztva a potenciális toxikus mellékhatások kialakulásának elkerülése érdekben. A doxorubicin kumulatív dózisa megemelhető további kezelések folytatásával a szív funkció felmérését követően, például lymphoma relapszus esetében. A doxorubicin kezelések velejárójaként a teljes vérkép és a biokémiai paraméterek monitorozása szükséges, macskáknál a vesefunkció ellenőrzése mellett a vizelet sűrűség rendszeres vizsgálata is.**14**

Antracéndionok: **mitoxantron**

**Mitoxantron**

**Farmakológiai tulajdonságo**k: A mitoxantron doxorubicin szintetikus analógja, azantracendion vegyületek családjába tartozik, kémiai szerkezete hasonló az antraciklinhez. A doxorubicin-hoz hasonlóan citotoxikus hatása a DNS bázispárjai közé beékelődés (interkaláció) útján jön létre, a DNS dependens RNS és DNS polimeráz és topoizomeráz enzimek gátlásával a DNS szintézist leállítja. Mivel a mitoxantron a sejtben nem vesz részt redukciós folyamatokban, nem képez aktív szabad gyököket és így nem okoz oxidatív károsodást, a doxorubicin-nál kisebb mértékben toxikus vegyület. **17**

**Klinikai farmakológia**: Az intravénás beadást követően jól eloszlik a szövetekben. A szervezetben nem metabolizálódik, és kb. a beadott dózis 30%-az ürül a vesén és epén keresztül. A toxikus mellékhatások előterében a gastrointestinalis károsodás (hányás, hányinger, mucositis) és csontvelő károsodás áll így ezek a mellékhatások limitálják a dózist. A cardiotoxicitást kutyákban még nem figyeltek meg, emberekben csak ritkán, kumulatív dózis feletti adagoknál alakul ki

**Klinikai alkalmazása**: A mitoxantron adagja 5- 6 mg/m2 lassan intravénásan 3 hetente beadva. elhanyagolható mértékű cardiotoxikus tulajdonságát figyelembe véve olyan estekben alkalmazzák a doxorubicin kiváltására ahol a terápia során elérték a kumulatív dózis határát, vagy bizonyítottan kialakult cardiomyopathia és a doxorubicin további adásával tovább súlyosbodhat a beteg állapota. A klinikai indikációi között lymphoproliferativ daganatos megbetegedések kezelése mellett újabban a húgyhólyag átmeneti sejtes carcinoma terápiája szerepel. **14**

**Podofillotoxinok: etopozid, tenipozid**

**Farmakológiai tulajdonságok**: A *Podophyllum peltatum (*mayapple*)* növény toxinjai, növényi kivonatát a népgyógyászatban féregűzésre használták. A podofillotoxinok szemiszintetikus glikozidszármazékai az etopozid és tenipozid kevésbé toxikus vegyületek, tumor ellenes hatásuk támadáspontja a topoizomeráz II enzim gátlása. **17**

**Klinikai farmakológia**: Az etopozid kutyáknak történő intravénás beadását követően súlyos fokú hisztamin felszabadulást írtak le, amit a poliszorbát 80 vivőanyag váltott ki. A szájon át történő alkalmazás az alacsony biológiai értékesíthetőség és erősen változó mértékű felszívódás miatt nem megfelelő beadási út. Az etopozid beadást követően májbeli metabolizáció után ürül ki a szervezetből metabolitjaival együtt. A fő limitáló mellékhatása az intravénás beadást követő Hiperszenzitivitási reakció. **14**

**Klinikai alkalmazása**: Az intravénás beadást követően tapasztalt hiperszenzitivitási reakció és a per os adagolás során mért nem megfelelő mértékű felszívódás miatt klinikai használata nem javasolt. Macskákon történő alkalmazásáról nem született eddig közlemény. **14**

## A mitotikus orsó gátlói

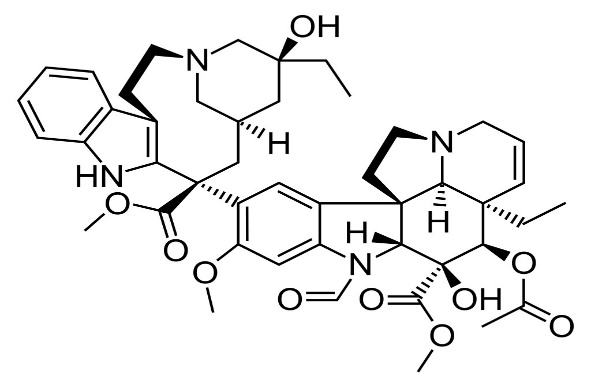
Az állatorvoslásban használatos mitotikus orsóra ható gyógyszerek növényi eredetű komplex szerkezetű vegyületek, ide sorolják a Vinca alkaloidokat és a taxánokat

A mitotikus orsó citoszkeleton része a sejtciklus „M”(mitózis) fázisában játszik kulcsfontosságú szerepet az osztódó sejt testvérkromatidáinak szétválasztásában és az útódsejtekbe jutattásában. A dimer szerkezetű tubulinból polimerizációval felépülő mikrotubuláris rendszer alkotja a mitotikus orsót A Vincaalkaloidok a tubulinhoz kapcsolódva komplexet képeznek; megakadályozva a tubulin további beépülését a már létező mikrotubulusba; így gátolva meg a polimerizációt. A taxánok a mikrotubulus depolimerizáció gátlásával stabilizálja a mikrotubulusokat, így a dinamikus újraszerveződésének megakadályozásával a sejtproliferáció mitotikus fázisban elakad. A mikrotubulusok fontos szerepet játszanak az idegsejtek axonjain terjedő neurotranszmisszióban is. **14 17**

**Vinca-alkaloidok vincristin, vinblastin**, vinorelbin, vindesin



17. ábra Rózsás meténg (Catharanthus roseus)



17. ábra Vinkrisztin

**Farmakológiai tulajdonságok**: A Vinca-alkaloidok közül a vincristin és a vinblastin a természetben előforduló vegyületek, a rózsás meténg (korábban nevén *Vinca rosea,* jelenleg *Catharanthus roseus 17. ábra*) fitotoxinjai, a vinorelbin, vindesin a vinblastin szemiszintetikus származékai. A Vinca alkaloidok szerkezete két alegységből áll a négy gyűrűből felépülő katarantin és az öt kondenzált gyűrűt tartalmazó vindolin (18. ábra). A csoport vegyületeinek hatásmechamizmusa megegyezik, elsősorban a vincristin és a vinblastin használata, az állatorvoslásban széles körben elterjedt. A Vinca-alkaloidok egyszerű diffúzióval jutnak a sejtbe.**17**

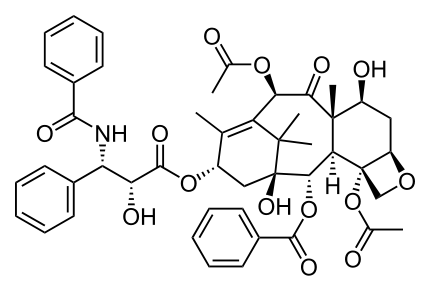
**Kliniai farmakológia**: Szájon át adagolva biológiai értékesíthetősége alacsony, ezért intravénásan adagolandók. A beadást követően a szöveti eloszlásuk gyors, hosszú felezési idővel, lassan távoznak a szervezetből. A Vinca-alkaloidok nagymértékben metabolizálódnak, a máj mikroszomális citokróm P450 enzimrendszerében, majd a metabolitok epén keresztül ürülnek ki. A vesén keresztül történő kiválasztódás nem jelentős mértékű. A vincristin és a vinblastin toxicitásukban különböznek a vincristin kevésbé okoz csontvelő károsodást, viszont a perifériás neurotoxikus hatása elsősorban a vincristin jellemzője általában paraesthesia formájában jelenik meg. Az emésztőszervi mellékhatások, motilitási zavarok constipatio ritkábban paralyticus ileus is előfordulhatnak.**14**

**Klinikai alakalmazás**: A vincristin túlnyomórészt a kutyák és macskák kombinációs lymphoma protokolljainak része. Adagja 0.5 - 0.75 mg/m2 intravénás bóluszban hetente beadva. A Vinca-alkaloidok szövetizgató, hólyaghúzó hatásúak paravénás beadásuk szöveti necrosishoz vezethet bár kevésbé súlyos mértékben, mint a doxorubicin. Az extravasatio elekerülése érdekében fokozott figyelmet kell fordítani a biztos intravénás beadásra. A vinblastint gyakran használják a mastocytoma gyógyszeres terápiájában önállóan vagy kombinációs protokollok részeként. Adagja 2.5 mg/m2 iv.1-2 hetente vagy 3.0- 3.5 mg/m2 iv 2 -3 hetente. **14 17**

**Taxánok paclitaxel, docetaxel**



19. ábra Közönséges tiszafa vagy tiszafenyő (Taxus baccata)



18. ábra Paclitaxel

**Farmakológiai tulajdonságok**: A taxánok a tiszafafélék (Taxaceae 19. ábra) családjába tartozó növényfajok természetesen előforduló fitotoxinjai (20. ábra). A docetaxel a tiszafa *(Taxus baccata*) növényi kivonatának félszintetikus származéka a paclitaxelt a csendes-óceáni *Taxus brevifolia* kéregből állítják elő. A taxánok citotoxikus hatásukat a sejtekben a mikrotubulus rendszer depolimerizációs folyamatának gátlásával fejtik ki, ezzel a sejtproliferáció elakadását okozzák a mitosis fázisában.

**Kliniakai farmakológia**: A klinikai használatuk nehézségekbe ütközik, ugyanis rosszul oldódnak folyadékokban és a paclitaxel hatóanyag tartalmú gyógyszerkészítményekhez adott Cremophor EL illetve a docetaxelnél alkalmazott Poliszorbát 80 segédanyagok nem teszik lehetővé intravénás beadásukat. A paclitaxel és docetaxel hatóanyagok gyorsan eloszlanak a szövetekben, a szervezetből lassan ürülnek ki elsősorban májban történő metabolizáció útján epével távoznak. A vesén keresztül történő elimináció kevesebb, mint 10%. A gyógyszerkészítményekben használt segédanyagokra adott fokozott hisztamin felszabadulással járó jelentős túlérzékenységi reakciók a legfőbb toxikus mellékhatásai.

**Klinikai alkalmazás**: Az állatorvosi onkológiában ritkán használt hatóanyagok, elsősorban a gyakran az előkezelés ellenére kialakuló túlérzékenységi reakciók miatt. [[26]](#endnote-26)Újabb gyógyszerfejlesztéseknek köszönhetően az Egyesült Államokban 2015-ben forgalomba került kizárólag állatorvosi felhasználására szánt paclitaxel hatóanyag tartalmú micellás technológiával készült, Cremophor EL segédanyag mentes gyógyszer (Paccal® Vet CA1 Oasmia Pharmaceutical).[[27]](#endnote-27) A kutyák részére törzskönyvezett készítmény indikációjában emlő és pikkelyhámsejtes carcinoma kezelése szerepel. Egy klinikai vizsgálatban mastocytoma gyógyszeres terápiájában alkalmazták, a kedvező terápiás eredmények mellett a hiperszenzitivitási reakció kialakulási aránya 1% körül alakult.[[28]](#endnote-28)

## Egyéb daganat-ellenes hatású gyógyszerek

**L-Aszparagináz**

**Farmakológiai tulajdonságok**: Az L-aszparagináz enzim funkciója az L-aszpraragin aminosav hidrolízisének katalizációja, a reakció során az aminocsoport oldallánc eltávolításával aszparaginsav keletkezik. Az aszparagin nem esszenciális aminosav, a szervezet képes előállítani, a normális sejtekben található [aszparagin-szintetáz](https://hu.wikipedia.org/w/index.php?title=Aszparagin-szintet%C3%A1z&action=edit&redlink=1) enzim [glutaminról](https://hu.wikipedia.org/wiki/Glutamin) egy aminocsoport aszparaginsavra áthelyezésével szintetizálja az aszparagint. Bizonyos lymphoid eredetű tumor sejtekben hiányzik az [aszparagin-szintetáz](https://hu.wikipedia.org/w/index.php?title=Aszparagin-szintet%C3%A1z&action=edit&redlink=1) enzim, így a fehérjeszintézishez szükséges aszpraragint a keringésből kell felvennie. Az L-aszparagináz enzim a tumorsejtekbe került aszparagin lebontásával azok fehérjeszintézisét gátolja meg. L-aszparagináz szelektív toxicitása a normál sejtek aszparagin szintetizáló képességének tulajdonítható.

***Klinikai farmakológia:*** AzL-aszparaginázt subcutan, intramuscularisan és intraperitonealisan is be lehet adni. Lassan diffundál a véráramból az extracelluláris térbe, a vérplazma szint hetekkel a beadást követően is megfelelően magas marad. A toxikus mellékhatások közül lényeges a túlérzékenységi reakció, ami ismételt gyógyszerbeadást követően alakulhat ki.[[29]](#endnote-29) A hiperszenzitivitási reakció megelőzése érdekében kortikoszteroid és antihisztamin előkezelés szükséges, valamint a beadást követően órákig a beteg megfigyelése.**14**

***Klinikai alkalmazás***: AzL-aszparaginázt széles körben használják lymphoproliferatív megbetegedések terápiájában, adagja 400 IU /ttkg im vagy sc, illetve 10,000 IU/m2 im vagy sc. Rezisztencia kialakulásának megelőzése érdekében elsősorban relapszusba került lymphomás betegeknél alkalmazzák. **14**

**Kortikoszteroidok**

**Farmakológiai tulajdonságok*:*** A szervezetben a mellékvesekéregben termelődő kortikoszteroid hormonok (kortizonhidrokortizon) szteroid vázas molekulák. szintetikus úton előállított hatóanyagaik mind a humán medicinában, mind az állatorvoslásban számos kórkép klinikai terápiájában töltenek be fontos szerepet. Számos szintetikus kortikoszteroid közül aklinikai onkológiában elsősorban prednizolont, metil-prednizolont, betametazont, dexametazont és triamcinolont használnak, a gyógyszer kombinációkban főleg a prednizolon **szerepel.** Jelentős a **gyulladáscsökkentő hatásuk a**gyulladásban részt vevő sejtekreésgyulladásos mediátorokra kifejtett hatásuk révén. Az immunválasz befolyásolásán keresztül érvényesül jelentős mértékű immunszuppresszív hatásuk. katabolikus hatásuk révén lényeges hatást gyakorolnak a szervezet intermedier anyagcseréjére. Fontos szabályozói a szénhidrát-anyagcserének, hatásukra fokozódik a glükoneogenezis, hyperglykaemia alakul ki. A fehérje metabolizmusban a katabolikus folyamatok túlsúlya miatt fokozódik a fehérjebontás és csökken a fehérje szintézis. A zsírszövetre gyakorolt hatása miatt a zsírraktárak átépülnek. A prednizolon heamatopoeticus daganatokban a tumor sejt pusztító hatásukat apoptosis indukálásán keresztül fejti ki. Az apoptosis kiváltás hátterében álló mechanizmusok még tisztázásra várnak, feltehetőleg összetett folyamatok együtthatójaként valósul meg.

**Klinikai farmakológia:** A prednizolon per os folyamatosan adagolható. A kutyákban és macskákban magas dózisok is jól tolerálhatóak. A dózis folyamatos hetek alatt történő csökkentése szükséges a legkisebb hatásos dózis huzamosabb ideig fenntartható. A kortikoszteroid terápia mellékhatásaként gyakran jelentkezik polyuria, polydypsia, polyphagia hosszú idejű nagy dózisban történő alkalmazáskor iatrogén Cushing-szindróma alakulhat ki. Az immunszuppresszió miatt fokozódik a fertőzések kialakulásának veszélye.Ritkábban gyomor protektív mechanizmusainak gátlása révén gyomorfekély és vérzés is előfordul. A hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelyre kifejtett negatív feedback hatása révén csökken az ACTH termelődés és mellékvesekéreg atrophia jelentkezhet.[[30]](#endnote-30)

**Klinikai alkalmazás:** Kutyáknál és macskáknál is széles körűen alkalmazzák a malignus lymphoproliferatív daganatos megbetegedések, mastocytoma, és agydaganatok terápiájában. Kutyáknál lymphoma kombinációs protokollok részeként a prednizolon kezdő dózisa napi 2mg/ttkg per os 3-4 hét alatt fokozatosan csökkentve az adagolást. Macskák adagja szükség szerint napi 5 mg egyszer vagy kétszer. A kortikoszteroidokat a kemoterápia mellékhatásinak kezelésében gyakran használják, túlérzékenységi reakciók megelőzésére vagy kezelésre, illetve a steril hemorrhágiás cystitis kezelésére is gyulladáscsökkentésre. Gyulladáscsökkentő adagja 0,5-1 mg/ttkg napi egyszer a tünetektől függően csökkenthető.**14**

# Kemoterápia kezelések kivitelezése az állatorvosi klinikai gyakorlatban

## Általános szempontok, protokoll és adag meghatározása

A kemoterápiás kezelés megkezdéséhez elengedhetetlenül fontos a pontos diagnózis felállítása. A diagnózis alapja minden esetben mintavételt követő citológiai vagy inkább szövettani eredmény kell hogy legyen, a daganat „grade” besorolásával. A tumor progressziójának felméréséhez képalkotó vizsgálatok szükségesek, ez alapján történhet meg a stádiumba sorolás, az ún. „staging”. Az alapos fizikális vizsgálattal és kiegészítő laborvizsgálatokkal a beteg általános állapotáról és esetleg egyidejűleg fennálló betegségekről kapunk képet. Ezeknek az információknak nem csak a megfelelő kemoterápiás kezelés megválasztásában van alapvető szerepe, hanem a betegség kimenetelét illető kórjóslatban is.

Ugyanilyen fontos a daganatos beteg kutya vagy macska tulajdonosának megfelelő tájékoztatása. A gazdával történő konzultációra mindig elegendő időt kell hagyni. A diagnózis átbeszélését követően fel kell vázolni a kezelési lehetőségeket. Fontos átbeszélni a különböző kezelésekkel elérhető terápiás eredményeket, elérhető élethosszt és életminőséget. Érdemes a szakirodalomból statisztikai adatokat gyűjteni a várható kimenetellel kapcsolatban. A tulajdonost továbbá tájékoztatni kell az kezelések várható időtartalmáról, a kezelések menetrendjéről, a gyógyszerek beadásának módjáról, a szükséges kontrollok gyakoriságáról. Részletesen ki kell térni arra, hogy a várhatóan előforduló mellékhatások milyen módon befolyásolhatják a beteg életminőségét és élettartamát, milyen megelőző lépéseket kell tenni a kezelések során. A gazdával alaposan át kell beszélni az otthoni ápolás feladatait és az esetleg fellépő állapotromlás esetén teendőket. Fontos tájékozatni a kemoterápia során használt gyógyszerek illetve a beteg által ürített testváladékok milyen veszélyt jelentenek az emberre és a környezetre, milyen biztonsági előírásokat kell alkalmazni. Végezetül a kezelések várható anyagi vonzatát is fontos megbecsülni. Az elhangzottakról érdemes részletes írásos tájékoztatást is adni. A tulajdonostól nem várható el ilyen kérdésben azonnali döntés meghozatala a gazda mindig kapjon pár nap gondolkodási időt, hogy az elhangzott információkat figyelembe véve a saját és családja körülményeire való tekintettel hozhassa meg a daganatos állat számára legkedvezőbb döntést.

Amennyiben a döntés megszületett, a lehető leghamarabb el kell kezdeni a kezelést. Ha sebészi beavatkozást követően kezdjük el a kemoterápiát adjuváns terápiaként, a műtét után 10-14 nappal kerülhet sor az első gyógyszerbeadásra, ugyanis a citotoxikumok sejtproliferácó gátló hatása jelentősen lassítja a sebgyógyulást.

A tumor szövettani képének megfelelően történik a kezelésre alkalmas gyógyszerek kiválasztása. Általában előre kidolgozott kezelési protokoll szerint történik. A protokoll meghatározza gyógyszerek kombinációit és adagolás menetrendjét. a megfelelő protokoll kiválasztását számos tényező befolyásolhatja. A protokoll kiválasztásához ismerni kell a citosztatikumok farmakológiai tulajdonságait, gyógyszer kölcsönhatásokat, toxikus mellékhatásait valamint a beteg faja, fajtája, egészségi állapota egyéb betegség is befolyásolja a gyógyszer választást.**14** A protokoll kiválasztását lehetőleg onkológus állatorvos végezze. A protokollokban a citotoxikus gyógyszereket meghatározott időközönként ciklusokban adják. A kezelések között elég időnek kell eltelnie, hogy a normál szövetek regenerálódhassanak, anélkül hogy a visszamaradó tumor újból növekedésnek indulna. azt a pontot ahol daganat-ellenes gyógyszerek toxikus mellékhatása a legkifejezettebb nadírnak nevezzük. A nadír időpontja a különböző gyógyszereknél és különböző toxikus mellékhatásonként eltérő.**15** A legtöbb citosztatikum csontvelő károsító hatása a kezelést követően 7-10 nappal ér el a nadírt. Ezért ezeket a gyógyszereket a klinikai gyakorlatban általában 3 hetes ciklusonként adják be. A kombinációs protokollban szereplő más gyógyszereket hetente vagy folyamatosan adagolhatják.

Az adag meghatározásánál két lényeges hibát lehet elkövetni: aluldozírozni vagy túladagolni. Alacsony dózisnál a kívánt hatás elmarad, nagyobb eséllyel alakulhat ki később szerzett rezisztencia. Egy kísérletben 20%-al csökkentett gyógyszer koncentráció 50%-al csökkentette a gyógyulási arányt.**15** Éppen azért törekedni kell a lehető legnagyobb dózis alkalmazására. Minden gyógyszernél a maximális tolerálható dózist kell beadni a lehető legnagyobb gyakorisággal. Meghatározható az ún. dózis intenzitás, ami időegység alatt beadott gyógyszer mennyiséget jelent (mg/m2/hét).[[31]](#endnote-31) A citotoxikus gyógyszerek terápiás sávja szűk, könnyen túladagolhatóak. A súlyos olykor életveszélyes toxikózis elkerülése érdekében fontos a beadandó dózis pontos megállapítása. Az állatorvosi onkológiában a kemoterápiában használt citotoxikus gyógyszerek adagját testfelszínre (BSA Body Surface Area: mg/m2) vonatkoztatva számolják ki. **14** **31** Az általános szabály alól kivételt képez az empirikusan bevezetett doxorubicn adagolása, a 15 kg-nál alacsonyabb testtömegű kutyák és macskák esetében kevesebb toxikus mellékhatás kialakulásával járt testtömeg alapján meghatározni az dózist.**14** A megmért testtömeg többféle képlet segítségével is átváltható testfelszínre. A legegyszerűbb előre elkészített táblázattal meghatározni az adott tömeghez tartozó testfelszínt.

## Citotoxikus gyógyszerek előkészítése beadáshoz



21. ábra Citosztatikumot tartalmazó infúzió előkészítése a biztonsági fülkében

Az állatorvosi praxisokban általában használt gyógyszerek felhasználási módjától a kemoterápiában alkalmazott daganat-ellenes hatású gyógyszerekkel történő munkavégzés jelentősen eltér Mivel a citotoxikus hatóanyagok hatásukat a normál sejtekre is kifejtik, potenciálisan veszélyes mutagén, teratogén, karcinogén, embriotoxikus hatással rendelkeznek. A citosztatikumok és citotoxikus anyagok veszélyes anyagnak minősülnek, a genotoxikus hatásuk miatt legkisebb adagjuk is káros lehet az egészségre. A veszélyes anyaggal való érintkezés az ún. expozíció megtörténhet belégzéssel, szájon át, a bőrön, a nyálkahártyán keresztül vagy egyéb úton a szervezetbe jutva. Bizonyított tény, hogy szerekkel történő expozíció egészségügyi állapotok kialakulásáért felelős. Utódkárosító hatásuk révén többek között retardált magzat fejlődést, spontán vetélést, koraszülést okozhatnak, továbbá kromoszóma vagy génmutációkat, myeloid dysplasia-t, leukémiát, pajzsmirigy carcinomát vagy egyéb rákos megbetegedések kialakulását. A citotoxkus gyógyszerekkel történő expozíció, fokozott veszélyt jelent nemcsak a kezelésben résztvevő beteg számára, hanem a terápia végrehajtását végző állatorvosra és az állategészségügyi személyzet számára is. A szakszerűtlen munkavégzésből adódó szer expozíció és környezeti kontamináció megakadályozására az Országos Gyógyszerészeti Intézet citosztatikus keverékinfúziók előállításhoz kiadott módszertani levelében foglalt szabályok betartása az állatorvosi praxisokban is ajánlott. A hatályos OGYI-P-64-2007/2012 számú módszertani levél bevezetése szerint a levél „azokat a feltételeket rögzíti, amelyek a tudomány mai állása szerint mind a gyógyszer készítője, mind a gyógyszerelésben részesülő beteg számára a legbiztonságosabb körülményeket biztosítják.”[[32]](#endnote-32)A daganatellenes gyógyszerek csak alkalmazásukban jártas állatorvos ellenőrzése mellett alkalmazhatóak. Valamennyi dolgozóval meg kell ismertetni a citotoxikus szerekkel történő munkavégzés egészségkárosító kockázatait, személyes biztonsági előírásokat, a megfelelő gyógyszer kezelési technikát, a kontamináció lehetséges módjait és a megelőzésükre született rendszabályokat. A fokozott veszély miatt tilos fiatalkorúak, terhesek nők, szoptató anyák citotoxikus szerekkel történő bármilyen munkavégzése, reproduktív korú nők teljes körű tájékoztatást követően, egyéni döntés alapján vállalhatnak el ilyen jellegű munkát. Az citotoxikus szerrel dolgozóknak rendszeres munkaegészségügyi ellenőrzésre kell járniuk.[[33]](#endnote-33)

A kemoterápiás kezelés minden munkafázisában, minden résztvevőnek beleértve az állatot rögzítését végző szakszemélyzetet is személyi védőfelszerelés viselése kötelező. A haj lefedésére gumírozott, egyszer használatos műtéti védősapka használata előírt.Normál munkavégzéshez egyszerű szájmaszk, permet belélegzésének fokozott veszélye eseten pormaszk (részecskék ellen védő, egyszer használatos EN 149 szabvány szerinti FFP3 védelmi osztály) viselése szükséges. A ruházatra elől zárt, nyaknál es csuklónál szorosan záródó, nem vízáteresztő, hosszú ujjú, védőköpenyt kell húzni. a védőruházatnak a teljes testet takarnia kell, és nem lehet túl hosszú. A citosztatikummokkal való tevékenység során a kéz kontamináció veszélye különösen nagy, ezért megfelelő védőkesztyű viselése különösen fontos. A citotoxikus szerek közül a ciklofoszfamid ép bőrön át történő felszívódása bizonyított. Az expozíciós időtől függően egyes lipofil citosztatikumok, keresztül penetrálhatnak a kesztyűn. A citosztatikus szerek kezelésekor dupla latex kesztyű vagy citotoxikus vegyianyagok ellen védelmet biztosító speciális védőkesztyű (MSZ EN 374-3 szabvány) viselése szükséges. A védőkesztyű mandzsettáját a köpeny ujjára kívülre kell ráhúzni, dupla kesztyű viselése esetén elegendő csak a külsőt. Púdermentes kesztyűk viselése ajánlott ugyanis a púder megkötheti a kiömlő folyadékot így fokozva az expozíciót. A színes vagy dupla kesztyű viselése megkönnyíti a sérülés vagy kontamináció észlelését, ilyenkor azonnal cserélni kell a kesztyűt. A kesztyű felvétele előtt és levétele után is mindig alaposan kezet kell mosni. Az esetleg fröccsenő folyadék ellen MSZ EN 166 szabványnak megfelelő védőszemüveg viselése ajánlott. A cipőre egyszer használatos ellenálló cipővédő (lábzsák) felhúzása szükséges.**33** Védőfelszerelés viselése szükséges a véletlenül kifolyt folyadék feltakarításakor is és a beteg kemoterápiás kezelést követő 48 órán belül ürített testváladékaival történő érintkezéskor is. Ha a kemoterápiás gyógyszereket otthon szájon át adagolják, a tulajdonost elegendő védőkesztyűvel kell ellátni, amit viselnie kell a tabletta beadásakor.[[34]](#endnote-34)

A kemoterápiás kezelésre szánt gyógyszerek előkészítésének helyszínére is több követelmény vonatkozik. A helyiség felületeinek könnyen tisztíthatónak és fertőtleníthetőnek kell lennie, sima, résmentes, tisztító- és a fertőtlenítőszereknek ellenálló, padozat, falfelület, és munkaasztal szükséges. A kórházakban a citosztatikumok feloldását és hígítást erre a célra kialakított helyiségben kialakított biztonsági vegyifülkében (21. ábra) végzik. A munkatérben vertikális levegőáramlás ún. laminar air flow (LAF) biztosítja az esetleg levegőbe kerülő vegyszer távozását.**33** Az állatorvosi rendelőkben, állatkórházakban általában ilyen munkaterület ritkán található, így a gyógyszer előkészítésre szánt helyiségnek következő minimális követelményeknek kell megfelelniük: a gyógyszer előkészítésre kijelölt munkapultot egy kis átmenő forgalmú elzárt szobába kell elhelyezni. A munkafelületet eldobható, műanyag hátú nedvszívó papírral kell befedni, a gyógyszerekkel történő munkavégzést pedig egy nagy műanyag zsákon belül kell végrehajtani, hogy csökkenjen a környezet szennyeződésnek lehetősége a munka végeztével a közelben elhelyezett veszélyes hulladékgyűjtő edénybe kell elhelyezni használt szennyezett felszerelést, eszközöket, ampullákat, eldobható védőfelszerelést.**34**



22. ábra



23. ábra

Tanulmányok bebizonyították, hogy a citotoxikus gyógyszerekkel történő munkavégzés során, a hagyományos módon, tűvel történő folyadék felszívásakor a legnagyobb az expozíció kockázata (*22. ábra*). Az oldat készítés során a kontamináció és expozíció kockázatának minimálisra csökkentéséhez tűmentes speciális zárt rendszerek használata ajánlott (*23. ábra*). A zárt rendszerű gyógyszerátviteli eszköz (*CSTD: closed system drug transfer device*) a Kórházi Gyógyszerészek 18. Kongresszusán (Zrínyi, 2012) elhangzott meghatározás szerint olyan eszköz, „amely mechanikusan megakadályozza, hogy maga a gyógyszer vagy annak bármilyen elporlasztott formája a környezetbe kerüljön, és ott szennyeződést okozzon. Egy ilyen rendszer tökéletes lég- és szivárgásmentes.”[[35]](#endnote-35)A citotoxikus szerek kijutását megakadályozó biztonsági rendszerekben az injekciós ampulla, a fecskendő illetve infúziós zsák teljesen zárt rendszerként illeszkedik egymáshoz. a folyadék átjutatása egy speciális injekciós kanülön keresztül történik. Az elemeket szétválasztva a membránok szoros záródása akadályozza meg a folyadék környezetbe történő szivárgását. Az eszközök között fennálló nyomás különbséget egy expanziós kamra egyenlíti ki meggátolva a veszélyes folyadék aeroszol képződését és levegőbe jutását.**33** A tűmentes elemek a véletlenül bekövetkező tűszúrás veszélyét is megszűntetik. Magyarországon többféle zárt rendszerű gyógyszerátviteli eszköz van forgalomban: PhaSeal™ rendszer (gyártó: Becton Dickinson Hungary Kft <http://www.bd.com/pharmacy/phaseal/> ) Tevadaptor® rendszer (gyártó és forgalmazó: Teva Magyarország Zrt. [http://tevadaptor.hu/)](http://tevadaptor.hu/)%20) valamint a Cyto-Set® Mix vagy Mini-Spike® Chemo V rendszerek (forgalmazó: B. Braun Medical Kft. <http://www.biztonsagosinfuziosterapia.hu/).> A rendszerek elemei közt általában szerepel ampulla adapter, fecskendő adapter, infúziós adapter és különböző csatlakozó szettek. A rendszerek nemcsak az oldat elkészítése, bekeverése és felszívása során alkalmazhatóak, hanem a betegbe történő beadáskor is.

## A citosztatikumok beadása a betegnek



24. ábra Kutya kemoterápiás kezelése

A gyógyszerbeadást megelőzően ismételten ellenőrizni kell a citosztatikum adagolását, az adott beteg részére kiszámolt adagokat, a gyógyszerek koncentrációját valamint mennyiségét. Számítási hiba könnyen életveszélyes túladagoláshoz vezethet. A kemoterápiás kezelést végző állatorvosnak ismernie kell lennie a citosztatikumok beadásának technikai követelményeit. A gyógyszerbeadási módot általában a szer farmakológiai tulajdonságai határozzák meg. A kemoterápiában használt szereket intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután, intralézionálisan esetleg közvetlenül testüregbe lehet beadni. A leggyakrabban intravénás úton adják be a gyógyszereket (24. ábra).[[36]](#endnote-36) Az intravénás beadáshoz minden esetben vénakanül beültetése szükséges. Valamelyik perifériás véna (v. cephalica antebrachii, v. saphena) használható a célra. Minden kezelés alkalmakor más-más végtag használata időt ad a regenerálódáshoz. A többször kell fertőtleníteni. Meg kell kísérelni első próbálkozásra megfelelően a vénába jutatni a kanült, ugyanis a vénából a többszöri punkció következtében keletkezett sérüléseken keresztül citosztatikum juthat ki a környező szövetekbe. A vénakanülhöz Luer-Lock adapterrel ellátott hosszabbító szett vagy háromágú csap csatlakoztatása biztonságosabbá teszi a gyógyszer beadását. A kanült 5-10 ml fiziológiás sóoldattal kell átöblíteni, hogy meggyőződjünk a megfelelő helyeződésről. Az öblítő folyadék nem tartalmazhat heparint, mivel számos citosztatikum hatását befolyásolja. A gyógyszer teljes beadása alatt folyamatosan figyelni kell a vénakanül helyét és a végtagot, tekintettel a paravénás beadás jeleire. A biztonságos vénakanül beültetés és a gyógyszerbeadás körülményeinek biztosítására nyugtalan, fizikailag nehezen rögzíthető állatoknál minden kezelést megelőzően szedálás szükséges. Szedálásra alacsony dózisú medetomidin, butorfanol kombináció általában megfelelő, a művelet végrehajtását követően a hatás visszafordítható atipamezol beadásával. Rizikóbetegek nyugtatásra butorfanol, midazolam kombináció is alkalmas lehet.**36**

Nagy figyelmet kell fordítani arra, hogy a citosztatikumok egy része (Vinca-alkaloidok, doxorubin) erős szövetizgató hatású, paravénásan beadva súlyos szöveti necrosis alakulhat ki. Extravasatioról beszélünk, amikor potenciálisan szövetkárosító tulajdonságú citosztatikum jut ki a beadási hely körüli bőr alatti kötőszövetbe. [[37]](#endnote-37)A gyógyszer beadás alatt extravasatio gyanúja merül fel, ha a kanül környékén duzzanat észlelhető, a beteg a beadáskor fájdalmat jelez. Szövetizgató hatású szer extravastio gyanúja esetén, még a tünetek megjelenése előtt azonnal el kell kezdeni a kezelést. Azonnal meg kell szüntetni a készítmény beadást. Minden erőfeszítést meg kell tenni a szövetek közé jutott citosztatikum teljes eltávolítására. A vénakanül eltávolítása előtt meg kell kísérelni a lehető legtöbb szert visszaszívni. A kanül körül kialakult duzzanatból egy 27G tű segítségével a lehető legtöbb szert le kell szívni. A szövetek közt visszamaradó szer koncentrációja a vénakanülön át adott fiziológiás sóoldattal hígítható. Az extravasatio helyén alkalmazott meleg borogatás segíti a szer vérkeringésbe jutását, míg a hideg borogatás csökkentheti a szer toxicitását és lokalizálhatja azt. Jéghideg borogatás használható doxorubicin extravasatio esetén, míg Vinca-alkaloidok vagy etopozid kijutása esetén inkább a száraz, meleg borogatás ajánlott. A szakirodalomban egyes citosztatikumok okozta extravasatio kezelésére specifikus kezeléseket is leírtak: Vinca-alkaloidok extravasatioja esetén egy órán belül hialuronidáz vagy dexametazon tartalmú steril sóoldattal az extravasatio helyének beszűrése, továbbá az antraciklinkek köztük a doxorubicin miatt kialakult extravastio kezelésére dexrazoxán (Cardioxane®), mint antidotum intravénás beadását 3 napon keresztül.**37** Az extravasatio helye a kijutást követő 7-10 napig általában nem néz ki túl súlyosnak. A kevésbé szövetizgató hatású citosztatikumok okozta extravasatio helyén néhány hétig gyulladásos tünetek figyelhetőek meg. A Vinca-alkaloidok vagy a legsúlyosabb szövetkárosító hatású doxorubicin okozta extravasatio helyén a gyulladásos folyamatok a beadást követő 2-3 hónap alatt fokozatosan súlyosbodnak, szövet nekrózis alakul ki.[[38]](#endnote-38) A fokozódó szövet elhalás következtében kialakuló mélyülő fekélyek elérhetik az alatta fekvő izmokat, inakat, csontot. A sebek másodlagos bakteriális fertőződése tovább súlyosbíthatja a képet. A naponta végzett sebkezelés során az elhalt szövetek eltávolítását követően a szer maradványok eltávolításához alaposan steril fiziológiás sóoldattal át kell mosni a sebet, majd hidrofil kötéssel fedni. Nem szabad megfeledkezni a megfelelő fájdalomcsillapításról sem. Kiterjedt, súlyos fokú szövet nekrózis a végtag amputációjához is vezethet.**37 38** Az extravasatio egy életminőséget jelentősen rontó, erős fájdalommal járó, olykor életet veszélyeztető komplikációja lehet a kemoterápiának, kezelése hosszadalmas és jelentős költségekkel jár, ezért megelőzésére különös figyelmet kell fordítani a citotoxikus gyógyszerek beadása során.

A citosztatikumok intramuszkuláris beadásához a caudális combizmokat vagy az ágyéktájék izmait használják. A szubkután adandó gyógyszereket általában a lapocka tájékának bőre alá adják be. Minden esetben az injektálás előtt a fecskendő dugattyúját visszahúzva fontos meggyőződni, hogy a tű nem érint véreret. A tumorba közvetlenül intralézionális gyógyszerbeadást általában inoperábilis lágyszöveti tumoroknál alkalmaznak. Az állatorvosi onkológiában farmakológiai tulajdonságaik miatta ciszplatint és az 5-fluorouracilt használják ilyen módon. A daganatba a lehető legegyenletesebben kell eloszlatni a gyógyszert.**36**

Egyes citotoxikus gyógyszerek szájon át, tabletta formájában is beadhatóak. A tabletták külső védőbevonata megakadályozza, hogy bárki a hatóanyaggal közvetlen érintkezésbe kerüljön A hatóanyaggal történő érintkezés elkerülés érdekében a tablettákat soha nem szabad megosztani, széttörni, a kapszulákat szétnyitni továbbá az állatnak a gyógyszer szétrágása nélkül kell megpróbálni beadni, elkerülve a szer levegőbe kerülését és belégzését. A szer esetleges bőrre kerülésének kivédésre beadáskor mindig latex védőkesztyűt kell felvenni**.** Ha az állat tulajdonosa otthon adja be a tablettát, elegendő és megfelelő minőségű kesztyűvel el kell látni és figyelmeztetni kell a gyógyszer beadás előtti és utáni kézmosásra is. **36**

Fontos kihangsúlyozni, hogy a citosztatikumok bármely módon történő beadásakor minden résztvevőnek megfelelő védőöltözet viselése szükséges.

## Kemoterápia során jelentkező mellékhatások kezelése és megelőzése

A kemoterápia sikerességét nagymértékben befolyásolja a kezelésekkel törvényszerűen együtt járó toxikus mellékhatások súlyossága és ezek megelőzésére és kezelésére tett intézkedések. A citosztatikumok toxikus mellékhatásait a beadás után korán 24-28 órán belül és későn 2-14 napot követően kialakuló csoportokba lehet sorolni. A korán fellépő mellékhatások közé sorolják a gyógyszerek beadását követően kialakuló túlérzékenységi reakciót. Bármely gyógyszer beadását követően kialakulhat első típusú hiperszenzitivitási reakció, mely során kifejezett hízósejt degranulációt követően nagy mennyiségű hisztamin szabadul fel, de az állatorvosi onkológiában leggyakrabban L-aszparigináz és a doxorubicin alkalmazásakor figyelték meg. a tünetek általában második beaadást követően jelentkeznek gyakran néhány órán belül. tünetként lehet urticaria, hányás, hasmenés, arcödéma, pruritus jelentkezhet. Súlyos esetekben akár a keringés összeomlásával járó anafilaxiás sokk is kialakulhat. A túlérzékenységi reakció fellépésekor a gyógyszerbeadást meg kell szüntetni majd rövid hatású kortikoszteroid (dexametazon nátrium foszfát 0.5–1 mg/ttkg vagy metil-prednizolon szukcinát 30 mg/ttkg) illetve antihisztamin (pl. difenhidramin 1 mg /ttkg) injekciókat kell beadni intravénásan. Az anafilaxiás sokk kezelésére izotóniás krisztalloid infúziót (Salsol, Ringer-laktát) kell adni sokkban használt adagokban, továbbá adrenalin injekció adható szükség szerint. A doxorubicin infúzió a beadás során kialakult túlérzékenységi reakció tüneteinek rendeződését követeőn lassabb cseppszámmal tovább adható. A túlérzékenységi reakciók esélye többszöri beadást követően növekszik, megelőzésre antihisztamin valamint kortikoszteroid előkezelés alkalmazható.[[39]](#endnote-39)[[40]](#endnote-40)

A citosztatikumok későn kialakuló mellékhatásaiért a normál sejtek osztódását is gátló toxikus hatásuk felelős. Minden citotoxikus gyógyszerre különböző mértékben jellemző a csontvelő gyorsan osztódó sejtjeinek károsító hatása, amelynek a következményeként elsősorban a fehérvérsejtek számának csökkenése figyelhető meg a hematológiai vizsgálatok során. Bizonyos malignus kórképeknél csontvelő érintettség miatt a myelosuppressio tovább súlyosbodhat. A csontvelő károsodása leginkább a neutrophil granulocyták számának csökkenésében érhető tetten. A neutropenia okozta gyengébb immunválasz miatt gyakrabban alakulnak ki fertőzések akár szepszis, ezek felismerése és megfelelő kezelése életmentő lehet egy daganatos beteg kezelésekor. A netropenia a legtöbb citotoxikus szer dózis limitáló toxicitása. A fehérvérsejt szám és a neutrophil granulocyta szám nyomon követése elengedhetetlen a kemoterápia során, ezért minden kezelés előtt 24 órán belül szükséges a vérkép ellenőrzése. A neutrophil szám a mélypontját, nadírját általában a gyógyszerbeadást követő 7-10-ik napon éri el. A fázis specifikus citotoxikus szereknél a myelosuppressio rövidebb ideig tart. A vinkrisztinre és az L-aszpariginázra kevésbé jellemző csontvelő károsító hatás. Általában ha a kezelés előtt mért neutrophil szám 3×109/l alá csökken, a kezelést el kell halasztani. A kezelést követően 1 héttel vagy a nadír becsült időpontjában is célszerű ellenőrizni a vérképet. A testhőmérséklet mérése minden alkalommal a betegvizsgálat része kell, hogy legyen. Az állat testhőmérséklet mérésére az állat tulajdonosát is meg kell tanítani, hogy otthon is el tudja végezni szükség esetén akár naponta többször is. A fertőzések gyakran lázzal járnak, de fontos megjegyezni, hogy a normális vagy akár szubnormális testhőmérséklettel sem zárható ki egy akár életveszélyes fertőzés sem. Akár olyan nem specifikus általános tünetek, mint letargia, gyengeség étvágytalanság is utalhatnak akár szepszisre. Ha beteg panasz-és lázmentes, de a 1×109/l neutrophil szám vagy a fehérvérsejt szám 3×109/l alá csökken célszerű másodlagos fertőzések megelőzésére antimikróbás profilaxist alkalmazni. erre a célra széles spektrumú antibiotikumok például amoxicillin-klavulánsav vagy enrofloxacin adhatóak szájon át egy hétig. A vérkép ellenőrzését néhány napon belül meg kell ismételni. Abban az esetben, ha a beteg lázas, vagy egyéb általános tünetek mellett tachycardia, piszkosvörös belövelt nyálkahártyák, elhúzód kapilláris újratelődési idő tapasztalható szepszis gyanúja merül fel. ilyenkor minden esetben hospitalizálni kell az állatot és intenzív folyadékterápia mellett intravénásan kell antibiotikumot adni. Ha keringés nem megfelelő a sokk terápiájának megfelelő mennyiségű krisztalloid és kolloid infúziót kell beadni. A klinikai tapasztalatok alapján a fertőzést okozó baktériumok általában a normál flóra alkotói, ritkán tartoznak rezisztens törzsbe, így a gyakorlatban használt széles spektrumú antibiotikumok hatékonyak ellenük. Az antibiotikumoknak Gram pozitív és negatív, aerob és anaerob baktériumok ellen is hatékonynak kell lenniük. Ilyen hatékonyságú a szintetikus penicillin és aminoglikozid kombináció, mint például ampicillin (22 mg/kg) amikacinnal (10 mg/kg) megfelelő veseműködés mellett adva, vagy első generációs cefalosporinok flourokinolonok kombinációja például cefazolin (20 mg/kg) és enrofloxacin (Baytril® A.U:V 5 - 10 mg/kg). A legtöbb állat jól reagál a terápiára és láztalanná válik 24 órán belül. Ha a láz nem szűnik meg 48 órán belül további lépéseket kell tenni a fertőzés forrásának felderítésére és megszűntetésére. A citosztatikumok legfőbb toxikus mellékhatása a myelosuppressio mellett a gastrointestinális traktus nyálkahártyájának károsítása. A bélnyálkahártya legfelső védőrétege sérül, mikroszkopikus fekélyek alakulnak ki, megfelelő körülményeket teremtve baktériumok migrációjának, akár bakteriális transzlokációnak. A bélrendszeren kívül a fertőzés eredhet alsó húgyúti vagy légzőszervi infekcióból is. további fertőzési forrás lehet a bőrön kialakult sebek, korábbi injekciók helyei, korábbi vénakanül helyén kialakult phlebitis, decubitus, szájüregi gyulladásos gócok. A fertőzési forrás felderítéséhez gyakran kiegészítő vizsgálatok szükségesek: hasi ultrahang, mellkas röntgen, vizeletvizsgálat és tenyésztés valamint hemokultúra. Mikrobiológiai eredményeknek megfelelően választott célzott antibiotikum terápiával további javulás érhető el. Abban az esetben, ha a beteg neutrophil száma 0.5 ×109/l alá csökken, a vérkép kontrollja 24 órán belül szükséges. A súlyos neutropenia kezelésére a humán medicinában alkalmazott granulocyta kolónia stimuláló faktor állatorvosi felhasználásáról egyelőre kevés információ áll rendelkezésre. A kemoterápiás kezelésben részesülő állatok körében a neutropenia következtében kialakuló halálos kimenetelű szepszis ugyan ritka, mégis a vizsgálatokon alapuló helyes döntés meghozatala és az idejében megkezdett terápia a túlélést jelentheti ezeknek a betegeknek. **39 40**

A csontvelő károsodás olykor csökkent thrombocyta számhoz vezethet, de ennek ritkán vannak terápiás beavatkozást igénylő következményei. Amennyiben a vérlemezke szám 50 ×109/l alá csökken véralvadási zavar miatt vérzések alakulhatnak ki, ezt leginkább lomusztinnal történő hosszan tartó kezeléskor figyelték meg.**39**

A csontvelőre kifejtett károsító hatás mellett a gyomor bélrendszer toxicitása a legfőbb mellékhatása a citosztatikumok adásának. Az emésztőszervek károsodása étvágytalanság, émelygés, hányás és hasmenés tüneteiben nyilvánulhat meg A mellékhatások általában enyhék és maguktól megszűnnek, de olykor súlyos állapotok is kialakulhatnak. A legtöbb kemoterápiás szer különböző mértékben rendelkezik, hánytató hatással legkifejezettebb a ciszplatiné. A csillapíthatatlan émelygés és hányás komoly befolyással van az életminőségre ezért kezelése és még inkább megelőzése kiemelkedő fontosságú a kemoterápiában. A hányás jelentkezhet akutan 24 órán belül a gyógyszerbeadást követően, illetve 2-5 nap múlva elhúzódó hányás alakulhat ki. A citosztatikumok hánytató hatásukat centrálisan az agyban található hányó központ és a kemoszenzitív trigger zóna valamint perifériásan a gyomornyálkahártyában található vegetatív idegvégződések stimulációjával váltják ki. A kemoszenzitív trigger zóna többek között dopamin, szerotonin, és hisztamin neurotranszmitterekkel stimulálja a hányásközpontot. Az akut hányás kialakulásában főleg a gyomor és bélcsatorna falában található enterokromaffin sejtek által termelt szerotonin az elsődleges mediátor. Az állatorvosi onkológiában a szerotonin receptor antagonista ondanszetron (Zofran®, Emetron® 0.1–1.0 mg/kg 12-24 óránként), a neurokinin-1 receptor antagonista maropitánt (Cerenia® A.U.V injekció és tabletta 1.0. mg/kg 24 óránként) valamint részleges agonista opiodok közül a butorfanol hányáscsillapító gyógyszerek használata bizonyult hatékonynak. Kifejezetten hánytató hatású kemoterápiás szer beadásakor mindenképpen előnyös parenterálisan hányáscsillapítót adni. Szájon át hányáscsillapító tabletta adható néhány nappal a következő kezelés előtt, illetve azt követően elhúzódó hányás kialakulása esetén használható. A kemoterápiás szer kiváltotta hányás megelőzésével és kontrolljával jelentős javulás érhető el a beteg életminőségében, és a dózis csökkentés elkerülésével a hatékonysága is növelhető.**39**

A citosztatikumok okozta enterocolitis leggyakrabban doxorubicin beadását követően jelentkezik, de bármely más szernél is felléphet. a bélnyálkahártya károsodása, irritációja, gyulladása miatt alakul ki többnyire a beadást követően 2-5 nappal jelentkezik. Változatos súlyosságú tünetekben megnyilvánulhat, a lágyabb bélsártól és profúz véres hasmenésig terjedően. Enyhébb esetekben rövid koplaltatás és diétás táp adása elegendő. Sok esetben a hasmenés metronidazol (Klion® 10-15 mg/kg 12 óránként) szájon át történő adásával jól kezelhető. Súlyosabb esetekben folyadékpótlás, antibiotikum terápia indokolt. Kiegészítésképpen a gyomornyálkahártya védelmére valamint oesophagitis kezelésére H2-blokkolók (famotidin Quamatel® 0.5-1 mg/kg 12 óránként) és protonpumpa gátlók (pantoprazol Controloc®, omeprazol Losec® 1 mg/kg 24 óránként), illetve szukralfát (Venter®, Ulcogant®) adhatóak. A hányás megszűnése után 8-10 órával el lehet kezdeni a diétás táplálást. A bélnyálkahártya sejtjei általában 2-3 nap alatt regenerálódni képesek. Pancreatitis ritkán alakul ki kemoterápiás szerek beadását követően, leggyakrabban L-aszparagináz alkalmazása során figyelték meg. Étvágytalanság kezelésére számos kezelési stratégia bevált, étvágyjavítónak ciproheptadin (2–4 mg/macska, 5–20 mg/kutya per os 12–24) valamint mirtazapin (kutyának 0.6 mg/kg per os naponta egyszer, 3–4 mg/macska per os 3 naponta) adható.**39 40**

Az egyes citosztatikumokra jellemző specifikus toxicitások, úgymint cardiotoxicitás, nephrotoxicitás, neurotoxcitás valamint steril haemorrhagiás cystitis az egyes gyógyszerek leírásánál került megemlítésre.

Az embereknél kemoterápia során gyakran kialakuló alopécia, ellenben macskáknál ritkán kutyáknál pedig csak a folyamatos szőrnövekedésű fajtáknál figyelhető meg. Azonban bajuszszőrök kihullása gyakran előfordul, és a lenyírt szőr visszanövése is elmaradhat.

A kezelő onkológus állatorvos minden esetben a beteg állapotának egyedi elbírálása alapján dönt kialakult mellékhatások miatt szükséges dózis csökkentésről. A dózis intenzitás csökkentése jelentősen befolyásolhatja a kemoterápia hatékonyságát és eredményességét. Általában a dózist 20%-os csökkentését ajánlják, ha a neutrophil szám a nadírnál’ 1 ×109/l alá csökken, más ajánlások szerint, akkor csökkenthető, ha a neutrophil szám 0.5 ×109/l alá esik, vagy ha a neutrophil szám 0.5-1 ×109/l közötti és az állat lázas vagy szeptikus. A kemoterápiás kezelések addig nem folytathatóak, amíg a neutrophil szám a 1.5 ×109/l és a fehérvérsejt szám a 3 ×109/l kritikus értéket el nem éri. A kezelt állat mellékhatás toleráló képessége mellett, a tulajdonos tűrőképességét is figyelembe kell venni. Például egy elhúzódó önkorlátozó hányásos hasmenéses epizód a tulajdonos számára elfogadhatatlan lehet. Minden esetben először a mellékhatások megelőzésére kell törekedni, és csak ezek sikertelensége után javasolt a dózis csökkentésének mérlegelése. Ha beteg számára egy adott gyógyszer vagy gyógyszercsoport nem tolerálható, új hatóanyag bevezetése is szóba kerülhet. **40**

A kemoterápia eredményességét nem kizárólag a mellékhatások megjelenése befolyásolja, hanem a tumor kezelésre adott válaszreakciója is. A kemoterápiás kezeléssel elérhető a teljes remisszió, amikor a kezelések végeztével nem található klinikailag kimutatható méretű daganat. Részleges remisszióról beszélünk, ha tumor mérete több, mint 50%-al csökkent, és nem jelentek meg újabb tumoros elváltozások. Amennyiben a tumor mérete kevesebb, mint 50%-al csökkent minimális változásról beszélhetünk. A malignus kórkép progressziójáról akkor beszélhetünk, ha a kezelés ellenére a daganat mérete tovább növekszik és újabb gócok képződnek. Semmilyen irányú változás esetén betegség stabilnak nevezhető.**15**

## A kemoterápia során keletkezett hulladék kezelése

A citosztatikumokkal történő kontamináció a keletkezett hulladékok szabálytalan gyűjtése illetve tárolása során is bekövetkezhet. A kemoterápiás kezelések során keletkezett minden hulladék, amely citosztatikummal érintkezhetett veszélyes hulladéknak tekintendő. és ennek megfelelően kell kezelni. A kizárólag erre a célra szánt hulladékgyűjtő edényt közvetlenül a munkaterület közelében kell elhelyezni. A citosztatikumokkal érintkezett eszközöket (ampulla, gyógyszerüveg, fecskendő, infúziós zsák) minősített, zárható, erre a célra kijelölt hulladékgyűjtő műanyag edénybe kell elhelyezni. a gyűjtő edényre jól olvasható "CITOSZTATIKUS HULLADÉK” feliratot kell elhelyezni. Az egyszer használatos védőöltözet, a munkaterületet lefedő védőborítás jól záródó műanyag zsákokba is elhelyezhetőek figyelmeztető felirattal ellátva. a veszélyes hulladékgyűjtő edényeket lezárva, elzártan kell tárolni az elszállításig. A veszélyes hulladék összegyűjtését, elszállítását és megsemmisítését engedéllyel rendelkező megbízott cég végezheti.**33**

A citosztatikumokkal történő munkavégzés során a környezet kontaminációja a szabályok betartásával minimálisra csökkenthető. Balesetekből eredő szennyeződések elhárítására ennek ellenére is fel kell készülni. A gyógyszeres üveg, ampulla eltörése, infúziós zsák sérülése következtében a környezetbe került veszélyes anyag ártalmatlanítását haladéktalanul meg kell kezdeni. Ha védőkesztyűre vagy köpenyre fröccsent a készítmény azt azonnal le kell venni. Ha a szer bőrre kerül, az érintett területet vízzel és szappannal 15 percen keresztül kell mosni. Egyes citosztatikum szembe kerülésének súlyos irritáció is lehet a következménye. Ilyenkor a szemet erre alkalmas öblítővel 15 percen át kell mosni. A környezetbe kijutott veszélyes szer feltakarításához megfelelő védőöltözet viselete szükséges. A kifolyt folyadékot fel kell itatni törlőkendőkkel és azokat a veszélyes hulladék gyűjtőbe dobni. Az üvegszilánkokat nem szabad kézzel összeszedni, össze kell söpörni és az éles eszközöknek kialakított veszélyes hulladék gyűjtőbe tenni. Minden takarítás során használt eszközt veszélyes hulladékként kell kezelni. A területet dekontaminálására 0,1 mol/l NaOH oldat használható. Ezután a szennyeződött területet többször alaposan fel kell mosni.[[41]](#endnote-41)

Nem szabad megfeledkezni arról, hogy a kemoterápiás kezelést kapott beteg testnedvei tartalmazhatnak aktív citosztatikum hatóanyagot vagy metabolitjait. A citotoxikus gyógyszer beadását követően 48-72 órán át a beteg váladékait veszélyes hulladékként kell kezelni. Az ürített testváladékokkal való érintkezést kerülniük kell gyerekeknek, terhes nőknek, valamint immunszuppresziós kezelésben részesülőknek. A váladékokkal szennyezett ruhaanyagokat külön kell gyűjteni, és más ruháktól külön kell kimosni. Más ruhákkal együtt mosható másodszorra ezt követően kerülhet vissza a használatba. Az állat környezetébe került váladékait alaposan többször fel kell takarítani papír törlőkendők segítségével és műanyag zsákba kell helyezni. A szennyezett ruhával illetve a testváladékokkal történő érintkezéskor mindig latex védőkesztyűt kell viselni.**41**

# Kemoterápia, mint elsődlegesen választandó kezelés lymphoproliferativ daganatok kezelésében

## Kutyák lymphoma diagnosztikájának és terápiájának rövid összefoglalása

A lymphoma (malignus lymphoma vagy lymphosarcoma) a nyirokrendszer rosszindulatú daganata, a lymphoid sejtek malignus transzformációját követően alakul ki a daganat sejtek proliferációja. [[42]](#endnote-42)A kutyák lymphomája a leggyakoribb lymphproliferatív betegségük. A lymphoma hazai előfordulási arányát pontos adatok hiányában nehéz megbecsülni, külföldi eredmények szerint az éves lymphoma incidencia hozzávetőleg 100000 kutyánként 13 és 24 között terjed, az összes daganatos megbetegedés 7-24%-át, valamint a haemopoeticus daganatok 83%-át teszi ki lymphoma. A lymphoma bármely korú, ivarú, fajtájú egyedben kialakulhat. Intakt szukáknál alacsonyabb előfordulási arányt figyeltek meg. Az előfordulása a kor előrehaladtával növekszik, leginkább a 6-9 éves középidős kutyák lehetnek érintettek. Fajták közül a boxerek, bull masztiffok, basset houndok, bernáthegyi kutyák, skót és Airdale terrierek, labrador retrieverek és bulldogok számítanak relatív magasabb kockázatúnak. az elmúlt évtizedekben, a humán gyógyászatban a lymphomák, elsősorban non-Hodgkin lymphomák incidenciájának folyamatosan növekedését figyelték meg Az állatorvosi onkológiában is hasonló megállapításra jutottak, a kutyák körében a lymphomák gyakorisága egyre növekszik és a leggyakoribban előforduló daganatok közé tartozik.[[43]](#endnote-43)

A lypmhoma kialakulásában feltételezhetően számos tényező játszik szerepet, etiológiája teljesen ma még nem ismert. Bebizonyosodott, hogy egyes növényvédő szerek, például a világon széles körben használt a gyomirtó szer a 2,4 diklórfenoxi-ecetsav (2,4-D) embereknél közrejátszik lymphomás betegségek kialakulásában, és ez a gyanú kutyák esetében is megfogalmazódott.**42** Embereknél bizonyos lymphoma formák hátterében fertőzés állhat. Az egyenlítői Afrika malária sújtotta területein endémiásan gyermekek körében előforduló Burkitt lymphoma egyértelműen az Epstein-Barr vírusfertőzéshez társultan alakul ki. [[44]](#endnote-44)A kutyák lymphomájának kialakulásában szerepet játszó vírusfertőzésekkel kapcsolatban egyelőre még folynak a kutatások. Általában a daganatok kialakulásában a környezeti faktorok mellett a genetikai eltérések szerepe kulcsfontosságú. Lymphoma előfordulásánál is megfigyelhető egyes fajtákban, vonalakban genetikai hajlam, familiáris prediszpozíció. Számos génmutáció és kromoszóma aberráció szerepét tisztázták nemcsak az emberi, de kutya lymphoma kialakulásában is. **42 43** [[45]](#endnote-45)

A lymphoma általában lymphoid szöveteket érint, gyakran a nyirokcsomók, zsigeri szervek (pl. lép, máj, bél) vagy a csontvelő érintettek, de a szervezet bármely szövetében megjelenhet. A kutya lymphoma különböző formáinak csoportosítása az anatómiai helyeződésen, patohisztológiai és immunhisztokémai tulajdonságokon alapul. A leggyakoribb az egy vagy több perifériás nyirokcsomót érintő multicentrikus, az emésztőszerveket érintő alimentáris, a mediastinális és a bőrre terjedő forma.**42** Az extranodális formái nyirokszerveken kívüli szervekben fordulhatnak elő elsősorban a szemben, központi idegrendszerben, a csontvelőben, a vesében esetleg az orrüregben. A leggyakoribb, multicentrikus forma a lymphomás kutyák 80-85%-ban fordul elő.**42** Kezdetben egy vagy több perifériás nyirokcsomó nem fájdalmas megnagyobbodásaként jelentkezik, majd később generalizált lymphadenopathia látható. Az emésztőszervi vagy alimentáris forma kevésbé gyakori 5-7%-t teszi ki az összes lymphomás esetnek. Általában az emésztőtraktusban fokálisan jelenik meg, de akár multifokálisan több nagyobb szegmenst is érinthet. A bélfal megvastagodását a mucosa és a submucosa ritkábban a teljes falvastagság daganatos lymphocytás infiltrációja okozza, ami lumen beszűküléséhez és nyálkahártya fekélyesedéshez vezethet. A máj és a bélfodri nyirokcsomók is gyakran érintettek. Az alimentáris lymphoma szövettani képe nagyon hasonlít a lymphocytás plazmasejtes enteritis (LPE) szövettani képéhez elkülönítésükhöz immun-hisztokémiai vizsgálatok szükségesek. Az LPE gyakran társul alimentáris lymphomához továbbá annak megelőző stádiuma is lehet.**43** Boxer és shar pei fajtákban írtak le gyakoribb előfordulást. A mediastinális forma hozzávetőleg 5%-a kutya lymphomáknak. A craniális mediastinális nyirokcsomók vagy a thymus, illetve mindkettő érintettségével és megnagyobbodása jellemző erre a lymphoma formára. A mediastinális formák többnyire T-sejtes eredetűek. A légutak kompressziója miatt jelentkező légzőszervi tünetek mellett a vena cava cranialis összenyomódása miatt ún. preacavalis szindróma figyelhető meg, ödéma alakul ki az arcon és a mellső végtagokon. A bőrre terjedő forma lehet szoliter vagy generalizált megjelenésű, és ezen belül megkülönböztetnek epitheliotroph és nem epitheliotroph formákat. A nem epitheliotroph forma általában B-sejtes eredetű, szoliter vagy multiplex duzzanat formájában jelenik meg, olykor a szájnyálkahártyán is érintett. A csomók és plakkok szövettani képére jellemző, hogy a mély dermis és a subcutis érintett, az epidermis viszont nem. A ritkán előforduló epitheliotroph lymphoma (mycosis fungoides) T-sejt eredetű, az epidermist is érinti, bőrmegvastagodással, plakkok csomók megjelenésével jár, amihez hámló, gyulladt bőr, pruritus, alopécia, exsudatio végül fekélyképződés társulhat. A lépet vagy a májat érintő lymphoma viszonylag ritkán fordul elő, többnyire T-sejt eredetű, ez a forma meglehetősen agresszív és nehezen kezelhető. Az extranodális szerveket érintő lymphoma lehet intravascularis (angiotrop) ilyenkor az erek falában és lumenében találhatóak daganatsejtek. Többnyire a központi idegrendszer - ideértve a szemet is- szöveteiben alakul ki. A szem érintettsége esetén gyakran megfigyelhető az iris megvastagodása, valamint az anterior uveitis tünetei, synechia, hypopyon, továbbá másodlagos glaucoma. **42 43 45**

A lymphoma diagnózisának felállításához, a más betegségekhez hasonlóan végig kell menni diagnosztikai lépéseken. A klinikai tünetek nagymértékben függnek a tumor helyeződésétől és kiterjedésétől. Az anamnézisben gyakran szerepel lymphadenopathia, anorexia, súlycsökkenés, kachexia, láz, lethargia, polyuria/polydypsia, hányás, hasmenés, esetleg szervi érintettségnek megfelelően bőr-, szem- vagy idegrendszeri tünetek. A multicentrikus lymphoma korai szakaszában a fizikális vizsgálat során először a mandibuláris, retropharyngealis és prescapularis nyirokcsomók megnagyobbodása tűnik fel. Figyelemmel kell lenni nyálkahártyák sápadtságára, icterus, petechiák, fekélyek jelenlétére. A has tapintásos vizsgálat során megnövekedett hastérfogat, szabad folyadék jelenléte, a hasi szervek vagy a bélfodri nyirokcsomók megnagyobbodása illetve bélfal megvastagodása érzékelhető. A mellkasi szabad folyadék vagy mediastinalis képlet jelenléte kopogtatással és hallgatózással már gyanítható. A rutin vérvizsgálat során, amennyibeb a daganatos sejtproliferáció a vörös csontvelő vérképző sejtejeit is érinti (myelophtisis) normochrom, normocyter nemregeneratív anaemia, thrombocytopenia, illetve leukopenia figyelhető meg, esetleg atipikus lymphoid sejtek vérben történő megjelenésékor leukaemia fordulhat elő. A biokémiai paraméterek közül a hyperproteinaemia jelezhet B-sejtes lymphomához társult monoclonalis gammopathiát, a hypoproteinaemia pedig alimentáris lymphoma miatt kialakult fehérjevesztéses enteropathia következménye lehet. Gyakran lymphomához társult paraneoplasztkius szindróma a hypercalcaemia. Többek között anorexia, súlycsökkenés, izomgyengeség PU/PD illetve idegrendszeri tünetekben nyilvánulhat meg. Kialakulásáért elsősorban tumor sejtek által termelt parathormon-szerű hormon (parathyroid hormone–related peptide PTHrP) a felelős. Ismeretlen eredetű hypercalcaemia esetén a lymphomának mindig differenciál diagnózis lista elején kell szerepelnie. A biokémiai paraméterek közül renális azotaemia a vesék, míg a máj enzimek aktivitásának valamint az epesav és bilirubin koncentrációk emelkedése a máj érintettségét jelzik. **42 43 45**

A végső diagnózisnak a daganat citológiai vagy szövettani vizsgálatán kell alapulnia. A legtöbb esetben az elváltozott szervből származó aspirációs citológiai minta vizsgálata alapján kimondható a lymphoma diagnózisa. A tumor pontosabb szövettani struktúrájának elemzéséhez és az ún. „grade” megállapításához biopsziás technikával nyert vagy sebészi kimetszésből származó szövetminta szükséges. Generalizált lymphadenopathia esetén a megnagyobbodott popliteális vagy prescapularis nyirokcsomók teljes eltávolítását kell előnyben részesíteni, mivel ezek többlet információt szolgáltatnak a biopsziával szemben. A szövettani vizsgálat során nemzetközileg elfogadott Kiel’s Classification illetve Working Formulation rendszerek alapján történik a besorolás. A kisméretű lymphoid sejtekből álló kis malignitásű „low grade” besorolású lymphomák (kis lymphocytás, centrum sejtes lymphoma) általában hosszabb túlélési időt jelentenek, de citosztatikumokra kevésébe érzékenyek így nem gyógyíthatóak. A nagyobb malignitású „intermediate”és „high grade” lymphomák (diffúz nagysejtes- -centroblasztos, immunoblasztos lymphoma) kemoterápiára jól reagálnak potenciálisan gyógyíthatóak. A lymphoid sejtek sejtfelszíni sejtvonalmarkerei (pl. B- sejt: CD79a, CD20, T-sejt: CD3). jelölt monoklonális ellenanyagokkal immunfenotípus meghatározható, azaz a lymphomát milyen lymphoid sejtek alkotják. Ilyen vizsgálati technika a paraffinba ágyazott szövettani metszetek immun-hisztokémiai valamint aspirációs citológiával nyert minta áramlási „flow” cytometriás vizsgálata. Az irodalmi adatok szerint 60-80%-ban B-sejtes, 10-38%-ban T-sejtes és 22%-ban kevert sejtes és 5%-ban nulla sejtes (nem-T, nem-B- sejtes) eredetűek a lymphomák kutyákban. A B-sejtes lymphomák általában jobban reagálnak kemoterápiára és jobb a prognózisuk. A T-sejtes lymphomákhoz társultan gyakrabban jelenik meg hypercalcaemia. A pontosabb immunfenotípuson alapuló szövettani diagnózis pontosabb prognózis felállításához és megfelelő kemoterápiás protokoll kiválasztásához segít.**42 43 45**

A malignus betegség stádiumba sorolásához további képalkotó vizsgálatok szükségesek. Hasi ultrahang vizsgálat és ultrahang vezérelten végzett vékonytű aspirációs citológiai vagy biopsziás mintavétellel megállapítható egyes hasi szervek (máj, lép, mesenteriális nyirokcsomók) érintettsége. A mellkasról készült két irányú röntgenfelvételekkel a mediastinális képletek jeleníthetőek meg. A csontvelő érintettségének tisztázására csontvelő aspiráció is szükséges lehet. A diagnózis meghozatala és a betegség kiterjedtségének megállapítását követően történik lymphomás beteget klinikai stádiumba sorolása. Az állatorvosi klinikai onkológiában a WHO stádium besorolási rendszer (TNM Classification of Tumors in Domestic Animals, Genf, 1980) használata terjedt el: **42 43 45**

1. egy nyirokcsomó vagy egy szerv lymphoid szövete (a csontvelő kivételével) érintett
2. egy azonos régióban több nyirokcsomót érintett
3. generalizált nyirokcsomó duzzanat
4. lép és/vagy máj érintettsége
5. vérben lymphoid daganatsejtek megjelenése (leukaemia), csontvelő érintettsége és/vagy egyéb extranodális szervrendszer érintettsége

Minden stádiumhoz alstádium rendelhető:

1. klinikai tünetek nélkül
2. klinikai tünetek megjelenése, állapotromlás (anorexia, súlycsökkenés, hányás, hasmenés, dyspnoe stb.)

A lymphomás kutyák többsége előrehaladott stádiumban (III-IV) kerül diagnosztizálásra.**43**

A lymphomás kutyák a betegség progressziójától függően kezelés nélkül a diagnózis megállapítását követően 4-6 héten belül a betegség miatt meghal. Mint minden szisztémás haemopoeticus daganat esetében, a lymphoma esetében is az elsődlegesen választandó terápiás modalitás a citotoxikus kemoterápia. A lymphoma kezelésében a szisztémásan alkalmazott több gyógyszerből álló kombinációs protokollok nyertek létjogosultságot. A kemoterápiás protokoll kiválasztásához a beteg és a tulajdonos igényeit és lehetőségeit is fel kell mérni. A beteg oldaláról figyelembe kell venni a betegség klinikai állapotát, a lymphoma stádiumát, és alstádiumát, a paraneoplasztikus szindrómák meglétét, míg a tulajdonos részéről, hogy mennyi anyagi áldozatot és időt képes a kezelésekre fordítani, valamint a kezelés kimenetelével és mellékhatások megjelenésével kapcsolatban milyen elvárásai vannak. A kutyák multicentrikus lymphomájanak túlnyomó része „intermediate” vagy „high grade” szövettani besorolású, így kemoterápiás kezelésekre jól reagálnak. Az immunfenotípus és hisztopatológiai tulajdonságai a lymphomának napjainkban még kevésbé határozzák meg a választandó protokollt. A kemoterápiás kezelések alapvető célja hosszantartó legalább 6 hónapos teljes remisszió elérése (indukció) valamint relapszus esetén újraindításával újabb remisszió elérése (reindukció). az indukciós és reindukciós kezelések sikertelensége esetén a korábbi protokollban nem szereplő újabb készítmények bevonásával ún. „rescue” terápia alkalmazható. Az elmúlt évtizedekben számos kemoterápiás kombinációs protokoll eredményeit vetették össze. Az állatorvosi onkológiában jó eredményeket értek el a CHOP/COPA protokollal, a kezelt kutyák 80-95%-a került remisszióba átlagosan 9 hónapig, a medián túlélési idő 10-12 hónap volt. A kezelt betegek 20-25%-ánál 2 éven felüli túlélési idő. a konvencionális CHOP/COPA protokollban C – ciklofoszfamid, H – doxorubicin (=A-adriamycin), O - vinkrisztin és P – prednizolon szerepel. A standard CHOP protokoll módosított változatában a Madison-Wisconsin protokollban 25 hetes kezelési periódust követően nincs fenntartó kezelés. A CHOP protokollon alapuló egyéb protokollokban szerepelhet: L - L-aszparagináz (L-COPA), M - metotrexát (VMC-L), Ar - citozin arabinozid (COArP). A doxorubicint szerepeltető protokollok eredményezték a legtovább tartó remissziós időt. A doxorubicin huzamosabb ideig történő használatának legfőbb akadálya cardiotoxikus tulajdonsága. A doxorubicin a kumulatív toxikus dózis elérésével más antraciklin hatóanyagú készítményekkel helyettesíthető. Bár a mitoxantron szívizomra gyakorolt toxikus hatása elhanyagolható, a terápiás eredményei is rosszabbak. Amennyiben a tulajdonos anyagi vagy egyéb okok miatt nem vállalja az intravénás kemoterápiás kezelést, önállóan prednizolon 2 mg/ttkg adagban per os adható, amely rövid egy-két hónapos remissziót eredményezhet. Ebben az esetben fontos figyelmeztetni a tulajdonost, hogy önálló szteroid kezelés esetén a betegben gyakrabban alakul ki ún. multidrog rezisztencia (MDR), és az esetleg később megkezdett kombinációs terápia eredményeit jelentősen ronthatja. Súlyos általános tüneteket mutató lymphomás beteg („b” alstádium) prednizolonnal végzett rövid előkezelése a klinikai tünetek megszűnéséhez vezethet („a” alstádium) lehetővé téve citotoxikus kemoterápiás kezelés elindítását.**43 44**

A szerzett rezisztencia a MDR1 gén által kódolt P-glykoprotein (Pgp) pumpafehérje expressziójával is megjelenhet. Az MDR1 gén jelenléte esetén fokozottabb a kemoterápiás szerek toxicitása, jelenléte negatív prognosztikai faktor. **43**

A legtöbb kutya jól tolerálja a kemoterápiát, és bár dózis csökkentésre vagy a kezelés elhalasztására gyakran sor kerül, a betegek kisebb hányadánál alakul csak ki olyan súlyos mellékhatás, amely kórházi ellátást igényel. A kemoterápiás kezelésre jól reagáló teljes remisszióba kerülő betegek többnyire klinikailag tünetmentesek és az életminőségük kifejezetten jónak mondható. A tulajdonosok kemoterápiával kapcsolatos tapasztalatait felmérő tanulmányok szerint a gazdák tapasztalatai általában jók, jelentős javulást éreztek az állatuk állapotában és a betegek életminőségét a kezelések alatt jónak értékelték.**43**

## Esetismertetés 1.

Eset felvételre került: Endrődi Állatorvosi Rendelő, Veszprém, 2014-2016

**Anamnézis**: Samu nevű, beagle fajtájú intakt kan kutya. 2004-ben született. Kórelőzményében 2009-ben mindkét oldali fülkagyló marginális dermatitis valamint jobb oldali otitis externa szerepel.2011-től többszöri heveny hányással, hasmenéssel járó megbetegedése volt, ami tüneti terápiára (hányáscsillapítás, diéta, adszorbens, bélnyálkahártya bevonók, probiotikum) rövid időn belül rendeződött. 2014-ben 4 napon át tartó hányás jelentkezett, a rutin vérlabor és a hasi ultrahang vizsgálat eredményei negatívak lettek, folyadékterápia, antibiotikum (linkomycin- spektinomycin Linco-spectin inj. A. U.V) és kiegészítő terápiát követően rövidesen gyógyult.

2014 augusztusában a tulajdonos submandibuláris nyirokcsomók szimmetrikus kétoldali duzzanatát észlelte. Az elváltozást kb 1 hete tűnt fel. Egyéb panasza nem volt. A kutya általános állapota jó volt, testhőmérséklete fiziológiás, a mellkas felett hallgatózva fiziológiás légzési hangok,a szív felett a bal oldalon III/VI-os, a jobb oldalon I/VI-os. holoszisztolés zörej volt hallható. A fizikális vizsgálat során egyéb kóros eltérést nem tapasztaltunk. Egy hetes amoxicillin-klavulánsav antibiotikum kúrát követően a nyirokcsomók mérete nem változott, a fültő alatt két kisebb tömött duzzanat jelent meg. Mindkét oldali popliteális nyirokcsomó normál méretű volt.

**Kivizsgálás**: A több nyirokcsomót érintő lymphadenopathia felvetetette a lymphoma gyanúját. A differenciál diagnózis szempontjából az alábbi generalizált lymphadenopathiával járó kórképek jöhetnek számításba:

* Disszeminált fertőzések: bakteriális (streptococcosis, borreliosis, mycoplasmosis), vírusos – (adenovírus, szopornyica), rickettsiák (ehrlichiosis), parazitózisok (toxoplasmosis, demodicosis, leishmaniasis), gombák (aspergylosis, candidiasis, histoplasmosis)
* Immunmediált kórképek: dermatopathiák, vasculitis, polyarthritis, szisztémás, lupus erythematosus
* Más tumor nyirokcsomó metasztázisai
* Egyéb haemopoeticus daganat: leukaemia, multiplex myeloma, malignus szisztémás histiocytosis **42 43**

A megnagyobbodott bal oldali submandibularis nyirokcsomóból vékonytű aspirációval citológiai mintát vettünk, a keneteket a PraxisLab állatorvosi laboratóriumba küldtük kiértékelésre. A citológiai vizsgálat eredménye megerősítette a lymphoma gyanúját.

Cytológiai lelet: Többnyire monomorf, 1-1,5 vvs. átmérőjű, kerek magvú, keskeny cytopalsmával rendelkező lymphoid sjetek láthatók. Ezek gyakran nyeles cytoplasma kitüremkedéssel és kisméretű exctracellularisan helyeződő magvacskával rendelkeznek. Néhány nagyobb méretű, 3-4 perifériás nucleolust tartalmazó lymphoblast és plasmasejtek, kevés mitotikus alak is megjelenik.

Diagnózis: 1. Kifejezett hyperplasiás nyirokcsomó. 2. Kis T-sejtes lymphoma gyanúja merül fel a sejtek morfológiai vizsgálata alapján.

A citológiai eredményt követően a tulajdonost tájékoztattuk a további lehetséges diagnosztikai lépésekről és a terápiás lehetőségekről. A lymphoma pontos diagnózisához és a szövettani besorolásának biztos megállapításához a nyirokcsomó lehetőleg teljes kimetszésből származó minta szövettani valamint immunhisztokémia festéses vizsgálat szükséges, ezért a következő diagnosztikai lépés a szövettani vizsgálathoz történő mintavétel volt. Általános anesztézia alatt a megnagyobbodott submandibularis nyirokcsomó részleges eltávolításával valamint a fültő alatt tapintható csomó teljes kimetszésével nyert szövetmintákat további kórszövettani vizsgálatra küldtük. A minták hisztopatológiai vizsgálatát a Mátrix Állatorvosi Kórszövettani laboratóriumában Dr. Perge Edina végezte.

Szövettani lelet Hematoxilin eosin festés. A beküldött minták egyike teljes nyirokcsomó, a másik mintában megnagyobbodott nyirokcsomó egyik fele látható. A teljes nyirokcsomó egyik felében, illetve a másik mintában teljes egészében diffúz atípusos lymphoid sejtes proliferatio figyelhető meg. Ebben elsősorban középnagy méretű, közepes chromatin-tartalmú, heterochromasiás maggal, zömmel egy vagy több prominens nucleolussal és vékony, elmosódott határú eosinophyl cytoplasma- szegéllyel rendelkező lymphoid sejtek vesznek részt. Ezek között kisebb számban nagyméretű, világos maggal rendelkező alakok is megfigyelhetők. A mitoticus aktivitás átlag 3-5 mitosis /1 NNL. A teljes nyirokcsomóban a diffúz lymphoid sejtproliferatio mellett nagy területeken a folliculusok duzzanata észlelhető, melyben elsősorban a centrum gervinatívumok megnagyobbodása jellemző. Az itt proliferalódó sejtek a fent leírtakhoz hasonló morphológiát mutatnak. A lymphoid sejtek helyenként a nyirokcsomók tokját is infiltrálják, és sokszor a kitágult sinusoidok üregét is kitöltik.

Diagnózis Lymphoma

Immunhisztokémiai vizsgálat eredménye:

CD79a: (Gyenge reakció.) A tumorsejtek expresszálják az antigént.

CD3: (Gyenge reakció.) Magányosan vagy kisebb-nagyobb gócokban találhatók pozitív sejtek.

Ki67: Átlag 20%-os pozitivitás.

Diagnózis Follicularis centrum sejtes lymphoma, grade-III.

A beteget onkológiai konzultációra, Budapestre az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai (ÁHOK) központba referáltuk. A beteg további onkológiai szakellátását Dr. Vajdovich Péter végezte.

**Kezelés**: Az ÁHOK-ban 2014 szeptemberében Samunál a fizikális vizsgálata során enyhe generalizált lymphadenopathiát állapítottak meg kielégítő. általános. állapot mellett. A stádiumba soroláshoz szükséges hasi ultrahang vizsgálat során normál méretű és szerkezetű máj és epehólyag ép vesék és húgyhólyag valamint normál méretű hasi nyirokcsomók voltak láthatóak. a lép enyhe megnagyobbodása és a parenchyma diffúz echogenitás fokozódósa volt megfigyelhető. A hematológiai, biokémiai, sav-bázis paraméterek valamint az epesav szint normál tartományban voltak. A leletek alapján Samu lymphomája a generalizált nyirokcsomó-duzzanattal járó III. stádiumba volt sorolható.

A lymphoma kemoterápiás kezelése a klasszikus COPA protokoll szerint történt:

1. hét. Indukció: vincristin 50-75% dózis + prednisolon 2 mg/ttkg, po reggelente
2. hét: Doxorubicin 30 mg/m2, iv + Prednisolon 2 mg/ttkg, po reggelente
3. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv + Prednisolon 1.5 mg/ttkg, po reggelente
4. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv + Prednisolon 1 mg/ttkg, po reggelente
5. hét: Ciklofoszfamid 250 mg/m2, iv + Vincristin 0,75 mg/m2, Prednisolon 0.5 mg/ttkg,
6. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
7. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
8. hét: Ciklofoszfamid 250 mg/m2, iv + Vincristin 0,75 mg/m2, iv
9. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
10. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
11. hét: Doxorubicin 30 mg/m2, iv
12. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
13. hét Vincristin 0,75 mg/m2, iv
14. hét: Ciklofoszfamid 200 mg/m2, iv + Vincristin 0,75 mg/m2, iv
15. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
16. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
17. hét: Ciklofoszfamid 250 mg/m2, iv + Vincristin 0,75 mg/m2, iv
18. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
19. hét: Vincristin 0,75 mg/m2, iv
20. hét: Doxorubicin 30 mg/m2, iv

A terápia során a hetente történő fizikális és kontroll hematológiai vizsgálatokat, valamint a kialakult mellékhatás kezelését Veszprémben az Endrődi Állatorvosi Rendelőben Dr. Kocsis Gábor kollégámmal együtt végeztük. A hematológiai vizsgálatokhoz Abacus Junior Vet 5 (Diatron) házi laborautomata állt rendelkezésünkre.

A heti ciklusban beadandó vinkrsztin intravénás beadását is itt végeztük a vérkép ellenőrzését követően. A vinkrisztin beadása nem javasolt 3,5 G/l alatti összfehérvérsejt szám és/vagy 1,5 G/l alatti neutrophil szám esetén, ebben az esetben a kezelést 1 héttel el kell halasztani. Minden intravénás gyógyszer beadás vénakanülön keresztül történt. A vénakanülbe 5ml Salsol-os átmosást követően adtuk be a vinkrisztint minden esetben 2 ml-re hígítva, amit újabb 5 ml Salsol-os átmosás követet.

A protokollban szereplő ciklofoszfamid és doxorubicin intravénás beadását valamint onkológiai szakellátást az ÁHOK-ban végezték. Minden budapesti kezelést megelőzően Veszprémben ellenőriztük a vérképet és csak 4 G/l fehérvérsejt szám felett indult el a tulajdonos a kutyával.

2014.09.18 (0. hét) ÁHOK: 0,4 ml vinkrisztin iv. (Vincristin Liquid Richter 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz), prednisolon 2 mg/ttkg (Prednisolon 5 mg tabletta 1×6 reggelente per os). 0,5 mg/ttkg famotidin (Quamatel® 20 mg 2×1/2 per os). antiemetikus profilaxis: 0,1 mg/ttkg ondanszetron iv.(Zofran® 2 mg/ml oldatos injekció), aznap és következő napon Cerenia® A.U.V. 60 mg tabletta 1×1/2 per os.

2014.09.25 (1. hét) ÁHOK, jó általános állapot, submandibuláris nyirokcsomók még duzzadtak (szerecsendió) Terápia: doxorubicin 15 mg iv. (Doxorubicin-Teva 2 mg/ml oldatos injekció), Prednisolon 5 mg tabletta 1×4 reggelente per os, famotidin, antiemetikus profilaxis

2014.10.02 (2. hét) ÁHOK, 0,473 ml vinkrisztin iv. Prednisolon 5 mg tabletta 1×3 reggelente per os, famotidin, antiemetikus profilaxis

2014.10.09 (3. hét), jó általános állapot, vvs: 6,67 T/l, Hb.:155 g/l, Ht.:43,28 l/l, fvs: 7,7 G/l, neutr.: 2,91 G/l. Terápia: 0,470 mg vinkrisztin iv., Prednisolon 5 mg tabletta 1×2 reggelente per os, antiemetikus profilaxis: Cerenia® inj. 1,5 ml sc. majd a következő naptól Cerenia® A.U.V. 60 mg tabletta 1×1/2 per os következő naptól, famotidin

2014.10.16 (4. hét) vvs: 7,19 T/l, Hb.:163 g/l, Ht.:46,47 l/l, fvs.: 10,62 G/l, neutr.: 4,18 G/l, Terápia ÁHOK: ciklofoszfamid 160 mg iv. (Endoxan® 500 mg por oldatos injekcióhoz), 0,471 mg vinkrisztin iv. 200 mg meszna iv. (Uromitexan® 100 mg/ml oldatos injekció), Prednisolon 5 mg tabletta 1×3 reggelente per os, antiemetikus profilaxis, famotidin

2014.10.20 anorexia, enteritis, hasmenés, hasban kortyogó belek tapinthatóak. Terápia: amoxicillin-klavulánsav (Duomox® 250 mg 3×1 per os), Buscopan comp. inj. A.U.V., montmorillonit (Dia Dog® rágótabletta)

2014.10.30 (5. hét) vvs: 6,36 T/l, Hb.:150 g/l, Ht.:40,39 l/l, fvs.: 16,15 G/l, neutr.: 11,32 G/l, Terápia: 0,470 mg vinkrisztin iv., antiemetikus profilaxis, famotidin

2014.11.06 (6. hét) vvs: 6,51 T/l, Hb.:148 g/l, Ht.:41,16 l/l, fvs.: 7,54 G/l, neutr.: 3,03 G/l, Terápia: 0,470 mg vinkrisztin iv., antiemetikus profilaxis, famotidin

2014.11.09: Anorexia, lethargia, testhőmérésklet:40,4 C°, amoxicillin-klavulánsav Augmentin 500 mg/100 mg) iv.

2014.11.10. jobban van, evett, testhőmérséklet:38,8 C°, Terápia: 2,5 ml Synulox RTU A.U.V. inj. sc. Augmentin 375 mg 2×1 következő naptól

2014.11.20.(7. hét): vvs: 6,71 T/l, Hb.:154 g/l, Ht.:42,12 l/l, fvs.: 16,92 G/l, neutr.: 11,51 G/l, ÁHOK jó általános állapot, submandibuláris nyirokcsomó duzzadt (fürjtojásnyi) Terápia: ciklofoszfamid 160 mg iv. (Endoxan® 500 mg por oldatos injekcióhoz), 0,471 mg vinkrisztiniv., meszna 200 mg (Uromitexan® 100 mg/ml oldatos injekció), Prednisolon 5 mg tabletta 1×6 reggelente per os, antiemetikus profilaxis, famotidin

2014.11.27 (8. hét) vvs: 6,05 T/l, Hb.:139 g/l, Ht.:38,5 l/l, fvs.: 9,11 G/l, neutr.: 1,71 G/l, Terápia: 0,470 mg vinkrisztin iv, antiemetikus profilaxis, famotidin

2014.12.04 (9. hét) vvs: 6,36 T/l, Hb.:146 g/l, Ht.:40,1 l/l, fvs.: 12,55 G/l, neutr.: 7,29 G/l, Terápia: 0,470 mg vinkrisztin iv, antiemetikus profilaxis, famotidin

2014.12.11 vvs: 5,87 T/l, Hb.:139 g/l, Ht.:37,14 l/l, fvs.: 12,27 G/l, neutr.: 6,75 G/l. ÁHOK: pár napja lethargia, többszöri profúz hányás, fájdalmas has, pancreatitis-re jellemző fájdalom enyhítő testtartás. Terápia: Ringer+Duphalyte iv. Cerenia.

2014.12.12-16. pancreatitis terápia: iv. Ringer+Duphalyte, linkomycin- spektinomycin (Linco-spectin inj. A. U.V), fájdalomcsillapítás butorphanol 0,2 mg/ttkg (Alvegesic A.U.V), Buscopan comp. inj. A.U.V.

2014.12.23. (10. hét) panasz és tünetmentes, ÁHOK 16,4 mg doxorubicin iv., ondanszetron iv, antiemetikus profilaxis

2014.12.30 (11. hét) sápadtabb száj nyálkahártya, vvs: 4,45 T/l, Hb.:105 g/l, Ht.:27,99 l/l, fvs.: 18,7 G/l, neutr.: 13,15 G/l. Terápia: anaemia miatt csökkentett adag vinkrisztin 0,2 mg iv., antiemetikus profilaxis

2015.01.06. (12. hét) élénk jó étvágyú, 1 kg-t hízott, emésztőszervi panaszai nem voltak, sápadtabb száj nyálkahártya, nyirokcsomók enyhén duzzadtabbak. vvs: 4,95 T/l, Hb.111 g/l, Ht.: 30,48 l/l, fvs.: 14,48 G/l, neutr.: 10,31 G/. Terápia: anaemia miatt csökkentett adag vinkrisztin 0,3 mg iv. antiemetikus profilaxis

2015.01.13 (13. hét) vvs: 4,62 T/l, Hb.:99 g/l, Ht.:27,42 l/l, fvs.: 11,25 G/l, neutr.: 6,11 G/l. ÁHOK: kielégítő általános állapot, nyirokcsomók mérete a fiziológiás felső határa, hasa tapintásra nem fájdalmas. Terápia: ciklofoszfamid 145 mg iv. 0,44 ml vinkrisztin iv., 200 mg meszna iv. antiemetikus profilaxis, famotidin.

2015.01.20. két napja tartó lázas epizód, Augmentin szed, testhőmérésklet: 40 C°, hasmenése van, has fájdalmas Terápia 2 ml Synulox RTU inj. sc., butorphanol ( Alvegesic A.U.V inj.), szukralfát (Venter® 1000 mg tabletta) 2×2 , pantoprazol (Controloc® 40 mg tabletta 1×1/2).

2015.01.21. Reggel 39,5 C °, délután 37,7 C°, tünetei megszűntek

2015.01.27. (14. hét) vvs: 5,01 T/l, Hb.:99 g/l, Ht.:27,82 l/l, fvs.: 12,29 G/l, neutr.: 6,14 G/l Tc:217. ÁHOK Terápia: 0,28 mg vinkrisztin iv, antiemetikus profilaxis.

2015.02.03 (15. hét) vvs: 7,80 T/l, Hb.:103 g/l, Ht.:41,59 l/l, fvs.: 8,36 G/l, neutr.: 3,15 G/l. Terápia: 0,2 mg vinkrisztin iv.,antiemetikus profilaxis, famotidin.

2015.02.10. (16. hét) vvs: 6,06 T/l, Hb.:119 g/l, Ht.:32,15 l/l, fvs.: 11,18 G/l, neutr.: 4,18 G/l ÁHOK Terápia: ciklofoszfamid 100 mg iv. 0,3 mg vinkrisztin iv., 100 mg meszna , Prednisolon 5 mg tabletta 1×2 reggelente per os, antiemetikus profilaxis, famotidin.

2015.02.17 (17. hét) vvs: 6,51 T/l, Hb.:120 g/l, Ht.:33,77 l/l, fvs.: 7,2 G/l, neutr.: 2,77 G/l. Terápia: 0,3 mg vinkrisztin iv.,antiemetikus profilaxis, famotidin.

2015.03.02 (18. hét) vvs: 7,25 T/l, Hb.:140 g/l, Ht.:36,67 l/l, fvs.: 19,93 G/l, neutr.: 11,61 G/l. Terápia: 0,3 mg vinkrisztin iv., antiemetikus profilaxis.

2015.03.09 (19. hét) ÁHOK: normális nyirokcsomók tapinthatóak. Terápia: 17 mg doxorubicin iv., Prednisolon 5 mg tabletta 1×2 reggelente per os Endoxan® 50 mg bevont tabletta hét első 3 napján 1×1/2, majd 4 nap szünet, famotidin, maropitánt

2015.04.01 ÁHOK infúziós kezelést követően rosszul volt 1 hétig, most már jobban van ½ kg-t hízott. Terápia: Prednisolon 5 mg tabletta 1×1,5 reggelente per os, Quamatel® 20 mg 2×1/2 per os, , Endoxan® 50 mg bevont tabletta hét első 3 napján 1×1/2, majd 4 nap szünet

Későbbiekben Samunál 2015-ben időszakonként a krónikus pancreatitis miatt hasfájással, hányás hasmenéssel kísért epizódjai voltak. Kezelésként tramadolt kapott (Contramal cseppek 100mg/ml), valamint antibiotikmot, probiotikumot és hányáscsillapítót. 2015 májusában kardiológiai kivizsgálásra került sor a szívzöreje miatt, ahol kompenzált, kezelést nem igénylő szívelégtelenséget állapítottak meg. Szájon át a ciklofoszfamidot 2016 januárjáig szedte, a prednizolont folyamatosan kapta, csak a has fájós időszakokban függesztették fel az adagolását.2016 márciusában a kontroll hasi ultrahang vizsgálaton kifejezett prosztata megnagyobbodást találtak, a citológiai vizsgálat prosztata hyperplasia-t igazolt. Samunál hosszú ideje lymphomára utaló semmilyen elváltozás nem jelentkezett, jelenleg is teljes remisszióban van, krónikus pancreatitis és enteritis miatt szorul időszakos kezelésre.

## Esetismetetés 2.

Az eset felvételre került: Greg’s Veterinary Clinic, Thurmaston, Leicestershire, Egyesült Királyság 2015

**Anamnézis**: Harvey nevű, west white highland terrier fajtájú, ivartalanított kan kutya, 2004-ben született. A kórelőzményében atópiás dermatitis és superficiális pyoderma és kétoldali idült otitis externa szerepelt. 2015 szeptemberében vízszerű kétoldali orrváladékozás jelentkezett. Tíz nappal később bágyadtság, letargia, étvágytalanság miatt keresték fel a rendelőt. A fizikális vizsgálat során a testhőmérséklet 40 C° volt, a mellkas dorsalis harmadában mindkét oldalt felerősödött alap légzési zörej és nem zenei jellegű járulékos zörejek voltak hallhatóak. A jobb oldali inguinális és a bal axiális tájékon egy-egy tömött tapintatú, nem fájdalmas, szabadon mozgatható, környezetével nem kapcsolódó duzzanat volt tapintható.

**Kivizsgálás**: Mindkét elváltozásból vékonytű aspirációs citológiai mintát vettünk és az eredmény megérkezéséig amoxicillin-klavulánsav (Synulox® RTU inj. és Synulox® tabletta) antibiotikum kúrát rendeltünk. A citológiai kenetekben a sejtek struktúrája elmosódott, morfológiájuk nehezen volt megítélhető. a citológiai vizsgálat során kis és közepes intakt lymphocytákat, plazmasejteket és kevés monocytát sikerült azonosítani, néhányban fagocitált hemosiderin tartalommal. Kórokozó ágenst azonosítottak. A citológiai minta lymphoid szövet aspirációjának gyanúját keltette, felmerült a lymphoma gyanúja.

2015. októberére generalizált lymphadenopathia fejlődött ki a perifériás testtájéki nyirokcsomók tapinthatóvá váltak. Mindkét oldali submandibularis, retropharyngealis, axillaris, prescapularis, ingunális és popliteális nyirokcsmók jelentősen megnagyobbodottak, tapinthatóvá váltak. Mértük a fiziológiás háromszorosa, rendellenes alakúak, tömött tapintatúak, nem fájdalmasak, szabadon elmozdíthatóak, felettük a bőr ép volt. A diagnózis felállításához teljes körű kivizsgálásra került sor, vérvétel, mellkasi és hasi röntgenfelvétel készült, hasi ultrahang vizsgálatra valamint az elváltozott nyirokcsomókból biopsziás mintavételre került sor. A vizsgálatok és a műtét teljes anesztézia alatt zajlott. szövettani vizsgálathoz a bal ln. submandibularisból, a bal ln. poplitealisból és a bal ágyéki tájékon található duzzanatból vettünk incíziós biopsziás mintákat. A hasról és a mellkasról is latero-laterális és dorso-ventralis irányú röntgenfelvételek készültek. A has oldalirányú röntgen felvételén mérsékelt fokú hepato- és splenomegalia volt látható. A mellkas oldalirányú felvételén a mediastinális nyirokcsomó kis fokú megnagyobbodása volt megfigyelhető. A hasi ultrahang vizsgálat során szabad hasi folyadékgyülem nem volt látható, a máj homogén echoszerkezetű, normál echogenitású volt, a lép megnagyobbodott, echogenitása csökkent, állományában egy 1 cm átmérőjű echoszegény vascularisatio-t nem mutató szolid góc volt látható. Az egyéb hasi szervek ésa mesenteriális nyirokcsomók elváltozása nem volt igazolható a vizsgálattal. Rutin hematológiai és biokémiai vizsgálatra vettünk vérmintát. A minőségi és mennyiségi vérkép közepes fokú nemnregeneratív anémiát jelzett (vörösvérsejt szám: 3.46 T/l, haemoglobin: 77 g/l, hematokrit: 0,255, MCV: 73,7 fl, MCH: 22,3 pg, MCHC: 30,2 g/dl, abszolút reticulocyta szám: 73,5 G/l). Továbbá leukopenia (fehérvérsejt szám: 4,9 G/l) és lymphopenia (lymphocyta szám: 0,59 G/l) volt látható. A vérkenet vizsgálata során nem találtak meg abnormális sejtalakokat. A biokémiai paraméterek közül normál szérum összfehérje (66,2g/l) szint mellett hypoalbuminaemia (22.6 g/l) és enyhe fokú hyperglobulinaemia (43,2 g/l) volt észlelhető. Az enzimek közül az ALT (18,0 U/l) és a GGT (0,1 U/l) aktivitása csökkent, az alkalikus foszfatáz aktivitása fokozódott (248,0 U/l). Az elváltozott nyirokcsomókból vett szövetminták hisztopatológiai vizsgálata definitív diagnózishoz vezetett:

Diffúz lymphoid sejt infiltráció és a nyirokcsomó szöveti struktúrájának felbomlása látható. A sejtek a stroma mentén sorokba rendeződnek. A lymphoid sejtekben anisocytosis és anisokaryosis figyelhető meg. Átlagos méretük közepes vékony eosinophil citoplazma szegéllyel rendelkeznek. A sejtszélek elmosódottak. A sejtmagok kerekdedek vagy oválisak hyperchromaticusak, több amphophilicus nucleolus. A mitoticus aktivitás átlag 8 mitosis / 1 NNL. A lymphoid tumorsejtek a környező zsírszövetet is infiltrálják.

Diagnózis: diffúz közepes sejtes lymphoma, közepes malignitású „intermediate grade”

Immunhisztokémiai vizsgálat eredménye:

PAX5: A tumorsejtek diffúzan és erős pozitív reakciót mutatnak (B-lymphocyta)

CD3: minimális szórványos reziduális pozitivitás (T lymphocyta)

Immunhisztokémiai diagnózis: diffúz közepes B-sejtes lymphoma, közepes malignitású grade II.„intermediate grade”.

Az eredmények figyelembevételével történt a stádiumba sorolás. Egyszerre minden nyirokcsomó mutatott elváltozást, ezért multricentrikus formáról beszélhetünk. A generalizált lymphadenophatia mellett, a képalkotó vizsgálatokkal a mediastinális nyirokcsomó valamint a lép duzzanata is igazolható volt. A vérvizsgálat során a biokémiai paraméterek eltérései nem igazoltak szervfunkció zavart. A hyperglobulinaemia hátterében akut gyulladásos folyamat miatt kialakult polyclonalis gammopathia vagy B-sejtes lymphomában előforduló monoklonális gammopathia állhat, ennek eldöntésére szérumfehérje elektroforézis vizsgálat szükséges, sajnos erre nem került sor. A vérképben látott hematológiai eltérések (nemregeneratív anémia, leukopenia) miatt a csontvelő érintettsége (myelophtysis) is felmerült, bár az igazolásához szükséges csontvelő biopsziára nem került sor. A lép és a máj érintettsége miatt IV-es stádiumba volt sorolható az eset, a csontvelő érintettség miatt a V. stádium sem volt kizárható. Mivel a diagnózis felállítás előtt a beteg már klinikai tüneteket mutatott (láz, letargia, gyengeség) az eset a „b” alstádiumba sorolandó. A prognózis a magas fokú stádium és „b” alstádiumba sorolás miatt meglehetősen rossz.

**Kezelés**: A diagnózis felállítását követően Harvey tulajdonosaival megbeszélésre került sor a terápiás lehetőségekről. A kutya meglehetősen akaratos, nehezen kezelhető, harapós így intravénás gyógyszerbeadás csak szedálás alatt lett volna lehetséges. A tulajdonost tájékoztattuk a kórjóslatról, kezelési lehetőségekről, felvetettük onkológiai állatorvosi központba referálás lehetőségét is. A tulajdonos anyagi és egyéb körülményei miatt elzárkózott a további kemoterápiás kezelésektől, ezért prednizolon terápia elindításától reméltünk átmeneti tumor regressziót és az életminőség javulását.

2015.11.15 Terápia: 1 hétig 2 mg/ttkg prednizolon (Prednisolon 5 mg tabletta) 2×2 1 hétig, majd 1 hétig 1,5 mg/ttkg reggel 2 este 1 tabletta, ezt követően 1 mg/ttkg 2×1 tabletta.

2015.11.26 kontroll vizsgálat. A tulajdonos javulásról számolt be, illetve a kutya hangosabb horkolását vette észre. A beteg bőre test szerte megvastagodott, el nem simuló redőbe emelhető. A kontroll mellkas röntgenen nem látható trachea kompressziót okozó képlet, a mediastinális nyirokcsomó mérete változatlan. A kontroll vérvizsgálat javulást mutatott a hematológiai paraméterekben (vörösvérsejt szám: 4,72 T/l, haemoglobin: 103 g/l, hematokrit: 0,343, MCV: 72,7 fl, MCH: 21,8 pg, MCHC: 30,0 g/dl, abszolút reticulocyta szám: 55,2 G/l). A fehérvérsejt szám visszatért a normális tartományba (12,4 G/l), a lymphopenia továbbra is megfigyelhető volt (0,50 G/l), monocytosis (0,87G/l) és thrombocytopenia (109 G/l) alakult ki. A biokémiai paraméterek közül a hypoalbuminaemia továbbra is fennállt (25,9 g/l) a hyperglobulinaemia megszűnt (39,2 g/l). A szérum alkalikus foszfatáz aktivitása továbbra is emelkedett volt (244,0 U/l) A normálisnál valamivel alacsonyabb szérum kálcium szint volt mérhető (2,34 mmol/l).

2015.12.10 Kontroll vizsgálat. Elfogadható általános állapot, jó étvágyú élénk. kiterjedt bőrelváltozások alakultak ki, a bőr számos helyen megvastagodott, tömöttebb tapintatú, alopecia, erythema, exsudatio látható. A felső szemhéjak is duzzadtabbak. Terápia: prednisolon folytatása, cefavecin (Convenia®).

2015.12.22. Jelentős állapotromlás, letargia, anorexia. A rossz prognózis és nem megfelelő életminőség miatt a tulajdonos az állat euthanasiája mellett döntött.

Harvey esetében a betegség gyors progressziója miatt a diagnózis felállításakor már magas stádiumba soroltuk, „b” alstádiummal ami tovább rontotta a prognózist. A tulajdonos kizárólag szteroid kezelésbe egyezett bele. Az átmeneti enyhe javulás 4 hétig tartott, ami megegyezik a szakirodalomban említett adatokkal.

## Macska lymphoma diagnosztikájának és terápiájának rövid összefoglalása

A macskák lymphomája számos tekintetben különbözik a kutyák lymphomájától. A macskák körében az összes daganatos megbetegedés közel egy harmada hemopoeticus eredetű, a lymphoma aránya ezen belül 50-90%. Kutyákkal ellentétben a retrovirális fertőzés lényeges szerepet játszik a macskák hemopoeticus daganatainak kialakulásában. a macska leukémia vírus (feline leukaemia virus- FeLV) és a macskák immundeficiencia vírus ( feline immunodeficiency virus - FIV) okozta fertőzés sokszorosára emelheti lymohoma kialakulásának esélyét. A FeLV fertőzés betegség kialakulásában játszott szerepének tisztázását követően, a vakcinázás elterjedésével jelentősen csökkent a vírusfertőzéshez köthető esetek száma (ún. poszt FeLV éra). a lymphoma macskákban bármely ivarban, korban és fajtába megjelenhet. A fajták közül a sziámi és orientális fajtáknál felülreprezentált az incidencia. A kialakulás hátterében környezeti faktorok közül dohányfüst jelenlétének tulajdonítanak kockázati tényezőt. A krónikus gyulladásos folyamatok is vezethetnek lymphoma kialakulásához, például az IBD az alimentáris lymphoma előzménye lehet. Az immunológiai státusszal is találtak összefüggést, immunszuppresszív ciklosporin kezelésben részesülő macskáknál nagyobb a lymphoma kialakulás kockázata. **44** [[46]](#endnote-46)

. A FeLV fertőzéshez társult lymphoma többnyire fiatalabb korban alakul ki és mediastinális forma a jellemző. A FeLV szeronegatív lymphoma jellemzően idősebb macskákat érint és az alimentáris illetve extranodális forma a gyakoribb. A lymphoma okozta változatos tüneteket elsősorban a daganat anatómiai helyeződése határozza meg. Minden forma esetén potenciálisan különböző a prognózis és terápiás lehetőségek. A macskáknál mediastinális, gastrointestinális, nodális multicentrikus, nasalis és extranodális lymphoma formákat különböztetünk meg. Az extranodális forma megjelenhet a központi idegrendszerben, vesében, szemben. retrobulbárisan, bőrben és a garatban is. Hypercalcaemia jelentkezhet, mint paraneoplasztikus szindróm de kutyákhoz képest kevésbé gyakori. A diagnózis felállításához aspirációs citológiai minta vagy biopsziás minta szükséges. A mediastinális formához gyakran társul szabad mellkasi folyadékgyülem, aspirációjával nyert minta citológiai vizsgálata szintén diagnózishoz vezet. A nodális multicentrikus lymphoma szövettani jellemzői alapján többnyire non-Hodgkin lymphoma, de Reedberg-Stern-szerű sejt jelenlétével járó Hodgkin-szerű lymphomát is leírtak. A lymphoid tumor sejtek immunfenotípusa az anatómaiai helyeződéstől és etiológiától is függ. A FeLV retrovírus asszociált lymphomák jellemzősen T-sejtvonal eredetűek, a FIV-hez társult tumorok általában B-sejt immunfenotípusúak. Az immunfenotípus kutyákkal ellentétben nem negatív prognosztikai faktor, a FeLV szeropozitivitás viszont annak számít.**45 46**

A macskák lymphomájának terápiájában a kemoterápia szerepel első helyen. a macskák többnyire jól tolerálják a kemoterápiát, és általában az életminőségük javul a kezelések megkezdését követően. A kemoterápiás protokollokban szereplő citosztatikumok hasonlóak a kutyáknál alkalmazottakhoz: doxorubicin, vinkrisztin, ciklofoszfamid, metotrexát, L-aszparagináz, lomusztin és prednizolon. A legtöbb használt protokoll a kutyáknál is elterjedt CHOP protokoll módosítása. A CHOP alapján összeállított protokollok hatékonynak bizonyultak „intermediate” és „high grade”malignitású mediastinális, nodális és renális formák kezelésénél, de „low grade” fokozatnál nem. Doxorubicin önálló szerként történő alkalmazásakor (3 hetente 5 alkalommal) a teljes remisszióba kerülők aránya kevesebb 50%-nál, de egyben a leghosszabb remissziós idővel. A macskák általában kevésbé jól tolerálják a doxorubicint ezért alacsonyabb dózisok használata javasolt. A doxorubicinnal történő kezeléskor a cardiotoxicitás kevésbé jellemző mellékhatás, de nephrotoxicitás gyakran kialakulhat ez limitáló toxicitás. A vesefunkciók és a vizeletsűrűség havonta történő monitorozása szükséges végig a kezelések alatt. A doxorubicin nélküli COP kombinációs protokoll gyakran használt kombináció, a terápiás eredményeket tekintetében CHOP protokollal egyenértékű. A COP protokollban ciklofoszfamidot 3 hetes ciklusban 250 mg/m2 adagban, a vinkrisztint első 4 hétben hetente 0.75 mg/m2 adagban adják, prednizolonnal együtt 50 mg/m2 kezdő dózisban később folyamatosan csökkentve az adagot. A macskák cirkadián ciklusa miatt a prednizolon este adandó, ha a szájon át történő gyógyszer beadás problémát jelent depó hatású injekciós készítménnyel helyettesíthető. Általában elmondható, hogy lymphomás macskák COP vagy CHOP protokoll szerint történő kezeléseik terápiás eredményei egyelőre nem érik el a kutyáknál tapasztalt sikereket. Az eredményeket illetően a kezelt betegek 50-80%-a reagál a kemoterápiára, a medián remissziós és medián túlélési idő 4-6 hónap.**45 46**

## Esetismertetés 3.

Eset felvételre került: Endrődi Állatorvosi Rendelő, Veszprém, 2015

**Anamnézis**: Debora nevű, nőstény intakt, bengáli fajtájú macska, 2013-ban született.(25. ábra) Tenyésztőnél született FIV, FeLV és corona vírus mentes, szűrt alomban. Kizárólag házban él, nem jár ki. A kórkép megjelenése előtt semmilyen betegség nem szerepel a kórelőzményében, fiatal egészséges macska volt. A korábban végzett FIV és FeLV ELISA tesztek eredménye negatív volt. 2015 májusában a tulajdonosa, aki egyben a rendelő állatorvosi asszisztense is a macskán az áll alatti nyirokcsomók duzzanatát vette észre, ezt követően hozta be kivizsgálásra.

**Kivizsgálás**: Jó általános állapotú és jó kondíciójú macska. A fizikális vizsgálat során a perifériás nyirokcsomók duzzanatán kívül, egyéb elváltozás nem volt megfigyelhető, és ezt leszámítva panaszmentes volt. A differenciál diagnózis felállításakor a kutyáknál leírt kórformák mellett macskáknál a gyakran előforduló jóindulatú nyirokcsomó hyperplasiára is gondolni kell. A macska ébren nehezen volt vizsgálható és kezelhető, ezért szedálás alatt (dexmedetedomidin és butorphanol kombináció) végeztük el a beavatkozásokat. Hasi ultrahang vizsgálatra, röntgenfelvételre, vérvizsgálatra és az elváltozott nyirokcsomókból aspirációs citológiai mintavételre került sor. A hasi ultrahang során normál méretű lép volt látható, melynek echoszekezete diffúzán inhomogénnek tűnt normál echogenitás mellett. A többi hasi szerven nem figyeltünk meg semmilyen kóros elváltozást. A macskáról készült oldalirányú teljes testet ábrázoló ún. katzogram röntgenfelvételen sem a mellkasban sem a hasban nem láttunk kóros folyamatra utaló jeleket. A vérvizsgálat eredményei közül a hematológiai értékekben egyedül a csökkent abszolút lymphocyta szám (1,3 G/l) volt az egyetlen eltérés, a biokémiai paraméterek közül pedig enyhe fokú hypocholesterinaemián (2,0 mmol/l) kívül egyéb elváltozás nem volt megfigyelhető. a vérkenet vizsgálatakor abnormális morfológiájú sejtet nem találtak. Minden további érték a normál referencia tartományon belül volt, beleértve a szérum amyloid A koncentrációt is (4 mg/l). A FIV és FeLV szerológiai tesztek eredményei ismét negatívak lettek. Aspirációs citológiai mintát a submandibularis nyirokcsomókból vettünk.

Citológiai lelet: Középnagy lymphocyták mellett a szokásosnál nagyobb számban kifejezett Golgi-zónával rendelkező plasmasejtek és hízósjetek, néhány nagyobb méretű, szemecskézett kromatinállományú, 1-2 nucleolussal rendelkező lymphoblastok láthatók. A kenetek egyes részeiben kifejezetten sok nagy méretű és több amorf alakú macronucleolus, valamint mitotikus sejtek és számos lymphoglandularis test is megfigyelhető.

Diagnózis: 1. Immunológiailag aktív nyirokcsomó. 2. A nagy számban látható malignitás jeleit mutató lmypoblastok miatt lymphoma gyanúja merül fel.

A diagnózis pontosításához a bal oldali submandibularis nyirokcsomó teljes kimetszését végeztük, amit kórszövettani vizsgálatra a Mátrix Állatorvosi Kórszövettani laboratóriumába küldtünk.

Szövettani lelet: Hematoxilin eosin festés

A beküldött nyirokcsomóban diffúz lymphoid sejtproliferatio figyelhető meg, mely a nyirokcsomó valamennyi részét érinti, tokinfiltratio azonban nem jellemzi. A proliferálódó sejtek középnagy-nagy méretű, alacsony-közepes chromatin-tartalmú, heterochromasiás maggal, a nagyobb, világosabb sejtekben prominens nucleolussal bírnak. A mitoticus aktivitás magas (átlag 5-6 mitosis/1 NNL).

Diagnózis Lymphoma

Immunhisztokémiai vizsgálat eredménye:

CD79a: A daganat sejtek expresszálják az antigént.

CD3: A folliculusoknak megfelelő képletek széli területein figyelhető meg pozitivitás.

Ki67: A germinatív centrumoknak megfelelő területeken és a diffúz régiókban átlag 50-60%-os pozitivitás látható.

Immunhisztokémiai diagnózis Follicularis centrum sejtes lymphoma, grade-II.

**Kezelés**: A beteget onkológiai konzultációra, Budapestre az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai (ÁHOK) központba referáltuk. A beteg további onkológiai szakellátását Dr. Vajdovich Péter végezte. Ébren nem vizsgálható vagy kezelhető, szedálásra minden alkalommal medetedomodin (Sedator® A.U.V. 1 mg/ml) vagy dexmedetomidin (Dexdomitor® A.U.V. 0,5 mg/ml) és butorphanol (Alvegesic A.U.V. 10 mg/ml) kombinációt alkalmaztunk, aminek hatását atipamezol (Atipam® A.U.V. Antisedan® A.U.V. ) beadásával fordítottunk vissza. A szájon át történő gyógyszer beadás komoly nehézségeket okozott így csak parenterális úton adott gyógyszerezés volt kivitelezhető. Hányás csillapításra a kezelés napján és a következő napon maropitánt injekciót (Cerenia® A.U.V inj.) adtunk minden alkalommal. A naponta szájon át beadandó prednisolon tabletta helyett, elnyújtott hatású metil-prednizolon-acetát tartalmú injekciót alkalmaztunk (Depo Medron® A.U.V 40 mg/ml). A kezelési terápia az ún. „low dose” COP protokollon alapult. A protokollban három hetes ciklusokban ciklofoszfamid (250 mg/m2) és vinkrisztin (0,75 mg/m2) intravénás adása és folyamatos prednisolon adagolása szerepel. Az indukciós kezelés hetente beadott vinkrisztin kezeléssel kiegészíthető. A szakirodalom ajánlása szerint a teljes remissziót követően a fenntartó kezelést egy évig célszerű folytatni. Minden kezelést szedálást követően a vérkép ellenőrzésével folytattuk. Amennyiben az összfehérvérsejt szám 3,5 G/l alatti és/vagy a neutrophil szám 1,5 G/l alatti a kezelést el kell halasztani. Az intravénás gyógyszer beadás minden esetben vénakanülön keresztül történt. A vénakanülbe 5ml Salsol-os átmosást követően adtuk be a vinkrisztint minden esetben 2 ml-re hígítva, amit újabb 5 ml Salsol-os átmosás követet.

2015.06.11 ÁHOK: Jó általános állapot, generalizált lymphadenopathia, submandibularis nyirokcsomó szerecsendió nagyságú. Hasi ultrahang vizsgálat: lép közepes méretű, normál echoszerkezetű, máj normál méretű és szerkezetű. Vékonybélfal normál vastagságú, rétegei jól elkülönülve ábrázolódnak. Mindkét oldali vese ép. Bal vese mellett 0,5 cm átmérőjű nyirokcsomó. Húgyhólyag telt, falvastagsága teltségének megfelelő,echomentes tartalom. Hematológia: Hematológia: vvs: 9,26 T/l, Hb.: 140 g/l, Ht.:0,403 l/l, fvs: 8,55 G/l, neutr.: 4,84 G/l.: lymph.: 2,54 G/l, Thrc.: 279 G/l. Terápia: 20 mg metil-prednizolon sc., 60 mg ciklofoszfamid iv.(Endoxan® 500 mg por oldatos injekcióhoz), 0,20 mg vinkrisztin iv. (Vincristin Liquid Richter 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz), 100 mg meszna iv. (Uromitexan® 100 mg/ml oldatos injekció)

2015.06.18 0,2 mg vinkrisztin iv., 20 mg metil-prednizolon sc.

2015.06.25 0,2 mg vinkrisztin iv. 20 mg metil-prednizolon sc.

2015.07.02 ÁHOK Jó általános állapot, nincs panasza. Nyirokcsomók normál méretűek. Eddigi kezeléseket jól viselte. Hematológia: vvs: 10,73 T/l, Hb.: 164g/l, Ht.:0,488 l/l, fvs: 6,47 G/l, neutr.: 2,43 G/l.: lymph.: 2,73 G/l, Thrc.: 222 G/l. Terápia: 60 mg ciklofoszfamid, 100 mg meszna iv., 0,20 mg vinkrisztin iv.,

2015.07.09 Bágyadt, étvágytalan. Vinkrisztin adag csökkentése. 0,15mg vinkrisztin iv. 20 mg metil-prednizolon sc.,

2015.07.16 Terápia:0,2 mg vinkrisztin iv., 20 mg metil-prednizolon sc.

2015.07.23. ÁHOK: Jó általános állapot, panaszmentes, nyirokcsomók fiziológiás méretűek. Hematológia: vvs: 8,41 T/l, Hb.: 142 g/l, Ht.:0,37 l/l, fvs: 8,12 G/l, neutr.: 5,84 G/l.: lymph.: 1,81 G/l, Thrc.: 337G/l. Terápia: 10 mg metil-prednizolon sc, 60 mg ciklofoszfamid, 100 mg meszna iv., 0,20 mg vinkrisztin iv.

2015.07.30 0,2 mg vinkrisztin iv.

2015.08.06 0,2 mg vinkrisztin iv.

2015.08.13 Vizelet ürítéskor erőlködik, stranguria, pollakisuria, dysuria. A vizelet színe vöröses, tesztcsíkkal történő vizsgálata heamaturiát jelez. Ciklofoszfamid beadása elhalasztva. Terápia: 0,2 mg vinkrisztin iv., folyadékterápia Ringer oldat iv. 0,1 mg/ttkg dexametazon sc. (Dexadreson inj. A.U.V 2 mg/ml), cefavecin sc. (0,4 ml Convenia A.U.V.).

2015.08.20 0,2 mg vinkrisztin iv.

2015.09.17 ÁHOK: Elfogadható általános állapot. Hematológia:vvs: 8,00 T/l, Hb.: 131 g/l, Ht.:0,368 l/l, fvs: 5,86 G/l, neutr.: 4,18 G/l.: lymph.: 1,23 G/l, Thrc.: 348G/l. Terápia: 60 mg ciklofoszfamid, 60 mg meszna iv., 0,20 mg vinkrisztin iv.

2015.12.16 Ovariectomia. Vérvizsgálat: vvs: 7,34 T/l, Hb.: 108 g/l, Ht.:0,409 l/l, fvs: 7,8G/l, neutr.: 4,8 G/l.: lymph.: 1,70 G/l, Thrc.: 352G/l. A vérplazma biokémiai paraméteriben a laktát dehidrogenáz (1038 U/l) és kreatinin kináz (310 U/l) enzimek aktivitás fokozódás volt kóros.

Debora a kezeléseket kezdetben jól tolerálta. Későbbiekben a jelentkező étvágytalanságot mirtazapin (Mirzaten® 15 mg filmtabletta, hetente 2×1/4) illetve diazepam (Sedoxen®) adásával sikerült kezelni. A hányinger csillapítására otthon maropitánt injekciót kapott szükség esetén. A kezelések során jelentősen veszített súlyából, és hosszú ideig kedvetlen, bágyadt volt. A hosszantartó nagy adagú kortikoszteroid kezelés következtében bőre elvékonyodott, rugalmatlanná vált. A macskáknál hosszú ideig tartó depó hatású kortikoszteroiddal történő kezeléskor gyakran alakulhat ki diabetes mellitus. A vér glükóz koncentrációját rendszeresen ellenőriztük a vérvételek során glükométerrel, valamint a fruktózamin koncentráció alakulását is figyelemmel követtük. Szerencsére esetünkben ez a komplikáció nem alakul ki. A ciklofoszfamid adása miatt egy epizód steril haemorrhágiás cystitis alakult ki, ami a gyógyszerezésre jól reagált. Az ajánlott egy éves fenntartó kezelést végig vitelét a tulajdonos nem vállalta. A macska a kemoterápiás kezeléseket követően összeszedte magát és visszanyerte korábbi testsúlyát. Azóta lymphomára utaló semmilyen tünetet nem mutatott, továbbra is teljes remisszióban van, tünet és panasz mentes, boldog macska.



25. ábra Debora

## Összefoglalás

A szakdolgozatom témája a daganat-ellenes gyógyszeres terápia részleteinek ismertetése a kisállat gyógyászatban. Napjainkra a modern életvitel és a jelentősen meghosszabbodott élettartam velejárója a daganatos megbetegedések egyre növekvő száma. Az állatorvosi onkológiában is egyre több beteg kerül kezelésre, továbbá a tulajdonosok igényei is egyre nagyobbak daganatos betegségben szenvedő kedvenceik gyógykezelésével kapcsolatban. A szakdolgozat elején az onkológiai sebészet, mint a legrégebb óta és leggyakrabban alkalmazott gyógymód alapelvei kerültek ismertetésre. A sugárkezelés, mint a daganat terápia jelentős és hatékony területe, az állatorvoslásban napjainkban Magyarországon egyelőre nem hozzáférhető. A daganatok gyógykezelésében a sebészet és a radioterápia mellett a kemoterápia a komplex multimodalis onkoterápia alapvető fontosságú területe. A szakdolgozat a kemoterápia elméleti alapjait tárgyalja. A kemoterápia fogalmának meghatározása, történetének rövid tárgyalása, valamint a citosztatikumok hatásmechanizmusa kerül ismertetésre. Az egyes állatorvoslásban használt kemoterápiás gyógyszerek klinikai és farmakológiai tulajdonságai is összefoglalásra kerülnek. A szakdolgozat az elméleti ismereteket követően az állatorvosi klinikai gyakorlatban történő kemoterápiás kezelések kivitelezésének részleteit tárgyalja. A kemoterápia alkalmazásának általános szempontjai mellett, a citosztatikus gyógyszerek előkészítésével és beadásával kapcsolatos tudnivalókat is tárgyalja a dolgozat. Külön rész foglalkozik a kemoterápia során jelentkező toxikus mellékhatások megelőzésével és kezelésével. A citosztatikumok veszélyes anyagoknak minősülnek, nem csak a beteg számára jelentenek egészségügyi kockázatot. A veszélyes készítményekkel történő expozíció és a környezeti kontamináció megelőzésére hozott biztonsági rendszabályok ismerete minden kezelésben résztvevőnek elengedhetetlen. Az állatorvosi onkológia multidiszciplináris tudomány, így számos esetben a különböző állatorvosi területek művelőinek együttműködése szükséges a sikerhez. A szakdolgozat végén három saját eset kórtörténete szerepel. Mindhárom esetben lymphoma volt a diagnózis, melynek elsődleges választandó kezelése minden esetben a kemoterápia. Az esetismertetések során bemutatom az elvégzett diagnosztikai és terápiás lépéseket. A három eset közül kettőnél alkalmazott kemoterápia sikerhez vezetett, mindkét beteg hosszú ideje semmilyen lymphomára utaló tünetet nem mutat, teljes remisszióban vannak. A szakirodalomban leírt medián túlélési időt mindkettő eset meghaladta. A terápia során jelentkező mellékhatások minden esetben kezelhetőnek bizonyultak. A kezelt beteg állatok tulajdonosai jó döntésnek tartják, hogy a kemoterápiát választották, és örülnek, hogy még sok időt tölthetnek együtt kedvencükkel.

## Summary

**Possibilities of anti-cancer drug therapy in the small animal practice**

The purpose of my thesis was to provide a review about the details of anti-cancer chemotherapy used in the small animal practice. The modern life style and the prolonged life expectancy have been accompanied by the increasing number of cancer cases. In the veterinarian oncology more and more cases have been treated with cancer and furthermore the needs of the pet owners have been increased regarding to the treatment. As the oldest and most frequently used treatment modality the surgical oncology still plays an essential role in the treatment of tumors. The radiotherapy is, an important and effective therapeutic modality of the cancer therapy, unfortunately it is not available yet in Hungary. According to the modern concept of the multimodal cancer therapy it includes the combination of surgery, radiotherapy and the chemotherapy. In the thesis reviews the definition of the chemotherapy, the short history of the chemotherapy, and mechanism of the action of the cell toxicity. The clinical and pharmacological attributes of the specific chemotherapeutic agents have been summarized. Following the theoretical part the clinical use of the chemotherapy have been demonstrated. The general aspects of the clinical use of the chemotherapeutic drugs and the recommended safe technique of the drug handling, preparation and administration have been described. Also the prevention and the management of the toxic side effects have been discussed. All the chemotherapeutic agents are considered to be hazardous materials so they mean health risk not only for the patient but for all the participants in the chemotherapy. Knowing the safety rules of the prevention of drug exposure and environmental contamination is crucial for all the workers. The veterinarian oncology is a multidisciplinary branch of veterinarian science, so in many cases the co-operation of different veterinarian specialist is necessary to achieve success. There are three case histories discussed in the end. The diagnosis in all of the three cases was lymphoma. In the case of lymphoma always the chemotherapy is the first choice of treatment. All the performed diagnostic and therapeutic procedures have been reviewed. Chemotherapy was used as a treatment option in two cases and the outcomes were really favourable. These two patients have not shown any sign of lymphoma until now, both of them are still in complete remission. Their survival times have exceeded the median survival time mentioned in the literature. All the toxic side effects presented during therapies proved manageable, and they did not affect significantly the life quality. The owners of the pets treated with chemotherapy considered a good choice choosing chemotherapy. The owners are really happy they could spend much more time with their pets.

# Köszönetnyilvánítás

Legelőszőr barátnőmnek Bonyai Viktóriának szeretném megköszönni a szakdolgozat készítés során nyújtott támogatását, biztatását, és a szerkesztésben nyújtott segítségét. Köszönöm a családomnak türelmüket és támogatásukat. Köszönöm témavezetőmnek Dr. Vajdovich Péternek a dolgozattal kapcsolatosan adott tanácsait, segítségét és, hogy az esetbemutatásokhoz szükséges adatokat rendelkezésemre bocsátotta. Köszönöm az Álllatorvostudományi Egyetem Hutyra Ferenc Könyvtár munkatársainak a szakirodalmi kutatásban nyújtott segítségét. Köszönöm volt munkahelyem a veszprémi Endrődi Állatorvosi Rendelő minden dolgozójának az együtt végzett munkát. Külön köszönettel tartozom Dr. Kocsis Gábor állatorvos kollégámnak, és Fülöp Ramóna állatorvosi aszisztensenek aki egyben az esetismertetésben szereplő Debora nevű bengáli macska gazdája is, hogy az esetek feldolgozásához rendelkezésemre bocsátották a szükséges adatokat. Köszönöm a bemutatott esetekben szereplő állatok gazdáinak a kezelések során mutatott türelmüket, megértésüket illetve minden erőfeszítésüket és áldozatvállalásukat, amiket beteg kedvenceik gyógyulásáért hoztak. Köszönöm Bonyai Gábornak és párjának a dolgozat szerkesztésében nyűjtott segítséget. Hálás köszönetem Prof. Dr. Miriam Kleiternek a Bécsi Állatorvostudományi Egyetem Radioonkológiai Központ vezetőjének, hogy illusztrációhoz a fényképeket a rendelkezésemre bocsátotta.

Veszprém. 2016. december. 31.

# Irodalomjegyzék

1. . World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; szerk. Stewart B.W. , Wild C.P., 2014: World Cancer Report 2014 [pdf] URL:

   [http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014](http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014%20) Letöltve: 2016.10.26 [↑](#endnote-ref-1)
2. Tompa Anna , 2011: A Daganatos betegségek előfordulása hazai és a nemzetközi helyzet ismertetése. Magyar Tudomány A Magyar Tudományos Akadémia folyóirata URL:

   [http://www.matud.iif.hu/2011/11/06.](http://www.matud.iif.hu/2011/11/06.%20) Megtekintve: 2016.11.05 [↑](#endnote-ref-2)
3. Ehrhart N. P., Withrow S. J. , 2013, Biopsy Principles In: Withrow S. J. , Vail D. M., Page R. L. (Eds.): Withrow and Macewen’s Small Animal Clinical Oncology 5th Edition, USA St. Louis, Elsevier Saunders, p. 143-147 [↑](#endnote-ref-3)
4. Gaál, Csaba, 2012, Onkológiai sebészet In: Gaál, Csaba: Sebészet 8. kiadás Mo. Medicina Könyvkiadó p. 634. oldal [↑](#endnote-ref-4)
5. Farese J. P., Withrow S. J., 2013, Surgical Oncology In: Withrow S. J. , Vail D. M., Page R. L. (Eds.): Withrow and Macewen’s Small Animal Clinical Oncology 5th Edition, USA St. Louis, Elsevier Saunders p. 149-154 [↑](#endnote-ref-5)
6. Péter Antal:, 2011: II./3.2 fejezet Daganatos betegségek sebészi kezelése - Sebészeti onkológia. In: Dank Magdolna: Onkológia; Mo, Kiadó: Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika Semmelweis Kiadó, URL:

   <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia/O_II_3_2_1_1.html> Letöltve:2016.11.07 [↑](#endnote-ref-6)
7. Gaál, Csaba, 2012, A sebészet fejlődésének szakaszai In: Gaál, Csaba: Sebészet 8. kiadás, Mo. Medicina Könyvkiadó Zrt. p. 8. [↑](#endnote-ref-7)
8. Gaál, Csaba, 2012, Onkológiai sebészet In: Gaál, Csaba: Sebészet 8. kiadás, Mo. Medicina Könyvkiadó Zrt. p. 636-639. [↑](#endnote-ref-8)
9. LaRue S. M., Gordon I.K. , 2013, Radiation Therapy In: Withrow S. J. , Vail D. M., Page R. L. (Eds.): Withrow and Macewen’s Small Animal Clinical Oncology 5th Edition, USA St. Louis, Elsevier Saunders p. 180-195. [↑](#endnote-ref-9)
10. Hideghéty Katalin, 2011, II./3.4. Fejezet: Daganatos betegségek sugárkezelésének alapelvei. In: Dank Magdolna: Onkológia; Mo. Kiadó: Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Semmelweis Kiadó; URL:

    <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia/O_II_3_4_1_1.html> Letöltve:2016.11.05 [↑](#endnote-ref-10)
11. Bérczi Viktor, 2011, II./3.5.3. Fejezet Fókuszált ultrahang sebészet, hyperthermia, photodinámiás kezelés In: Dank Magdolna: Onkológia; Mo. Kiadó: Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika Semmelweis Kiadó; URL:

    <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia/O_II_3_5_3_1_1.html> Letöltve:2016.11.05 [↑](#endnote-ref-11)
12. Ludwig Endre, 2011, 12. fejezet - Antimikrobás kemoterápia In: Gyires Klára Fürst Zsuzsanna, A farmakológia alapjai; Mo. Medicina Könyvkiadó, p. 900 [↑](#endnote-ref-12)
13. Morrison W. B., 2010, Cancer chemotherapy: An annotated history, Journal of Veterinary Internal Medicine; 24, p. 1249–1262 [↑](#endnote-ref-13)
14. Gustafson D. L., Page R. L., 2013, Cancer Chemotherapy In: Withrow S. J. , Vail D. M., Page R. L. (Eds.): Withrow and Macewen’s Small Animal Clinical Oncology 5th Edition, USA St. Louis, Elsevier Saunders, p. 157-173 [↑](#endnote-ref-14)
15. Bíró Kriszta, Dank Magdolna, 2011, II./3.3.1. Kemoterápia In: Dank Magdolna: Onkológia; Mo. Kiadó: Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Semmelweis Kiadó; URL:

    <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia/O_II_3_3_1_1_1.html> Letöltve:2016.11.05 [↑](#endnote-ref-15)
16. Jeney András, Kralovánszky Judit, 2011, I./8. Az onkofarmakológia alapvonalai In: Dank Magdolna: Onkológia; Mo. Kiadó: Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Semmelweis Kiadó; URL:

    <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia/O_I_8_1_1.html> Letöltve:2016.11.05 [↑](#endnote-ref-16)
17. Jeney András, Kralovánszky Judit, 2011, 15. fejezet - A Daganatos megbetegedések gyógyszerei In: Gyires Klára Fürst Zsuzsanna, A farmakológia alapjai; Mo. Medicina Könyvkiadó p. 1055-1083 [↑](#endnote-ref-17)
18. Balázs Margit, 2011, 5. fejezet – Sejtosztódás In: Sejtbiológia, Balázs Margit, Debreceni Egyetem, URL:

    [http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019\_1A\_Sejtbiologia/ch05.html#id501028](http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_1A_Sejtbiologia/ch05.html%23id501028) Megtekintve: 2016.11.12 [↑](#endnote-ref-18)
19. Pálfia Zsolt, 2013, A 12. fejezet - Sejtosztódás I. In: Sass Miklós, Laskay Gábor Molekuláris sejtbiológia, Eötvös Loránd Tudományegyetem, URL:

    <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011_0025_bio_5/ch12.html> Megtekintve: 2016.11.12 [↑](#endnote-ref-19)
20. Magyar Kálmán, Tóthfalusi László, 2011, A gyógyszerek sorsa a szervezetben. Farmakokinetika In: Gyires Klára, Fürst Zsuzsanna, A farmakológia alapjai; Mo. Medicina Könyvkiadó p. 68-69 [↑](#endnote-ref-20)
21. Cave T. A. Norman P., Mellor D., 2007, Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003 to 2004), Journal of Small Animal Practice, 48, p. 371–377 [↑](#endnote-ref-21)
22. Warry E, Hansen R. J, Gustafson D. L, et al, 2011, Pharmacokinetics of cyclophosphamide after oral and intravenous administration to dogs with lymphoma, Journal of Vetereinary Internal Medicine 25:903. [↑](#endnote-ref-22)
23. Moore A. S, [Kitchell B. E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kitchell%20BE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12852240), 2003 New chemotherapy agents in veterinary medicine, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, May; 33 (3): p. 629-649 [↑](#endnote-ref-23)
24. Laberke S., Zenker I., Hirschberger J., 2013, Mesna and furosemide for prevention of cyclophosphamide-induced sterile haemorrhagic cystitis in dogs – a retrospective study, Veterinary Record, 2014 174: 250 [↑](#endnote-ref-24)
25. Barabas K., Milner R., Lurie, D., Adin C., 2008, Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications, Veterinary & Comparative Oncology, March 2008, Vol. 6 Issue 1 [↑](#endnote-ref-25)
26. Poirier VJ, Hershey AE, Burgess K. E, et al, 2004, Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors, Journal of Veterinary Internal Medicine 18 p. 219–222 [↑](#endnote-ref-26)
27. Khanna C., Rosenberg M., Vail, D. M., 2015, A Review of Paclitaxel and Novel Formulations Including Those Suitable for Use in Dogs, Journal of Veterinary Internal Medicine 2015 Jul-Aug; 29 (4): p. 1006–1012. [↑](#endnote-ref-27)
28. P. Rivera et al, 2013, Clinical efficacy and safety of a water-soluble micellar paclitaxel (Paccal Vet) in canine mastocytomas, Journal of Small Animal Practice (2013) 54, p. 20–27 [↑](#endnote-ref-28)
29. Blake M. K., Carr B. J,. Mauldin G. E,. 2016, Hypersensitivity reactions associated with L-asparaginase administration in 142 dogs and 68 cats with lymphoid malignancies: 2007–2012, Canadian Veterinary Journal, 2016 Feb; 57 (2): p. 176–182 [↑](#endnote-ref-29)
30. Szilvássy Zoltán, Timár Júlia, 2011, 15. fejezet - 11. fejezet - XI. Az endokrin rendszer gyógyszertana - Mellékvesekéreg-hormonok In: Gyires Klára Fürst Zsuzsanna, A farmakológia alapjai; Mo. Medicina Könyv kiadó p. 802 [↑](#endnote-ref-30)
31. Carlos O., Rodriguez, Jr.2010, Basic Chemotherapy Principles, 12- Chemotherapy In: Henry C.J, Higginbotham M.L. (Eds.): Cancer Management in Small Animal Practice, USA Saunders, Elsevier Inc. p. 101-103, [↑](#endnote-ref-31)
32. . Az Országos Gyógyszerészeti Intézet, 2012, OGYI-P-64-2007/2012 számú módszertani levele a Citosztatikus keverékinfúziók előállításáról, p. 1 URL:

    <http://www.ogyei.gov.hu/dynamic/P64_2012_Citosztatikuskev_inf.pdf>,

    Letöltve: 2016.12.02 [↑](#endnote-ref-32)
33. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet, 2012, OGYI-P-64-2007/2012 számú módszertani levele a Citosztatikus keverékinfúziók előállításáról, URL:

    <http://www.ogyei.gov.hu/dynamic/P64_2012_Citosztatikuskev_inf.pdf>,

    Letöltve: 2016.12.02 [↑](#endnote-ref-33)
34. Gill P. H., 2010, Basic Chemotherapy Preparation In: Henry C.J, Higginbotham M.L. (Eds.) : Cancer Management in Small Animal Practic, USA, Saunders, Elsevier, Inc. p. 109-113 [↑](#endnote-ref-34)
35. Zrínyi Miklós, 2012, Tevadaptor: biztonság, ami összeköt In: Kongresszusi absztraktok, Kórházi Gyógyszerészek XVIII. Kongresszusa 2012. május 17–19. Szeged p. 50 URL:

    <http://mgyt-kgysz.hu/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=167&Itemid=29>. Letöltve: 2016.12.06 [↑](#endnote-ref-35)
36. Jamie D. Steffy-Morgan, 2010, Chemotherapy Administration In: Henry C.J, Higginbotham M.L.(Eds): Cancer Management in Small Animal Practice, USA, Saunders, Elsevier, Inc. p. 114-117 [↑](#endnote-ref-36)
37. Wiebe V. J., Simonson E., 2010, Treatment of Chemotherapy Extravasations In: Henry C.J, Higginbotham M.L.(Eds): Cancer Management in Small Animal Practice, USA, Saunders, Elsevier, Inc. p. 128-129 [↑](#endnote-ref-37)
38. Villalobos A., 2006, Dealing With Chemotherapy Extravasations: A New Technique, Journal of the American Animal Hospital Association, 2006; 42:p. 321-325. [↑](#endnote-ref-38)
39. Dhaliwal R. S. 2010, Tumor- and Treatment-Related Complications In Henry C.J, Higginbotham M.L. (Eds): Cancer Management in Small Animal Practice, USA, Saunders, Elsevier, Inc. p. 122-128 [↑](#endnote-ref-39)
40. Thamm D. H., Vail, D. M. 2007, Aftershocks of Cancer Chemotherapy: Managing Adverse Effects, Journal of American Animal Hospital Associaton 2007;43:1-7. [↑](#endnote-ref-40)
41. Royer N. S. 2010, Safe Handling of Chemotherapy Drugs In Henry C.J, Higginbotham M.L.(Eds): Cancer Management in Small Animal Practice, USA, Saunders Elsevier, Inc. p. 107-109 [↑](#endnote-ref-41)
42. Vajdovich Péter, 2000, A kemoterápiás kezelés eredményei kutyák lymphomájának gyógyításában 1. : A lymphoma megjelenési formái, tünetek, kórjelzés, Kisállatpraxis, 1. évfolyam 5. szám p.6-13 [↑](#endnote-ref-42)
43. Vail D. M., Pinkerton M. E. Young, K. M., 2013, Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemias In: Withrow S. J. , Vail D. M., Page R. L. (Eds.): Withrow and Macewen’s Small Animal Clinical Oncology 5th Edition, USA St. Louis, Elsevier Saunders, p. 608-627 [↑](#endnote-ref-43)
44. Fodor Anikó, Demeter Judit, 2011, III./19.1. Kifejezett malignitású non-Hodgkin lymphomák Burkitt lymphoma In: Dank Magdolna: Onkológia; Mo. Kiadó: Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Semmelweis Kiadó; URL:

    <http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia/O_III_19_1_1_1.html> Letöltve:2016.12.15 [↑](#endnote-ref-44)
45. J. N. Bryan, 2010, Tumors of the Hematopoietic System: Lymphoma In Henry C.J, Higginbotham M.L.(Eds): Cancer Management in Small Animal Practice, USA, Saunders Elsevier, Inc. p. 343-351 [↑](#endnote-ref-45)
46. Vail D. M., 2013, Feline Lymphoma and Leukemia In: Withrow S. J. , Vail D. M., Page R. L. (Eds.): Withrow and Macewen’s Small Animal Clinical Oncology 5th Edition, USA St. Louis, Elsevier Saunders p. 638-650 [↑](#endnote-ref-46)