Cisplatin nephrotoxicitás

Doktori értekezés

Dr. Máthé Csaba

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Konzulens: Dr. Losonczi György, egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Szabó Attila, egyetemi docens, az MTA doktora
Dr. Bogos Krisztina, osztályvezető főorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Cserháti Endre, egyetemi tanár, az MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ostoros Gyula, osztályvezető főorvos, Ph.D.
Dr. Orosz Zsuzsanna, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Budapest
2014

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE 5

2. BEVEZETÉS 6

3. IRODALMI HÁTTÉR 8

3.1. Tüdőrák 8
3.1.1.Epidemiológiai adatok 8
3.1.2. A tüdőrák kezelése 11

3.2. Cisplatin 12
3.2.1. A cisplatin hatásmechanizmusa 13
3.2.2. A cisplatin nephrotoxicitása 14
3.2.2.1.A nephrotoxicitás kialakulásának mechanizmusa 14
3.2.2.2.A cisplatin nephropathia megelőzése 16
3.2.2.2.1.Hidrálás 17
3.2.2.2.2.A cisplatin nephrotoxicitás megelőzésének egyéb formái 19
3.2.2.3.A cisplatin nephrotoxicitás kialakulására hajlamosító tényezők 22

3.3. A vesefunkció mérése 23
3.3.1.A szérum kreatinin 23
3.3.2. A GFR meghatározás és a kreatinin clearance 24
3.3.2.1.A GFR és a kreatinin clearance mérése 24
3.3.2.2.A becsült kreatinin clearance 24
3.3.2.2.1. C_{kreat} meghatározása a Cockcroft – Gault (C-G) képlet alapján 24

3.3.2.2.2.A Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) egyenlet alapján történő számítás 25
3.3.2.2.3.Jelliffe, Wright és Martin képletek 25
3.3.3.A cisztatin C 26

4. CÉLKITŰZÉSEK 27

5. MÓDSZEREK 28

5.1. Prospektív klinikai vizsgálat 28

5.2. Retrospektív klinikai vizsgálat 28
5.2.1.Citoxikus terápia és egyéb kezelések 29
5.2.2.Hidrálás 30
5.2.3.Az eredmények statisztikai feldolgozása 30

5.3. Állatkísérletek 31
5.3.1.A vizsgálati állatok 31
5.3.2.Vizsgálati anyag 31
5.3.3.Vizsgálati protokoll 32
5.3.4.Vesefunkció 32
5.3.5.Hisztológia és immunhisztokémia 33
5.3.6.Statisztikai analízis 33

6. EREDMÉNYEK 34

6.1. A klinikai vizsgálatok eredményei 34
6.1.1. A prospektív klinikai vizsgálat eredménye 34
6.1.2. A retrospektív klinikai vizsgálat eredménye 36

6.2.Az állatkísérletek eredményei 42

6.2.1.Testtömeg 42
6.2.2.Vízfogyasztás 43
6.2.3.Vesefunkció 44
6.2.4.A vese szövettani és immunhisztokémiai viszgálata 46

7. MEGBESZÉLÉS 61

8. KÖVETKEZTETÉSEK 67

9. ÖSSZEFOGLALÁS 68

10. SUMMARY 69

11. IRODALOMJEGYZÉK 70

12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE 88

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 90

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

cisplatin	Cp
CV247 (állat kísérlet)	CV
diabetes mellitus	DM
diabetes mellitus és ischaemiás szívbetegség	DMISZB
glomeruláris filtrációs ráta	GFR
hypertonia	HT
ischaemiás szívbetegség	ISZB
karbamid (urea)	[BUN]
kardio- vaszkuláris (klinikai vizsgálat)	CV
kreatinin clearance	C_{kreat}
kreatinin	[kreat]
társbetegség mentes	TM

2. BEVEZETÉS

A tüdőrák incidenciája napjainkban is növekedést mutat (1). Az újabb gyógyszerek megjelenésével egyre több lehetőség van a betegek kezelésére, ezáltal a mellékhatások gyakoribbá is válhatnak. Mind a kissejtes (small cell lung cancer, SCLC), mind a nem kissejtes (non-small cell lung cancer, NSCLC) tüdőrák kezelésében az elsődlegesen választandó kemoterápia platina bázisú (2). A tüdőrákos betegek kezelésében platinaszármazékok, cisplatin (Cp) és carboplatin kezelés javasolt (3). A kezelések ismétlésével és a kumulatív dózis növekedésével a Cp onkológiai hatékonysága nő, de ezzel egyidőben a nephrotoxicitása is fokozódik (4). A szer eddig még egyértelműen nem tisztázott mechanizmus útján a vesetubulosokban fejti ki hatását (5). Az évek során különböző, hidráláson alapuló protokollokat dolgoztak ki, melyek célja a nephrotoxicitás megelőzése, illetve csökkentése (6). Az irodalmi adatok alapján javasolt hidrálás mellett, egy nappal a Cp kezelés után, a betegek közel 1/3-ában a szérum kreatinin ([kreat]) emelkedése látható (7). Berns és munkatársai (8) közleménye rávilágított arra, hogy az akut veseelégtelenség miatt hospitalizált betegek kb. 20%-a előzőleg Cp kezelésben részesült. De Jongh és munkatársai (9) 400 szolid tumor miatt nagy dózisú Cp-nal kezelt, átlagosan 54 éves életkorú betegben vizsgálták meg a nephrotoxicitás prognosztikai faktorait. A betegek 29%-ában alakult ki nephrotoxicitás, azaz a kreatinin clearance (C_{kreat}) >25%-os csökkenése, és a betegek 41%-ában lépett fel átmeneti [kreat] emelkedés. A nem, az életkor, a dohányzás, a paclitaxel kezelés és a hypoalbuminaemia mind fokozhatja a Cp nephrotoxicitás kialakulásának kockázatát.

A fejlett országok tüdőrákban szenvedő betegeinek átlagéletkora 70 év (10). Az öregedő veseszövet érzékenyebb a toxikus hatásokkal szemben (11). Az életkor előrehaladtával – egyéb betegségek mellett - gyakorivá válik a hypertonia (HT), az ischaemiás szívbetegség (ISZB) és a diabetes mellitus (DM). Ezek a társbetegségek gyakran vezetnek nephrosclerosishoz, melyet azonban néha hosszú ideig nem ismernek fel. A vérnyomáscsökkentő, értágító, vagy antidiabetikus kezelés nyomán a [kreat] sokáig fiziológiás marad. Azaz, idősebb, a fenti társbetegségekkel is sújtott, daganatos betegekben a [kreat] normális marad még akkor is, ha a vesefunkció már bizonyos mértékben beszűkült. A [kreat] fokozódása ellen hat a daganatos betegekben jellegzetes

fogyás, a csökkent izomtömeg, valamint csökkent húsfogyasztás is. Csökkent GFR mellett is csökkenhet a [kreat], ha a kreatinin képződés csökken (12). A [kreat] emelkedés a GFR csökkenésének csak késői, kevéssé szenzitív indikátora (12). Mégis, nemzetközi összehasonlításban sem ritka, hogy daganatos betegek nagy dózisú Cp terápiájának csak a normális [kreat] az előfeltétele. Launay-Vacher és munkatársai (13) közleményéből kitűnik, hogy 445 tüdőrákban szenvedő beteg mintegy 60%-ában nem ismerték fel a vesefunkció beszűkült voltát, azaz azt, hogy a GFR csökkent volt. Erről akkor beszélünk, ha ennek értéke 60-89 ml/perc. Itt említeném meg, hogy a GFR fiziológiás értéke >90 ml/perc.

Az oxidatív stressz a Cp nephrotoxicitásának kialakulásában jelentős szereppel bír. Ezt bizonyítja az a tény, hogy antioxidások adásával a kísérleti állatok Cp okozta nephrotoxicitása javult (14). C vitaminnal történt akut és krónikus kezelés (15), a szelén (16), valamint a szelén és E vitamin együttes adása (17) protektív hatásúnak bizonyult a kísérleti állatokban. Hasonló eredményekhez jutottak acetilszalicilsav és nátrium-szalicilát vizsgálata során is (18,19,20).

Számos vizsgálat történt, amelyek a Cp nephrotoxicitásának kivédésére irányultak. A vizsgált anyagok közül igazolódott, hogy az antioxidánsok (pl. a fent említett E vitamin, szelén vagy a melatonin), az amifosztin vagy az eritropoetin is hasonló hatású (21). Az amifosztin nephroprotektív hatását a Cp-nal szemben állatkísérletek (22, 23) és randomizált klinikai vizsgálatok (24) is igazolták. Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) a Cp okozta nephrotoxicitás preventív szerének nyílvánította (25).

3. IRODALOMI HÁTTÉR

3.1. Tüdőrák

3.1.1. Epidemiológiai adatok

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) adatai szerint 2008-ban világszerte közel 7,6 millióan haltak meg rosszindulatú daganatos megbetegedésekben. Ez az összhalálozás 13 %-át jelenti. A daganatban meghalt betegek közel 70%-a a gyengén vagy közepesen fejlett országokból származik (26). A daganatok gyakoriságát tekintve első helyen a tüdőrák áll, mely az összes rosszindulatú daganat 12,7%-a. A sorrendben az emlő (10,9%), colorectalis (9,8%), gyomor (7,8%) és a prostata (7,1%) malignus daganata következik. Ezzel szemben a mortalitás sorrendjét tekintve, első helyen a tüdő (18,2%), majd a gyomor (9,7%), máj (9,2%), colorectalis (8,1%) és az emlő malignus daganata (6,1%) áll. A világon 2008-ban összesen 1.608.055 tüdőrákot diagnosztizáltak, ami az összes daganatos beteg 22,9%-át jelenti. A mortalitást tekintve ugyanazon évben közel másfél millióan (1.376.579-an) haltak meg világszerte tüdőrákban, ami a daganatos halálozások közel egyötöde (19,3%)(27). A nemek szerinti eloszlást tekintve, a férfiak között a tüdőrák az első helyen áll a malignus megbetegedések között. A férfi tüdőrákosok száma világszerte több mint egymillió (1.092.056). A férfiak összes daganatos halálozásának 29,2%-ért, azaz 948.993 halálozásért a WHO adatai szerint a tüdőrák a felelős. Ezzel szemben a nőknél a tüdőrák az összes malignus tumor 13,5%-át teszi ki, ami több mint félmillió (515.999) beteget jelentett (27). 2012-ben a becsült adatok alapján a világon 14,1 millió új rosszindulatú daganatos megbetegedés volt, 32,6 millióan szenvednek malignus betegségben, valamint 8 millió új rákos megbetegedést és 5,3 millió elhalálozást becsülnek. A malignus daganatok gyakorisága 25%-al magasabb a férfiak körében (28).

Az Amerikai Rák Társaság (American Cancer Society) becsült adatai szerint 2013-ban az USA-ban tüdőrák tekintetében a férfiak és nők aránya közel kiegyenlítődik, azaz a 228.190 új esetből 118.800 férfi és 110.100 nő lesz. A halálozást tekintve is hasonló számokra számítanak, azaz 87.260 férfi és 72.220 női halálesetre (29). A tüdőrák a halálozásban a második helyen áll, azaz összes daganatos halálozás 10,9%-a

ami 2008-ban 427.586 halálesetet jelent (27). Fontos kiemelni azt is, hogy a dohányzás a tüdőrák kialakulásának a fő okozója. A dohányosok között a tüdőrák kialakulásának a kockázata 5-10-szeresére nő, szemben a nemdohányzókkal. A dohányzás a tüdőrákosok több mint 80%-ban felelős a rákos daganat kialakulásáért. A dohányzásnak egyéb malignus daganatok kialakulásában is szerepe van. A WHO adatai szerint az amerikai dohányos férfiak 24%-ban alakul ki az életük során valamilyen malignus daganat, illetve a Földön az összes malignus daganatos halálozás 22%-ért a dohányzás felelős. Amennyiben a dohányzás okozta tüdőrákos halálozási arányt nézzük, akkor a tüdőrákos betegek 71%-a hal meg a dohányzás hatására (30). Egy Kínában történt vizsgálat szerint 1.000.000 halálozásra számítva a tüdőrákosok aránya 2-4-szer volt magasabb a dohányosok között, mint a nemdohányosoknál. Ez a különbség mind a városi, mind a vidéki környezetben lakók között hasonló volt, ami azt bizonyítja, hogy a tüdőrák kialakulásában elsősorban a dohányzásnak és nem a légszennyeződésnek van jelentős szerepe (27).

Magyarországon 2011-ben 6205 új hörgőrákos beteget regisztráltak, az összes nyilvántartott tüdőrákos beteg száma 20.312 volt. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2011-ben Magyarországon közel 12.000 beteg (11.947) szenvedett tüdőrákban. Amennyiben a mortalitási adatokat nézzük a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint 2010-ben 8648-an haltak meg tüdőrákban, ami az előző évek adataihoz képest jelentős változást nem jelent. 2009-ben számuk 8453, 2008-ban 8330 és 2003-ban 8201 volt. Ez azt jelenti, hogy jelenleg Magyarországon átlagban évi 8-9000 tüdőrákos beteg halálával számolhatunk (31). A betegek nemek szerinti megoszlását tekintve megfigyelhető, hogy a nők aránya az utóbbi években növekedett. Míg Magyarországon 1980-ban a betegek 16%-a, 2000-ben 27%-a volt nő, addig 2011-ben arányuk 36 %-ra nőtt. Ez a nők körében a dohányzás elterjedésével magyarázható (31). 2012-ben Magyarországon 5.757 új tüdőrákos beteget regisztráltak, az összes tüdőrákos beteg száma 21.146 volt. A Nemzeti Rákregiszter alapján az incidencia 2012-ben 11.555 beteg. A nemek szerinti megoszlást tekintve, a tüdőrákos betegek 64%-a férfi (32). A tüdőrák kor szerinti megoszlását tekintve a statisztikákból látható, hogy 2011-ben Magyarországon nyílvántartott negyven év alatti tüdőrákos betegek száma 143, az új betegeké 64 volt, míg 2012-ben az új betegek száma ebben a korosztályban 34, a

nyílvántartottaké viszont 138, ami arra enged következtetni, hogy ebben a korosztályban a betegek túlélése megnőtt (31, 32).

A tüdőrák egy közismerten rossz prognózisú betegség. Ismeretes az, hogy a túlélés az újabb kezelési lehetőségek megjelenésével sem javult jelentős mértékben. Bár az összes tüdőrákos beteg egyéves túlélése 1973-ban 32% volt, mely túlélés 1994-ben 41%-ra növekedett, az ötéves túlélés ez idő alatt nem változott, hiszen változatlanul 14%. A statisztikák szerint az ötéves túlélés napjainkban is 10-15% között van (30). Az angliai adatok alapján 1990 és 2011 között a férfi tüdőrákos betegek száma csökkent, viszont a nők körében emelkedett ennek a gyakorisága. Ez a dohányzás csökkenésével magyarázandó a férfiak körében, viszont a nőknél ennek az elterjedése magyarázza. A tüdőrákban meghaltak száma viszont szignifikánsan csökkent, hiszen míg 1990-ben Angliában 32.000-en, addig 2011-ben 28.000 haltak meg tüdőrákban. A túlélési adatok is javultak. Az egy éves túlélés a férfiak körében 1990-ben 17% volt, addig ennek aránya 2010-ben 29% a férfiaknál és 33% a nőknél (33). Az új gyógyszerek megjelenésével a túlélés a tüdőrákos betegek bizonyos csoportjában javult. Így pl. az epidermális növekedési faktor receptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) mutációval rendelkező daganatok az EGFR tirozin-kináz gátlók kezelésre, mint pl. a gefitinib jól reagálnak. Klinikai vizsgálat igazolta, hogy az első vonalban adott, nem kissejtes tüdőrákos betegekben a progressziómentes túlélés 9-12 hónapra nőtt, az egy éves progressziómentes túlélés viszont 24,9% volt a gefitinibbel kezelt betegek között, szemben a carboplatin-paclitaxellel kezelt betegekhez, ahol ez az arány csak 6,7% volt (34).

A tüdőrák mortalitása magasabb, mint a más daganatoké. Ez részben az agresszivitásából, a késői felismeréséből és a kezelési lehetőségek korlátozottságából adódik. A túlélés javítása szempontjából fontos lenne a mielőbbi, tünetmentes, kezdeti, még operábilis stádiumban történő diagnosztizálása. Ennek számos akadálya van. Köztudott, hogy a szűrések megszervezésének komoly gazdasági vonzatai vannak, illetve a lehetőségre álló diagnosztikai eszközök tárháza is véges. Ennél fogva fontos lenne a megelőzés, melyet elsősorban a dohányzás visszaszorításával érhetünk el (35).

3.1.2. A tüdőrák kezelése

Ahogy előbb is látható, az epidemiológiai adatokból kiderül, hogy a tüdőrákos betegek száma emelkedik, ezáltal a kezelésben részesülő betegek száma is növekszik. Mint ismeretes a kezelés meghatározója a stádium, a szövettani típus, a beteg általános állapota, az életkora, a beteg társbetegségei, stb. A beteg általános állapotát a „Keleti Együttműködő Onkológiai Csoport" (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) performance státusszal tudjuk egységesen meghatározni. Ez a besorolás a betegeket az általános állapotuk alapján 6 csoportba osztja, 0-tól 5-ig, ahol a 0-ás a teljesen aktív, tünetmentes, a betegség kezdete előtti állapotú beteg, míg az 5-ös a halottat jelenti. E két állapot közé soroljuk be a többi 4 állapotot (36). A lehetséges kezelés eldöntése az onkoteam feladata, melynek tagja pulmonológus, klinikai onkológus, onko-radiológus, patológus és mellkassebész szakorvos kell legyen.

A kezelés lehet műtét, sugárkezelés, kemoterápia, célzott terápia, melyeket akár külön- külön, vagy kombinálva adunk. A tüdőrák két nagy szövettani típusa ismeretes: a kissejtes és a nem kissejtes tüdőrák. A nem kissejtes tüdőrák a tüdőrákos betegek döntő többsége, kb. 85%- 90%- a (37).

A tüdőrákos betegeknek a 70%-ánál a kemoterápia adása indokolt lehet. Az irodalmi adatok alapján ismeretes, hogy a tüdőrákos betegekben a platina alapú kemoterápia életminőség javulást és élettartam meghosszabbítást eredményez (37, 38). A platina- származékokat tartalmazó gyógyszerkombináció adása a kissejtes tüdőrákos betegek esetében hatásosabb mint más kombinációk (39).

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a Cp és a carboplatin, jelenleg a tüdőrák kezelésében használt két platinavegyület, hatékonysága közel azonos, ám a toxicitásuk más. Ismert, hogy a Cp nefrotoxikusabb, mint a carboplatin (40). A harmadik platina származék, az oxaliplatin nem terjedt el a tüdőrák kezelésében, tekintettel a kisebb hatékonyságára. Ezt több randomizált multicentrikus vizsgálat is igazolta. Egy ilyen vizsgálat alátámasztotta, hogy a IV-es stádiumú, nem kissejtes tüdőrákos betegekben az oxaliplatin-docetaxel kombináció hatékony, de hatása kisebb mint a Cp-docetaxel kombinációé. Atmaca és munkatársai 2013-ban közölték klinikai vizsgálatuk eredményét, melyben Cp-docetaxel kombinációt hasonlították össze az oxaliplatin-docetaxel kombinációval előrehaladott és metasztázist adó nem kissejtes tüdőrákos

betegekben. Összesen 88 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegek átlagéletkora 65 év (39-86) volt, 93%-uk IV-es stádiumú. A Cp karban a teljes és parciális válaszadási arány (response rate, RR) 47%, a másik karban 28% volt. (p=0,118). Nem észleltek szignifikáns különbséget a progresszióig eltelt időben (time to progression, TTP), mely 6,3 vs. 4,9 hónap (p=0,111) és a teljes túlélésben sem (11,6 vs. 7,0 hónap, p=0,102), bár egy csekély különbség látható volt a Cp javára. Toxicitás szempontjából vizsgálva viszont, az oxaliplatin-docetaxel javára minden súlyossági fokban szignifikánsan alacsonyabb volt a nephrotoxicitás. (56% vs. 11%). Szintén jelentősebb a Cp-nal kezelt csoport krónikus fáradtság érzete (81% vs. 59%), a teljes alopecia (76% vs. 27%), leukopenia (84% vs. 61%) és a neutropenia (56% vs. 27%). Összefoglalva az oxaliplatin-docetaxel hatékony volt az előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrák kezelésében, de úgy néz ki, hogy nem hatékonyabb mint a Cp-docetaxel kombináció(41).

2005-ben Scagliotti közleményében leírta, hogy a carboplatin-pemetrexed kombináció hatékonyabb mint az oxaliplatin monoterápia az előrehaladt nem kissejtes tüdőrák kezelésében (42).

Egyelőre tehát a Cp marad a leghatékonyabb, igaz legtoxikusabb platinavegyület. Mint ismereteres, a tüdőrák kezelésében a Cp-t valamilyen más citotoxikus szerrel kombináljuk. Ezek általában a gemcitabin, pemetrexed, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, etoposid, stb. Kettős kombináció mellé bizonyos szövettani típus esetén harmadikként bevacizumabot is adhatunk.

3.2. A cisplatin

A cisplatin (Cp), azaz a cis-diamino–dichloroplatinum egy semleges, anorganikus, vízben oldódó nehézfémsó (43). A platinát, azaz a „Peyrone sót” először 1845-ben Michele Peyrone szintetizálta (44). Kémiai szerkezetét 1893-ban Alfred Werner írta le (45). Tumorellenes hatását Rosenberg és munkatársai fedezték fel véletlenül 1965-ben, amikor a platina elektród által generált elektromos tér hatását vizsgálták az *Escherichia coli* növekedésére. Vizsgálatuk során kiderült, hogy a sejtek szaporodása és a filamentumok növekedése az állandó *E. coli* kultúrában megállt, amikor a váltakozó elektromos áramot kapcsoltak az elektródákra. Ez a hatás nem az

elektromos mező direkt hatása, hanem a platina elektródokból elektrolízis során képződő terméké volt. A vizsgálat érdekessége volt, hogy többször megismételték és hasonló eredményhez jutottak. Kétévnyi vizsgálat után végül sikerült tisztázni, hogy a hatékony vegyi anyag a Cp és/vagy annak platina analógja (44). Később igazolták a Cp antitumor hatását a leukémia L 1210 tumor esetében egerekben (45, 46, 43). A Food and Drug Administration (FDA) 1978 decemberében engedélyezte rákellenes szerként történő használatát (45, 46).

Kezdetben a klinikai vizsgálatok során főleg heredaganatban mutatták ki a Cp tumorellenes hatását, de a súlyos renalis és gastrointestinalis toxicitás miatt felhagytak a további vizsgálatokkal. Cvitkovic és munkatásainak 1977-ben közölt megfigyelése vezetett a Cp-al való klinikai vizsgálatok folytatásához. Ők írták le először, hogy hidrálással csökkenthető a súlyos nephrotoxicitás (47, 48).

A Cp-t igen széles körben használjuk a malignus tumorok első vonalbeli kezelésében. Ilyen daganatok a kissejtes és nem kissejtes tüdőrák, leukémia, méhnyakrák, petefészekrák, malignus mesothelioma, hererák és a fej-nyak tumorok (43). Ezen kívül másodvonalbeli kezelésekben is igen elterjedt.

A Cp használatát a daganatsejtek gyógyszerrel szembeni rezisztenciája, de különösen a toxicitása határolja be. Ez utóbbi közül első helyen a nephrotoxicitása említendő, de kiemelendő a neurotoxicitása is (49).

3.2.1. A cisplatin hatásmechanizmusa

A Cp többnyire a vesén keresztül ürül ki, a gaszto-intesztinális kiválasztódása minimális (43). A hatásmechanizmusa a több évtizedes klinikai tapasztalat ellenére, még ma sem tisztázott teljesen. A Cp molekula egy centrális platina ionból, 2 chlorid ionból és 2 ammónia molekulából áll. A Cp antitumor és nephrotoxikus hatása is közvetlenül a nehézfém, platina hatásából származik, mert mindkét hatás sztereospecifikus a cis-izomérrel és nem függ össze a trans-izomérrel (50, 43). Ismert, hogy a Cp elsődleges támadáspontja a DNS, az viszont kevésbé, hogy a DNS károsodás milyen módon vezet a DNS szintézis gátlásához, az RNS transzkripció szuppressziójához és az apoptózishoz (47). A DNS szintézis gátlása a Cp több lépésben történő spontán hidratációja után tud létrejönni, melynek során a cisz-chloro ligandok

víz molekulára cserélődnek (51). A monohidrát forma egy kifejezetten aktív vegyület, de a hidráció folyamata egy korlátozott reakció, számos endogén nukleofil anyag gátolja. Ilyen anyagok például a glutation, a metionin és egyes metalloproteinek. A fenti nem-enzimatikus folyamatot a környezet klór koncentrációja gátolja (52). A magas klór koncentrációjú (100 nM) plazmában a neutrális és kevésbé reaktív hatású klórozott hidroxid-platina komplexek, míg az alacsonyabb kloridion koncentrációjú (20 nM) intracelluláris térben a reaktív protonizált víz-platina komplexek alakulnak ki (43). Ezek a víz-platina formák könnyen kapcsolatba lépnek a sejtmagban levő, nukleáris DNS-kel, kovalens kötéseket képezve a purin-bázisok nukleofil N7 helyeivel, ezáltal keresztkötések jönnek létre, melyek felelősek a Cp citotoxikus hatásáért. A Cp és a DNS közötti keresztkötések gátolják a replikációt és a transzkripciót, ezáltal lefékezve a sejtciklust és apoptózishoz vezethetnek (53, 54, 55, 56). Az apoptosis folyamatának triggere a DNS károsodás felismerése, melyet a p 53-as szuppresszor gén medial (57). Az osztódó tumorsejtek érzékenyek a DNS károsodásra, ezáltal a kialakult DNS-adduktumok, keresztkötések a Cp tumorellenes hatásának kialakulásához járulnak hozzá (58). Egyes közlemények arra mutatnak rá, hogy a Cp- DNS kötések kialakulása nem szükséges az apoptózis kialakulásához, ez a Cp közvetlen hatása lehet a mitokondriumra (59, 60).

3.2.2. A cisplatin nephrotoxicitása

3.2.2.1. A nephrotoxicitás kialakulásának mechanizmusa

Tüdőrákban nagy dózisban platina, főleg Cp kezelést alkalmazunk (3). Az ismételt kezelések során a kumulatív dózis fokozódik, ezáltal mind az onkológiai hatékonyság, mind a nephrotoxicitás is fokozódik (4). A Cp-nak ismert mind az akut, mind a krónikus vesekárosító hatása (61). Beadása után nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, majd szabadon filtrálódik a glomerulusokban (62). Érdemleges tubuláris reabszorpciója és szekréciója nincs (63). A Cp nagy mennyiségben akkumulálódik a vesecortexben, ezáltal koncentrációja ebben a szövetben a plazmakoncentráció többszöröse lesz (62). A Cp a glomerulusok működését nem befolyásolja (40). A szer nephrotoxikus hatását a proximális és disztális tubulusok

szintjén fejti ki (5). A tubuláris károsodások mechanizmusa még pontosan nem tisztázott (40). A Cp a proximális tubulusok leszálló S3 vastag szegment epitélsejtjeinek citoszoljában és számos sejtorganellumában felhalmozódik. Ismeretes, hogy a Cp renális felhalmozódása összefügg az epitélsejtek oxigénfelhasználásával. A sejtekben makromolekulárisan kötötten fordul elő, így már nem mutagén hatású. Vizelettel ürülő formája ismét szabad és változatlan szerkezetű, ezáltal mutagén (63). A Cp nephroxicitás során a vese vérátáramlásának a csökkenése a vese vaszkuláris ellenállásának a növekedésével valósul meg. A GFR is csökken, mely csökkenés részben vagy teljesen irreverzibilis. Amennyiben a nephrotoxicitást időben észlelik és a szert ismételten nem adják be a betegnek, a vesefunkció rendeződhet. Ismeretes viszont az is, hogy a károsodás ebben az esetben is irreverzibilis is lehet (62). A vesében a Cp hatására parenchymás atrophia, interstitiális gyulladás és irreverzibilis interstitiális fibrózis alakul ki (64). A GFR csökkenés pontos mechanizmusa jelenleg nem ismeretes. Az epitélsejtek végleges károsodása a Cp hatására aktiválódó apoptózisnak és a tumor nekrózis faktor alfa (TNF α) -szintézis által mediált nekrózisnak tudható be. A betegek többségében a glomerulo-tubuláris egyensúly megbomlásának jeleként polyuria, sóvesztés és exsiccosis alakul ki. (62). A polyuria már az első napon fellép és az első négy napon fenn is marad. Következménye súlyos hypovolaemia, hypotonia és akár keringési sokk lehet. A Cp kezelés következményeként hypomagnasaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia és acidózis is kialakulhat, mely utóbbi renalis distalis tubuláris acidózis. Ezen kívül gyakran hypotoniát is észlelhetünk. A fentiek összességben szívritmuszavarok kialakulásához vezethetnek, mely akár hirtelen halállal is végződhet (63).

A vese cytokin rendszerének azon tagjai, amelyeknek szerepük lehet a Cp nephrotoxicitás kialakulásában egyértelműen még nem definiáltak. Igazolt viszont, hogy a Cp indukálja a vesében több gyulladásos chemokine és cytokine, többek közt a TNF-α expresszióját. A TNF-α működésének a gátlása megelőzi más cytokinek működését, ezáltal enyhíti a Cp okozta nephropathiát. Ez egyértelműen ismételten alátámasztja a TNF-α szerepét a Cp nephrotoxicitás kialakulásában és a jövőre nézve lehetőségeket mutat anti–TNF-α kezelés adására, amely a nephrotoxicitás kivédésére alkalmazható lehet (65). Jia és munkatársai közleményéből kiderül, hogy a cyclogenase/mikroszomális prostaglandin E synthase-1 (COX-2/mPGES-1) út

aktiválódása kísérleti egerekben a veseparenchyma sejtjeiben szelektíven mediált Cp okozta nephrotoxicitáshoz vezet. Kutatásukból kiderül, hogy egerekben az arachidonsav metabolizmusa szerepet játszik a Cp nephrotoxicitás kialakulásában. Vizsgálatuk során 3 nappal a Cp beadását követően vad- típusú kísérleti egerekben veseműködési zavarral és szerkezeti eltérésékkel járó nephrotoxicitást láttak, melyekhez a keringésben és a vesében TNF-α és a vesében emelkedett interleukin 1 béta (IL-1β) szint társult. Az előzőek mellett a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidáz egyes komponensei, a thiobarbitur-sav reaktív anyagainak és a prosztaglandin E2 (PGE2) emelkedését is észlelték. Ez a hatás kisebb volt az mPGES-1 null egerekben, melyek COX-2- inhibitor celecoxibbal kezelt vad típusú egerek. A Cp adása után a kísérleti állatok párhuzamosan COX-2 és mPGES-1 kezelést kaptak a veseparenchymába. Érdekes, hogy az mPGES-1 null egerek nem voltak védettek az ischaemia- reperfúzió vagy az endotoxin okozta akut veseelégtelenségtől. Ez a vizsgálat egy új target terápiás lehetőséget, a prostaglandin szintézis gátlás lehetőségét veti fel a Cp okozta nehrotoxicitás megelőzésében (66).

3.2.2.2. A cisplatin nephropathia megelőzése

A Cp kezelésnek az előfeltétele a megfelelő veseműködés (kreatinin-clearance > 90 ml/perc). Szintén fontos a folyadékháztartás kielégítő állapota a Cp kezelés előtt és után is (67). A Cp nephrotoxikus hatása a GFR csökkenése mellett komplex tubuláris zavar formájában jelenik meg (68). Tekintettel a Cp nephrotoxicitás jelentőségére, kivédésére az évek során több gyógyszerrel próbálkoztak, viszont a jelenleg az igazán jó lehetőség csak a hidrálás. A következőkben az irodalmi adatok tükrében mutatom be a jelenleg ismert lehetőségeket.

Egy lehetőség lehet az amifosztin, amelyet, mint már a bevezetésben is említettem, az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) a Cp okozta nephrotoxicitás preventív szerének nyílvánította (25), viszont nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban. Ennek egyik oka lehet valószínű a drágasága (69).

3.2.2.2.1. Hidrálás

Az évek során különböző, hidráláson alapuló protokollokat dolgoztak ki, melyek célja a nephrotoxicitás megelőzése, illetve csökkentése volt (6). A Cp beadásakor szükséges hidrálásról különböző leírások, javaslatok vannak, melyek a következő oldalakon kerülnek bemutatásra.

Kezdetben a Cp kezelések bevezetése kapcsán a kezelt betegek 70%-ban alakult ki nephrotoxicitás, illetve akut veseelégtelenség (70). Később a hidrálással a nephrotoxicitás száma csökkent, de továbbra is igen magas maradt (9). Először 1985-ben alkalmazták hypertóniás, 0,3%-os NaCl oldatban a Cp-t. Az így kezelt betegekben nem észleltek vesetoxicitást (71). Ez azt bizonyítja, hogy hypertóniás sóoldattal történt hidrálás a vesetoxicitást megelőzheti. Ezek alapján a jelenlegi gyógyszer beadási javaslatok is a megfelelő folyadékbevitelt hangsúlyozzák. A javaslat a vizeletmennyiségről is szól: „Ha az óránkénti elválasztott vizeletmennyiség kevesebb 100 ml-nél, akkor 100- 200 ml 15%-os mannitolt adni kell. Ezt követően adjuk be a Cp-t 2 liter 0,9%-os NaCl és 5%-os glükóz keverékében 6-8 óra alatt intravénásan.” A javaslat szerint további 24 órán keresztül gondoskodni kell a beteg folyadékháztartásáról és diurézisáról (67). Összegezve, a leírás szerint minimum 3 liter infúzió adása javasolt.

Az Onkofarmakológia javaslata szerint a Cp kezelés vesetoxicitása jelentősen csökken, ha 100 ml/óra vizelet-elválasztás bíztosított a Cp kezelés előtt 2-4 és azt követően 4-6 órán keresztül. Ez a hidrálás 40-75 mg/m^2 Cp adása esetén javasolt. Tekintettel arra, hogy a tüdőrák kezelésében nagyobb dózisokat adunk, a javaslat szerint ilyenkor „intenzívebb” hidrálás javasolt (40).

Fontos kiemelni, mint fent láttuk, a nephrotoxicitás megelőzésének feltétele a szokásosnál nagyobb sódiurézis megléte. Ehhez megfelelő fiziológiás konyhasóoldat bevitelére van szükség (72).

Az Avon, Somerset and Wiltshire Cancer Services (ASWCS) bristoli (Egyesült Királyság), 2007-ben javított Cp beadásának protokollja szerint a Cp bekötése előtt a betegnek >100 ml/óra diurézise kell legyen, melyet másfél óra alatt beadott 1500 ml 0,9%-os NaCl és 100 ml 20%-os mannitol beadásával kell biztosítani. A citotoxikus szer beadása után a betegnek további 1000 ml 0,9%-os NaCl-t valamint 2 g mágnézium-

szulfátot (MgSO4), 20 mmol kálium kloridot (KCl) és 100 ml 20%-os mannitolt kell adni. Így azzal az 1000 ml infúzióval, amiben a Cp van, a beteg kb. 6 óra alatt összesen 3700 ml hidrálásban részesül (73).

A North East Yorkshire and Humber Clinical Allaince (NEYHCA) hidrálási protokolljából kitűnik, hogy nagy szerepe van a perorálisan bevitt folyadéknak. Ezért már a kezelés előtti napon a beteget felkérik 2 liter folyadék fogyasztására, illetve a kezelés utáni nap is hasonló mennyiségű folyadékot fogyaszt. A kezelés napján összesen 3500 ml 0,9%-os NaCl infúzióban részesül, mely a Cp-t is tartalmazza (74).

Más protokollok szerint, melyeket Németországban a Freiburg-i Egyetemen használnak, a betegek 3500-4000 ml sóinfúzióban részesülnek a Cp kezelés napján és 10%-os mannitolt is kapnak (75).

Tekintettel arra, hogy egyre gyakrabban jelent problémát a betegek felvétele a fekvőbeteg osztályokra a kemoterápia céljából több hidrálási protokollt is kidolgoztak az ambuláns betegek ellátására. Al Bahrani közleményében 1995 és 1998 időszakban vizsgált 145 betegről számol be, akik azonos, 60-100 mg/m2 dózisban Cp kezelésben részesültek. A betegeket két csoportra osztották. Az egyik csoport 57 (39%) kórházban fekvő betegből állt, akik a hidrálás során 6000 ml 0,9 %-os NaCl infúzióban részesültek, valamint 60 mmol/l dózisban KCl-ot és 30 mmol/l dózisban MgSO4-t kaptak 24-től 48 óra leforgása alatt. A másik csoport 88 (61%) ambulánsan kezelt betegből állt, akik 4000 ml 0,9%-os NaCl infúzióban részesültek 6 óra alatt. A betegek átlagéletkora 56 év, közülük 95 a férfi és 50 a nő. A vizsgálat igazolta, hogy jó általános állapotú, jó vesefunkciójú betegek esetén hasonló Cp kezelés alkalmazható ambulánsan beadott, rövidebb ideig tartó hidrálás mellett. (76).

A British Columbia Cancer Agency (BCCA) (Kanada) protokollja szerint az eddigiekkel ellentétben kisebb mennyiségű hidrálás javasolt. A Cp kezelés előtt egy óra alatt 1000 ml fiziológiás konyhasóoldat, illetve további 500 ml 0,9%-os NaCl-t, amiben a Cp is van, ezáltal összesen 1500 ml infúzió adása javasolt. Ezen kívül javasolják mannitol, MgSO4 és KCl adását is (77, 78, 79).

Az Európai Klinikai Gyógyszerészeti Társaság (European Society of Clinical Pharmacy) ajánlása szerint a Cp beadása előtt mindenképpen meg kell győződni arról, hogy a beteg euvolémiás. A tisztázás módjáról az ajánlás nem szól, ez a kezelőorvosra van bízva. A Cp beadása előtti 12 órában óránként 100 ml 0,9%-os NaCl oldat

infúziójával, azaz összesen 1200 ml beadásával el kell érni azt, hogy a betegnek legalább 100 ml/óra sódiurézise legyen. Ezen kívül javasolt a folyamatos sóinfúzió adása a Cp beadása utáni 24, sőt 48-72 órában is. Amennyiben a beteg a kezelés utáni második és harmadik napon megfelelő mennyiségű folyadékot (vizet) és konyhasót fogyaszt, el lehet tekinteni az intravénás folyadék adásától. Ezen kívül az ajánlás magnézium adását is javasolja (63).

Több általam elérhetővé vált Cp beadási protokoll egyikében sem konkretizálják azt, hogy milyen mennyiségben, mennyi ideig és mit kell a betegnek adni, azaz, hogy kell hidrálni, azért, hogy a Cp nephrotoxicitását kivédjük. Számos javaslatban viszont a hidrálást mágnéziummal (Mg^{++}) egészítették ki. Muraki és munkatársai 50 nem kissejtes tüdőrákos beteg vizsgálatát közlik, akik Cp és pemetrexed kezelésben részesültek. Mind a Cp (75 mg/m^2), mind a pemetrexed (500 mg/m^2) dózisa az általunk is használt dózis volt. A betegek átlagéletkora 61 év (38-74 év), nemek szerinti megoszlása 30 (60%) férfi, a többi nő. A vizsgálat igazolta, hogy az általunk használt új hidrálási protokoll (2700 ml 0,9% NaCl, 8 mEq $MgSO_4$ és 200 ml mannitol adása, valamint a Cp 75mg/m^2 300 ml fiziológiás konyhasóban egy óra alatt) alkalmas a Cp nephropathia megelőzésére, szemben a másik, kontroll csoporttal, ahol a régi típusú hidrálást alkalmazták (3100 ml fiziológiás konyhasóoldat, 300 ml mannitol és 20 mg furosemid). Az új hidrálásban részesült betegekben jelentősen csökkent a [kreat] és nőtt a C_{kreat} értéke, anélkül, hogy a tumor kezelésre való válaszában változás lett volna. Ez a mágnézium adásának fontosságát igazolta (80).

3.2.2.2.2. A cisplatin nephrotoxicitás megelőzésének egyéb formái

A fent részletezett hidrálás mellett az évek során a Cp kezelést alkalmazó onkológiai ellátóhelyek többféle kezeléssel próbálták a nephrotoxicitást megelőzni. Az egyik lehetőség a vizelet Cp koncentrációjának csökkentése. Ezt mannitol (81, 82), és kacsdiuretikumok (furosemid) (83) adásával próbálták megvalósítani. Viszont a klinikai vizsgálatok és a mindennapi gyakorlat igazolta, hogy ezek a szerek nem javítják, hanem súlyosbítják a Cp okozta nephropathiát (84, 85, 86). Egy másik lehetőségnek tűnt a szer frakcionált adása, hiszen a toxikus mellékhatás inkább az egy időben beadott gyógyszer mennyiségtől függ (87). Más kezelés a Cp okozta nephrotoxicitás megelőzésére az

atriális nátriuretikus faktor, a glicin, a dietil- ditiokarbamát, a kálcium- csatorna blokkolók, a cimetidin, a natrium- tioszulfát, a glutation, egyes szulfhidril- vegyületek és az amifosztin (88, 89).

Napjainkban vizsgálatok folynak az amifosztinnal (2-(3-aminopropil) amino-etántiol dihidrogénfoszfát – észter), mely egy előanyag, ami a sejteken belül aktiválódik szabad tiollá az alkalikus foszfatáz hatására. A tiol semlegesíti a sugárkezelés, az alkilező szerek és a platinaszármazékokkal történt kezelés hatására keletkező oxigén szabadgyököket. A preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy a Cp előtt adagolt amifosztin nem csökkenti annak citotoxikus hatását. Ezzel szemben amifosztinnal együtt adagolva, a Cp dózisát 1,7 – 3 – szorosára lehet emelni a vesetoxicitás jelentős emelkedése nélkül. Ez alapján az amifosztint petefészek- és tüdőrákban a platina vegyületek által okozott nephrotoxicitás csökkentésére elfogadták (40). Capizzi és munkatársai 74 betegnek a hidrálás után 740–910 mg/m^2 amifosztint és 120 mg/m^2 Cp-t adtak 28 naponként. A betegek melanomában, fej-nyak- és nem kissejtes tüdőrákban szenvedtek. A negyedik kezelés után a [kreat] a betegek 6%-ban (3/49) $\geq$ 40% -al emelkedett volt. Előrehaladt ovarium carcinomas beteg kezelésében az amifosztinnal kezelt 88 betegből 8-ban, míg a kontroll karban 91 betegből 29-ben a $\geq$ 4 ciklus kemoterápia (Cp-ciklofoszfamid) után csökkent $\geq$40% -al a C_{kreat} (90). Egy másik vizsgálatban 30%-al csökkent a kontroll, amifosztin kezelésben nem részesülő karban a GFR (105-ról 80 ml/min-re), szemben azzal a csoporttal, ahol 1000 mg amifosztint kaptak a betegek. Kiemelendő viszont, hogy a Cp dózisa alacsonyabb (50 mg/m^2) volt ezekben a kezelésekben. Ezen kívül ezek a betegek ifoszfamidot (4 g/m^2) és etoposidot (500 mg/m^2), vagy paclitaxelt (175 mg/m^2) is kaptak (91). Az amifosztint az Amerikai Gyógyszerészeti Hatóság (FDA) törzskönyvezte, mint Cp nephropathiát megelőző szert. Hátránya az ára, hiszen egy igen drága készítményről van szó. Ezért széles körben nem alkalmazzák (92).

Már egy 1985-ben megjelent közlemény beszámolt arról, hogy a nátrium - tioszulfát hatásosnak bizonyult nagy dózisú Cp adása után a nephrotoxicitás megelőzésében (93). Annak ellenére, hogy az FDA használatát már engedélyezte (94), hatásossága még egyértelműen nem tisztázott. Ennek igazolására jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok.

Egy másik lehetőség lehet az N-acetyl cisztein. Állatkísérletekben az N- acetyl ciszteinnel történő Cp kezelés előtti előkezelés, és a nátrium-tioszulfáttal történő utókezelés csökkentette a Cp vesetoxicitását (95).

Állatokban tanulmányozták a glycin protektív hatását a Cp okozta nephrotoxicitással szemben. Annak ellenére, hogy az eredmény kedvező (96), betegekben még jelenleg nincsenek tapasztalatok (97). Az erythropoetin szintén hatékony lehet, hiszen a tubulushámsejtek regenerációjának fokozásával patkánykísérletben javítja a Cp okozta tubulusfunkció zavart (98).

Egyes vizsgálatok a szilibinin szerepét mutatták ki a Cp nephropathia megelőzésében. Kísérleti patkányoknak 5 mg/kg/testsúlykg dózisban adott Cp nephrotoxikus hatását a 200 mg/kg/testsúlykg dózisban a Cp beadása előtt 1 órával i.v. adott flavonoid, a szilibinin kivédte (99). A szilibinin magára adva, viszont nem okozott a veseműködésében semmiféle változást, azaz nem vesetoxikus (100).

Egerekben végzett vizsgálatok során az 500 mg/kg dózisban p.o. adott aszkorbinsav (C-vitamin) és az alfa- tocoferol (E vitamin) a 10 mg/testsúlykg dózisban i.p. adott Cp okozta nephropathiát kivédte, a [BUN] és a [kreat] értékek csökkentek. A szerzők véleménye szerint mindkét vitamin adása növelheti a redukált glutathione koncentrációját és véd a Cp indukálta lipid peroxidáció emelkedésétől (101).

Egy másik lehetőség lehet a melatonin, melynek antioxidáns tulajdonsága is van. Kísérleti patkányokban az agyalapi mirigy által termelt melatonin csökkentette a Cp nephrotoxikus hatását. A vizsgálat során a Cp-nal kezelt állatokban a proximális vesetubulusok súlyos nekrózisát látták, míg a Cp-t és melatonint kapott állatokban szignifikáns különbséget nem láttak a kontrollcsoporthoz képest, ami azt bizonyítja, hogy a melatoninnak veseprotektív hatása lehet a Cp-nal szemben (102).

Az anti-inflamatórikus hatású szalicilát (szalicilsav) adása szintén csökkenti a Cp nephrotoxicitását, anélkül, hogy csökkentené a Cp tumorellenes hatását patkányokban (20). Ezáltal ez a készítmény is egy lehetőség lehet a nephrotoxicitás kivédésére.

Összefoglalva számos antioxidánssal (pl. amifosztin, N-acetyl cystein, szuperoxid dizmutáz, szelén, E vitamin, szilimarin, kataláz, likopén, kannabidiol, desferoximin, allopurinol) folynak napjainkban vizsgálatok, a Cp nephrotoxikus mellékhatásának kivédése céljából, viszont a mindennapi gyakorlatban még mindig csak

a hidrálás terjedt el. Ezért fontos lenne ezeknek a vizsgálatoknak a folytatása, mely során ez a jelentős mellékhatás megelőzhető lenne (103).

Az állatkísérletekben használt CV247 mangán (Mn) és réz (Cu) glukonátból, nátrium szalicilátból és aszkorbinsavból tevődik össze. Az összetevői antioxidáns (aszkorbinsav, Mn, Cu), ciklo-oxigenáz (COX) és tumor necrozis faktor- α (TNF-α) gátló (nátrium- szalicilát) hatásúak (104).

3.2.2.3. A cisplatin nephrotoxicitás kialakulására hajlamosító tényezők

A becslések szerint 2020-ban a nyugati világ lakosainak kb. egyötöde-egynegyede 65 év feletti lesz (105). Ebből következik, hogy a daganatos betegek több mint a 60%-a 65 feletti életkorú lesz (106). Egyre több idősebb korú beteg szorul majd kemoterápiára, többek közt Cp kezelésre. Idős betegekben a citotoxikus szerek mellékhatásai hatványozottan megjelenhetnek (107). Az életkornak jelentős szerep jut a veseelégtelenség kialakulásában is. Ismeretes, hogy a vesefunkció a 30-40-es életkortól kezdve évente kb. 1%-al csökken, ami azt jelenti, hogy 70 éves korban akár 40%-kal is alacsonyabb lehet, mint fiatal korban (108). A daganatok kezelésében használt szerek dózisa általában a maximálisan tolerált dózis. Amennyiben a vese, pl. az életkorból adódóan, már eleve csökkent funkciójú, szükséges ennek figyelembe vétele a citotoxikus szer dózisának kiszámításakor. A Nemzetközi Geriátriai Onkológiai Társaság (International Society for Geriatric Oncology, ISGO) abból a célból alakult, hogy az optimális kezelési stratégiát javasoljon az idős, daganatos, veseelégtelenségben szenvedő betegek számára (107). Önmagában az idős kor alapján azonban nem lehet megítélni a fizikai állapot romlását (109, 110), vagyis idős korban is egyénre szabottan kell megállapítani a terápiára való alkalmasságot (107).

Egy másik tényező a vese öregedése. Bizonyos betegségek, mint a cukorbetegség, a hypertonia és az atherosclerozis a vese öregedését felgyorsítják (70,111). A vese öregedése a vérátáramlás és a GFR fokozatos csökkenésében, valamint a különböző vesekárosító tényezőkkel szembeni fokozott fogékonyságban is megnyilvánul (112, 113).

Bizonyos gyógyszerek a veseelégtelenség kialakulását szintén elősegítik, vagy adásuk akár önmagában veseelégtelenség kialakulásához vezethet. Ezeket a

gyógyszereket a beteg többnyire orvos tanácsára szedi, de nemritkán a betegek az orvossal nem közölt gyógyszereket, vagy táplálék kiegészítőket szednek, amelyek szintén fokozhatják a Cp nephrotoxikus hatását. Ilyenek lehetnek a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, melyek főleg időskorúaknál, gyakran vízhajtókkal kombinálva heveny veseelégtelenséghez vezethetnek (114).

A platina származékokon, illetve a Cp-on kívül más citotoxikus szereknek is van nephrotoxikus hatása. Ilyenek az antraciklin származékok (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantron), alkiláló szerek (ifoszfamid, ciklofoszfamid), antimetabolitok (methotrexat). Egyes antibiotikumok (amoxicillin, aminoglikozidok, carbapenemek, trimetroprim- sulfametazol) és antifungális szerek (amphotericin B) is károsítják a vesét (97). Figyelembe kell venni azt is, hogy amennyiben a beteg ezeket a gyógyszereket nem a Cp –nal egy időben kapja, hanem az előzőekben kapta, akkor is fennállhat az előzetes vesekárosodás lehetősége.

Egyéb, a nephrotoxicitást növelő rizikó faktorok között megemlítendő a női nem, a Cp dózis nagysága és ismételt adása, a kezelések gyakorisága, a dohányzás és a hypoalbuminaemia. Kisebb rizikó faktor a szerves emberi kationos traszporter 2 (Human organic cation transporter 2- OCT2) gén polymorfizmusa (103).

3.3. A vesefunkció mérése

3.3.1. A szérum kreatinin

A mindennapi gyakorlatban a könnyen mérhető szérum kreatinin koncentrációt [kreat] szoktuk a vesekárosodás megítélésére használni. A kreatinin az izmok katabolizmusának végterméke. Számos tényező befolyásolhatja értékét. Ilyen tényezők: a vázizomzat tömege, nem, életkor, testmozgás, lipaemia, étkezés, haemolysis és bizonyos gyógyszerek (115). Értéke könnyen mérhető, de nem mindig ad meglelő információt a vese tényleges állapotáról (116). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ajánlás nem javasolja önmagában a [kreat] meghatározásának a használatát a vese állapotának megítélésére (117).

3.3.2. A GFR meghatározása és a kreatinin clearence

3.3.2.1. A GFR és kreatinin clearence mérése

A GFR meghatározása a kreatinin clearance (C_{kreat}), inulin, 51Cr- EDTA, stb. mérésével történik. A clearance megmondja, hogy időegység alatt milyen mennyiségű plazma tisztul meg teljes mértékben egy adott anyagtól (118).

Az endogén C_{kreat} vizsgálatot 24 órás időszakra végzik. Időnként nem pontos, hiszen méréséhez egy napos vizeletgyűjtés szükséges, amit gyakran nem megfelelően végeznek (118).

3.3.2.2. A becsült kreatinin clearance

A C_{kreat} számítás előnye, hogy ezzel elkerülhető a 24 órás vizeletgyűjtés. Számítása több módszerrel történhet, amelyeket a következőkben foglaltam össze.

3.3.2.2.1. C_{kreat} meghatározása a Cockcroft – Gault (C-G) képlet alapján

Ez a leggyakrabban használt képlet, melyet 1970-ben írtak le. A képletet 249 kórházban fekvő beteg adatai alapján szerkesztették meg. A betegek átlagéletkora 57 év (18-92), és 24%-uk 70 évesnél idősebb volt (119).
A képlet a következőképpen néz ki:

becsült C_{kreat} (ml/perc)= [(140-életkor) x testsúly (kg)] / [72 x [kreat]] x (0,85 nőkben).

A [kreat] mg/dl-ben szerepel. (mmol/l/88,4= mg/dl)

Ez a képlet alkalmas a daganatos betegek vesefunkciójának a megítélésére is (120). A képlet viszont nem elég pontos, bizonyos esetekben, pl. beszűkült vesefunkcióban kissé alacsony (121), nagyon beszűkült vesefunkcióban valamivel magasabb (122), azaz nem reális értékeket ad. Ennek ellenére pontosabban tükrözi a vesefunkciót, mint a [kreat] (94).

3.3.2.2.2. A Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) egyenlet alapján történő számítás

Egy másik számítási módszer az MDRD egyenlet, mely a következőképpen írható:

becsült C_{kreat} (ml/perc/1,73m^2)= (186 x [kreat] (mg/dl)]$^{-1,154}$) x [életkor (év)]$^{-0,203}$ x (0,742 nőkben) x (1,21 afro-amerikaiakban) (107)

Tekintettel arra, hogy a C-G képlet idősebb betegeben a GFR-t alábecsüli, javasolt a 65 feletti daganatos betegeknél az MDRD, míg a fiatalabb beteg esetén a C-G képlet használata (107).

3.3.2.2.3. Jelliffe, Wright és Martin képletek

Ezeknek a képleteknek a segítségével szintén megbecsülhetjük a C_{kreat} értékét. Retrospektív vizsgálatok igazolták, hogy ezen képletek közül a Wright képlet a legpontosabb (121), ezért a következőkben ezt ismertetem:

becsült C_{kreat} (ml/perc)= {650 –[38,8 x életkor (év)]} x [1 - (0,168 x nem)] x testfelszín (m^2)/ [kreat] (µmol/l)

A nemnél a férfi 0, a nő esetében 1 a szorzószám.

Ennek a képletnek az alkalmazásánál észlelték a magasabb becsült GFR értéket a normál vesefunkciós betegben (107).

3.3.3. A cisztatin C

A cisztatin C a szervezetben képződő kis molekulatömegű anyag. Minden sejtmaggal rendelkező sejt termeli és a glomerulusokon keresztül választódik ki. A tubuláris rendszer nem abszorbeálja és nem is szekretálja. A termelődő cisztatin C mennyisége nem függ a nemtől, életkortól és az izomtömegtől, ezért alkalmas lehet a GFR meghatározására (123, 124).

2002-ben Dharnidharka és munkatársai tollából megjelent, 46 közleményt összefoglaló meta analízisből kiderül, hogy a cisztatin C pontosabb markere a vesefunkciónak, mint a C_{kreat} (125).

Vizsgálat igazolta azt is, hogy a cisztatin C értéke idős (>60 év) betegekben jobban korrelál a GFR-el mint a [kreat], viszont a meglévő hypertonia az értékét befolyásolja (126).

Az ajánlások ellenére a gyakorlatban kizárólag a [kreat] és a [BUN] alapján döntik el a Cp adhatóságát. Ezért további bizonyításra szorul, hogy milyen mértékben és főként milyen betegcsoportokban (társbetegségek) félrevezető ez a gyakorlatban. Értekezésem másik részében egy újabb antioxidáns hatékonyságát vizsgáltam, kísérletesen előidézett Cp nephropathiában.

4. CÉLKITŰZÉSEK

1. A Cp kezelés előtt mért [kreat] alkalmas-e a későbbi nephrotoxicitás megítélésére?
2. Cp kezelés előtt végzett izotópos GFR meghatározással pontosabban megítélhető-e a Cp nephrotoxicitás ?
3. Befolyásolja-e társbetegségek megléte a Cp okozta nephropathia kialakulásának kockázatát ?
4. Kivédhető-e a CV247-tel a Cp okozta nephrotoxicitás a kísérleti állatokban?

5. MÓDSZEREK

5.1. Prospektív klinikai vizsgálat

A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának Onkopulmonológiai Részlegén évente 250-300 kissejtes és nem kissejtes tüdőrákos beteg kap kemoterápiát. Előzetes becsléseink szerint Cp bázisú kezelésben részesülő betegeink kb. 30%-ában alakulhatott ki reverzibilis, vagy végleges azotaemia. Mivel feltételeztük, hogy ezekben a betegekben a GFR már a kezelés előtt csökkent lehet, egy prospektív vizsgálat keretében GFR–t mértük ^{99m}Tc-DTPA (diethylene triamine pentaacetic acid) módszerrel 38, III/B-IV. stádiumú, tüdőkarcinómás betegben, akiknek a [kreat] értéke a fiziológiás tartományban volt a citotoxikus kezelések előtt. A ^{99m}Tc-DPTA-t (Izotóp Intézet Kft, Budapest) intravénásan adtuk be 40 MBq dózisban. Az izotóp beadását és a vizsgálatot Dr. Duffek László végezte a Semmelweis Egyetem Radiológiai Klinikáján. A betegeket a kezelések után két csoportba soroltuk: az egyik csoportba az a 15 beteg került, akikben a Cp kezelések (2-4 ciklus, 75 mg/m^2/ciklus) után a [kreat] a referencia tartományban maradt. A másik csoportot 23, olyan beteg alkotta, akikben Cp kezelés után a [kreat] a kóros tartományba (>106 μmol/l) emelkedett. A Cp ciklusok legkevesebb 21 napos időközönként követték egymást.

Az eredményeket kétmintás t-próbával, valamint Fischer exact teszttel hasonlítottuk össze.

5.2. Retrospektív klinikai vizsgálat

Retrospektív vizsgálatunkban 242 III/B-IV. stádiumú nem kissejtes és kissejtes tüdőkarcinómás beteg adatainak a feldolgozását végeztük el. A betegek 2006. január 1. és december 31. időszakban Cp bázisú kemoterápiában részesültek Klinikánk Onkopulmonológiai Részlegén. Miután tapasztalataink szerint a hypertonia (HT) és a diabetes mellitus (DM) számítanak leggyakoribb társbetegségeknek tüdőrákban, a betegeket 3 csoportba osztottuk: társbetegség (hypertonia: HT, ischaemiás szívbetegség: ISZB, diabetes mellitus: DM) mentes (TM), kardiovaszkuláris betegek (CV) és DM-ben

és ISZB-ben szenvedők (DMISZB). Ennek megfelelően a TM csoportba 80, a CV csoportba 110 és a DMISZB csoportba 52 beteg került. A hypertonia diagnózisát a kórelőzmény és az antihypertenzív gyógyszeres kezelés alapján állítottuk fel. Az ISZB meghatározásnak alapjául a kórtörténet, EKG eltérések, értágító kezelés, thrombocyta aggregációt gátló terápia és az esetleges megelőző bypass műtét, vagy koronária tágítás szolgált. A nem kontrollált hypertonia, vagy bármilyen akut koronária történés a Cp kezelést is kontraindikálja, ezáltal ilyen betegek nem kerültek be a vizsgálatba sem. A DM diagnózisának alapjául a kórtörténet, az inzulin kezelés (5 beteg), illetve a peroralis antidiabeticus terápia (47 beteg) szolgált. Egyetlen DM-os betegben sem fordult elő kontrollálatlan hyperglycaemia, vagy a DM valamilyen nyilvánvaló súlyos szervi szövődménye. Proteinuria vizsgálat során a DMISZB csoportban 2 betegben tapasztaltunk opaleszcenciát (>1,0g /nap), 2 beteg vizelete halványan opaleszkált (0,5-1,0 g/nap), de a betegek többségében a vizelet fehérje kimutatása negatív eredményt adott (<0,5 g /nap). Minden nagy dózisú Cp kezelés előtt és után meghatároztuk a [kreat]-t. A Cp indukálta irreverzibilis azotaemia volt a további – onkológiai szempontból egyébként szükségesnek tartott - Cp terápia abbahagyásának leggyakoribb oka. A betegek klinikai és laboratóriumi adatait összegyűjtöttük. A [kreat]-t a módosított két pontos kinetikus Jaffe-reakcióval határoztuk meg „Dialab teszt" (Wiener Neudorf, Ausztria) segítségével. A C_{kreat} értéket (becsült GFR, eGFR) a Cockcroft-Gault képlet (119) alapján számítottuk ki. Azért választottuk ezt a képletet, mert betegeink átlagéletkora 65 év alatti volt (107).

5.2.1. Citotoxikus terápia és egyéb kezelések

A TEVA Magyarország és az EBEWE Pharma által gyártott Cisplatin-nal (Cp) történt a kezelés (75 mg/m^2/ciklus). A Cp terápia a következő három citotoxikus szer egyikével kombinációban történt: gemcitabine (1250 mg/m^{2,} Eli Lilly, Hollandia), etoposide (3x120 mg/m^2) és paclitaxel (175 mg/m^2). Mindkét utóbbi szer gyártója a Brystol-Mayers-Squibb, Princeton, NJ, USA. Neutropaenia esetén granulocyta stimuláló faktort adtunk (filgrastim, 48 MilliU, Amgen, USA), súlyos thrombocytopaenia esetén thrombocyta szuszpenziót alkalmaztunk, az anaemiát eritropoetin (epoetin alfa, 40000 NE/hét, Jansen-Cilag, Centocor, Leiden, Hollandia)

kezeléssel és/vagy transzfúzió adásával korrigáltuk. Betegeink ezen kívül szükség esetén antiemetikus, biszfoszfonát, methylprednisolon és más tüneti kezelésben részesültek.

5.2.2. Hidrálás

Mint ismeretes, a Cp kezelés nephrotoxicitásának megelőzésére a betegeket hidrálni kell. Betegeink a kezelés előtt 500-1000 ml 0,9 %-os NaCl infúzióban részesültek, majd egy újabb 500 ml Salsolban a másik citotoxikus szert (gemcitabine, paclitaxel, etoposid) adtuk be. A következő 500 ml 0.9 %-os NaCl infúzióban a Cp került beadásra kb. 20-30 perc alatt. Betegeink ezután még 1000 ml infúzióban részesültek, azaz összességében 2500 ml infúziót kaptak kb. 3,0 óra alatt. A kezelés végén 100 ml 20%-os mannitolt (Baxter), 40 mg iv. methylprednisolont és antiemetikumot adtunk.

5.2.3. Az eredmények statisztikai feldolgozása

Az eredményeket az átlagokkal és standard hibával (SEM) szemléltetjük. A statisztikai analízist Graph Pad software (Graph Pad Prism 5.0 by Graph Pad Software Inc., San Diego, USA) segítségével végeztük. Alkalmaztuk a Fischer exact tesztet, a chi-négyzet tesztet, az egy- és kétmintás t-próbát. Kettőnél több csoport adatai közötti különbség előzetes értékeléséhez – normál eloszlás esetében - egy- vagy kétutas variancia analízist (ANOVA), nem normál eloszlás, vagy nem paraméteres értékek esetében Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. Egyutas ANOVA után, ha a különbség szignifikáns volt ($p<0,05$), post-hoc tesztként a Newman-Kuels tesztet használtuk. Kétutas ANOVA után a további elemzéshez a Bonferroni post-hoc tesztet vettük igénybe. A Kruskal-Wallis elemzés után Dunn post-hoc teszttel elemeztünk. Az eredményeket összefoglaló táblázatokban és ábrákban a statisztikai különbségeket jelző szimbólumok jelzik, hogy az összehasonlítás melyik módszerrel történt.

5.3. Állatkísérlet

A vizsgálat célja annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy az antioxidáns hatású CV247 (CV) nevű hatásos-e a Cp nephrotoxicitás kivédésére. A CV egy kombinált szer, amely oldatban nátrium-szalicilátot, réz-glukonátot, mangán-glukonátot és aszkorbinsavat (C-vitamint) tartalmaz. Az állatgyógyászatban már évek óta használják mint általános roboráló hatású szer (104). Tekintettel arra, hogy egyes komponenseinek az irodalomból ismert a Cp nephrotoxicitást megelőző hatása [pl. aszkorbinsav (102), szalicilát (103)], felmerült bennünk a szer kipróbálása kísérleti állatokban.

5.3.1. A vizsgálati állatok

A vizsgálatot 40 hím, 8 hetes Wistar patkánnyal végeztük. A patkányokat a Toxicoop Kft (Budapest) bíztosította. A patkányok testsúlya 175-190 g volt. A vizsgálati állatokat 4 egyenlő csoportra osztottuk, mindegyik vizsgálati csoportban 10 állat volt. Az állatok tartása az Európai Tanács 123-as irányelve szerint történt. A vizsgálat a Helszinki Nyilatkozat irányelveinek megfelelt és a helyi Állatetikai Bizottság engedélyezte.

5.3.2. Vizsgálati anyag

A Cp (10 mg 20 ml oldatban) a TEVA Gyógyszergyár (Petach Tikva, Izrael) terméke volt. A CV 247 összetétele: 40 mg aszkorbinsav, 2 mg mangán-glukonát, 2 mg réz-glukonát és 35 mg nátrium szalicilát egy milliliter oldatban (104). A készítmény a Pharmaserve Ltd (Manchester, Egyesült Királyság) terméke. Az 1%-os metil- cellulózt (Dow Chemicals Ltd, Midland, MI, USA) desztillált vízben (Toxicoop Kft, Budapest) oldottuk.

A készítmény Magyarországon „CV 247 tabletta&kapszula” néven van forgalomban az állatgyógyászatban és táplálék kiegészítőként emberi használatra szalicilát mentes formája létezik. Ez utóbb "CV 247 Minerál” néven van forgalomban (104). A terméket eredetileg John Carter állatorvos dolgozta és fejlesztette ki. Carter a

kezelés menetét a hozzávetőlegesen 1976-ban elkezdett vizsgálatok és empirikus tapasztalatok alapján határozta meg. Véleménye szerint a kezelés lényege az egyed immunrendszerének stimulálása annak érdekében, hogy az képes legyen leküzdeni a daganatot (104).

5.3.3. Vizsgálati protokoll

A kísérleti állatokat négy csoportba osztottuk:

1.A kontroll csoport (C csoport) 1%-os metil-cellulózt kapott 10 ml/testsúlykg dózisban, gyomorszondán keresztül, 14 napon át, naponta kétszer.

2.Egy másik csoport (CV csoport) kísérleti állatai CV 247 –et kaptak 3ml/testsúlykg dózisban, naponta kétszer, gyomorszondán keresztül, 10 óra különbséggel, 14 napig. Az így beadott dózis a következő volt: 2x120 mg /kg/nap C-vitamin, 2x105 mg/kg/nap nátrium szalicilát, 2x6 mg/kg/nap réz glukonát és 2x6 mg/kg/ nap mangán glukonát. A fenti dózisokat az előző, kutyákon végzett, valamint 26 hetes, ismételt perorálisan adott toxicitási vizsgálatok alapján számítottuk ki (nem leközölt vizsgálat, IVM 001/032165, Huntington Life Sciences Ltd.).

3.A harmadik csoport (Cp csoport) intraperitoneálisan beadott egyszeri 6,5 mg/testsúlykg dózisú Cp kezelésben részesült. Itt kell megemlíteni, hogy az irodalomban megtalálható előző vizsgálatok során a Cp dózisa 5-7 mg/testsúlykg volt (126). A Cp-t 10 ml/kg 1%-os metil cellulózban szuszpendáltuk.

4.A negyedik kísérleti állatcsoport (CV+Cp csoport) a 3. és 4. csoport kezelését kapta összeadva, mégpedig úgy, hogy intraperitoneálisan az első nap a Cp-t 6,5 mg/testsúlykg dózisban, melyet fél óra múlva az első adag CV 247 követett. Ez utóbbit a 3. (CV) csoportnál említett módon folytattuk a 14. napig.

Az összes kísérleti állat testsúlyát megmértük, valamint naponta állatonkként rendszeresen mértük az elfogyasztott táp és víz mennyiségét is.

5.3.4. Vesefunkció

A 12. napon az összes patkánytól 1,5 ml vért vettünk. A vérvétel retro-orbitális punkcióval, isoflurane anesztéziában, 20 órás éhezés után történt. A vérből [kreat] és

[BUN] meghatározást végeztünk. A vérhez a koaguláció megelőzése céljából citrátot adtunk, majd a citrátos vért a kereskedelemben elérhető centrifugával kétszer centrifugáltuk 2500 r/min sebességgel, +4 C°-on, 10 percig. A plazma [kreat] és [BUN] értékeit a kereskedelemben kapható kolorimetráis tesztekkel mértük le.

5.3.5.Hisztológia és immunhisztokémia

Az állatokat a 14. napon elaltattuk. Minden kísérleti állat egyik veséjét eltávolítottuk, majd 8%-os pufferelt formalinban (pH 7,4) fixáltuk és paraffin metszeteket készítettünk. Később hematoxillin-eozinnal festettük. A vese hisztológiai változásait olyan személy (Dr. Albert Mihály) értékelte, aki nem tudta, hogy a metszet melyik állatból származik. Az értékelés 5 fokú súlyossági skála alapján történt:

0= nincs változás

1= minimális változás

2=enyhe változás

3=mérséklet változás

4=súlyos változás

A ciklooxigenáz-2 (COX-2) immunhisztokémiát a COX-2 ellenes monoklonális antitesttel (Novocastra, Newcastle, Egyesült Királyság) végeztük 1:100 hígításban. A másodlagos ellenanyag egy peroxidáz-konjugált egér/nyúl polimér (Dako Real™Envision™/horseradish peroxidase, rabbit/mouse) (Dako North America Inc., Carpinteria, CA, USA). A vizualizációhoz diaminobezidint használtunk.

5.3.6. Statisztikai analízis

Az eredményeket az átlagokkal és standard deviációval (±SD) számoltuk ki. A statisztikai összehasonlításokat Anova teszttel és Bonferroni post- hoc tesztet követő ismételt kétutas Anova teszttel hasonlítottuk össze. A szignifikancia érték $p < 0,05$.

6. EREDMÉNYEK

6.1. A klinikai vizsgálatok eredményei

6.1.1. A prospektív klinikai vizsgálat eredményei

Az eredemények összefoglalása a következő, I. táblázatban látható. A két csoport betegei között nem volt szignifikáns különbség az életkorban (63,6±,1,5 a Cp nephrotoxicitásos vs. 60,5±2,8 a nem nephrotoxicitásos csoport). Hasonlóan nem látható különbség a két csoport nemek szerinti eloszlása között sem (férfi/nő 13/10 vs. 8/7). A kezelések előtt a [kreat] érték a „Cp nephrotoxicitás" csoportban magasabb volt, viszont nem volt kóros egyik csoportban sem (79±4 vs. 68±3 µmol/l, normál tartomány: 36,0- 106,0 µmol/l). Viszont a Cp kezelések után az ú.n. „Cp nephrotoxitás" csoportban szignifikánsan magasabb (167±12 µmol/l) volt a [kreat] mint a másik, „nincs Cp nephrotoxicitás" csoportban (87±4 µmol/l), mely alapján történt a két csoport kialakítása is. Összehasonlítva ezek után, a kezelések előtt ^{99m}Tc-DPTA-val mért GFR-t, ez szignifikánsan, kb. 25%-al, alacsonyabb volt, a 23 beteget tartalmazó „Cp nephrotoxicitás" csoportban, mint a másik, 15 beteget tartalmazó „nincs Cp nephrotoxicitás" csoportban, amelyben később, a 2-4 Cp kezelés után azotaemia alakult ki. Tekintettel arra, hogy a kezelések előtti [kreat] értékek a referencia tartományban voltak, kijelenthetjük, hogy a [kreat] érték nem alkalmas a későbbi Cp okozta nephrotoxicitás megítélésére, viszont az izotópos módszerrel kiszámított GFR igen.

I. táblázat: Cisplatin (Cp) kezelés előtti GFR (^{99m}Tc-DTPA clearance) értékek 38, kezdetben nem azotaemiás tüdőrákos betegben. 23 betegben nephrotoxicitás alakult ki, míg 15 betegben nem észleltünk nephrotoxicitást

alcsoportok	pre-Cp [kreat] (μmol/l)	post-Cp [kreat] (μmol/l)	pre-Cp GFR (ml/min/1,73m^2)	Életkor (év)	ffi/nő (szám)
Cp nephrotoxicitás n=23	79±4^{*1}	167±12^{*1}	73,51±4^{*1}	63.6±1.5^{ns1}	13/10^{ns2}
nincs Cp nephrotoxicitás n=15	68±3	87±4	98,6±4,6	60.5±2.8	8/7

*: $p<0,05$, ns: $p>0,05$ vs. „nincs Cp nephrotoxicitás” csoport;

1: kétmintás t-próba

2: Fischer exact teszt

6.1.2. A retrospektív klinikai vizsgálat eredményei

A következő II. táblázat a viszgálatban résztvevő 242 beteg adatait összesíti.

II. táblázat: A retrospektív elemzésbe bevont tüdőrákos, cisplatinnal (Cp) kezelt betegek klinikai adatai (átlag±SEM)

	TM (n=80)	CV (n=110)	DMISZB (n=52)
életkor (év)	56±1	60±1*	62±1*
ffi/nő	45/35	66/44ns	33/19ns
BMI (kg/m^2)	24,3±0,4	25,4±0,4ns	25,4±0,6ns
Cp dózis/ciklus (mg)	123±2	126±2ns	124±4ns
a Cp kumulatív dózisa	375±22	399±22ns	392±43ns
a ciklusok átlagos száma	3,1±0,2	3,2±0,2ns	3,2±0,3ns
Cp+gemcitabine/etoposide/taxol kezelésben részesülő betegek száma	38/41/1	52/55/3ns	25/24/3ns
vérnyomás (Hgmm)	132±2/81±1	134±2/81±1ns	137±3/84±2ns
pulzusszám (perc^{-1})	81±1	82±1ns	86±2ns

TM: társbetegségtől mentes, CV: hypertónia és/vagy ischaemiás szívbetegség, DMISZB: diabetes mellitus és ISZB.
*: $p<0.05$, ns: $p>0.05$ vs. TM.

A 242 beteg közül 110 betegnek cardiovascularis betegsége (CV), 52-nek pedig DM-a és CV betegsége volt és csak 80 beteg volt társbetegségektől mentes (TM). A társbetegségekben szenvedő két csoport átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt, mint a társbetegség nélküli csoportban. A csoportok között nem volt különbség a nemek megoszlásában, a Cp egyszeri és kumulatív dózisában, az átlagos kemoterápiás ciklusok számában és a második citotoxikus szer adásában. A vérnyomás és a szívfrekvencia

átlagértéke is azonos volt a különböző csoportokban. A betegek laboratóriumi értékeit a mind a négy Cp kezelés előtt és után is megvizsgáltuk.

III. táblázat: Szérum kreatinin koncentráció – [kreat] - (μmol/l) tüdőrákos betegekben az 1-4. ciklus cisplatin (Cp) kezelés előtt és után

Cp ciklus		TM	CV	DMISZB
1.	n előtt után	80 77±1 82±2*	110 78±1 ns 95±4*†	52 77±3 ns 94±4*†
2.	n előtt után	68 80±2 88±4*	96 86±2 ns 105±5*†	49 82±3 ns 110±6*†
3.	n előtt után	42 85±3 91±5*	64 91±3ns 113±5*†	31 83±4ns ns 117±9*†
4.	n előtt után	35 84±4 93±5*	47 95±3 ns 117±8*†	30 89±3 ns 121±5*†

TM: társbetegségtől mentes, CV: hypertónia és ischaemiás szívbetegség, DMISZB: diabetes mellitus és ischaemiás szívbetegség. *: $p<0,05$ vs. előtt (egymintás t-próba); ns: $p>0,05$, †: $p<0.05$ vs. TM Cp után (kétutas ANOVA, Newman-Keuls post-hoc teszt).

A táblázatból kitűnik, hogy a három csoportban egyik Cp kezelés előtt sem volt szignifikáns különbség a [kreat] értékek között. A kezelések után a [kreat] értékek csoporton belül és ciklusonként szignifikánsan magasabbak voltak, mint az azonos ciklus Cp kezelés előtti értékei, ami egyértelműen igazolja a Cp nephrotoxikus hatását. Látható továbbá az is, hogy míg a TM csoportban a [kreat] értékek végig a fiziológiás tartományban voltak, mind a ciklusok előtt, mind azok után, a társbetegségekkel

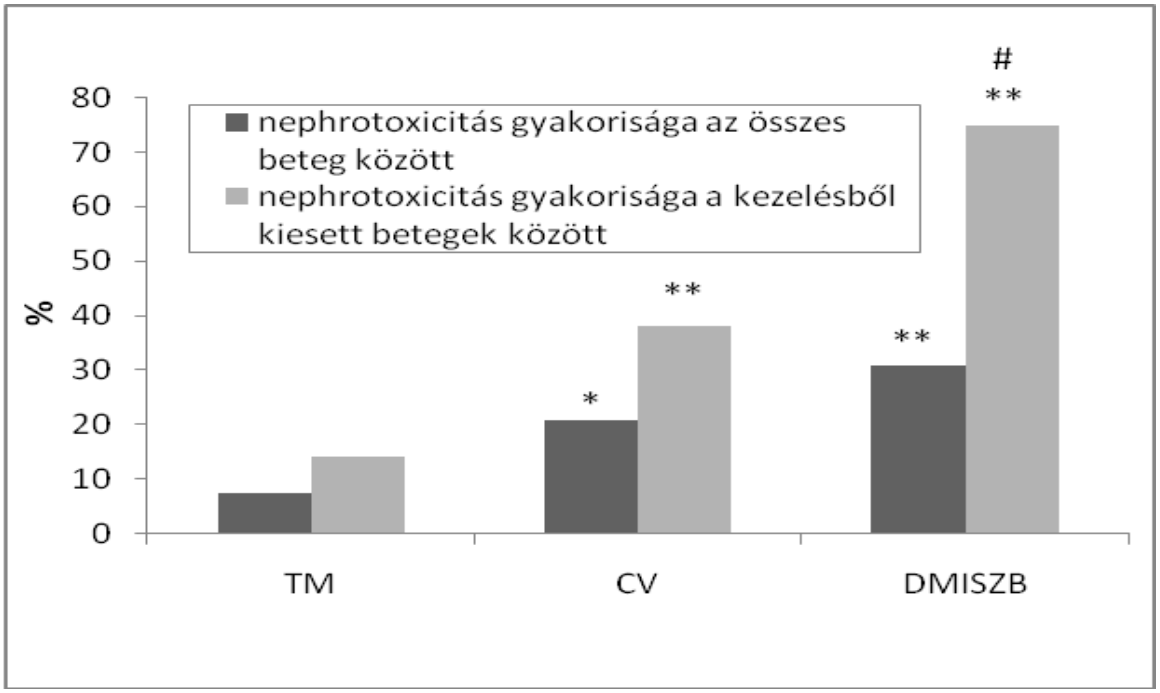
rendelkező CV és DMISZB csoportokban már a második kezelés után a [kreat] értékek kórosak voltak. Viszont az is látható, hogy az újabb kezelés kezdetekor ezek az értékek ismét a fiziológiás tartományba voltak, hiszen azok a betegek, akiknél ez nem így alakult, nem kaptak újabb kemoterápiát.

A társbetegségekkel rendelkező csoportok kezelés utáni [kreat] értékeit összehasonlítva a TM csoport hasonló értékeivel, ezek minden esetben szignifikánsan magasabbak voltak. Az is látható, hogy legjobban a DMISZB csoport betegeiben emelkedtek a [kreat] értékek, mely azzal magyarázható, hogy bár a kezelések előtti, kezdeti [kreat] értékek a fiziológiás tartományban voltak, ezeknek a betegeknek a veséje már károsodott, beteg volt. Ebből viszont az következik, hogy a [kreat] érték nem alkalmas arra, hogy a későbbi Cp okozta nephrotoxicitást megítéljük.

Ha a betegek számát nézzük, látható, hogy a második Cp kezelést már kevesebb beteg kaphatta meg, tekintettel arra, hogy a betegek bizonyos részében nephrotoxicitás alakult ki, vagy más okból a Cp kezelést abba kellett hagyjuk. Csak azoknál a betegeknél folytattuk a kezelést, akikben a [kreat] nem volt emelkedett, vagy visszatért a referencia tartományba. A 2. ciklus után a [kreat] emelkedése jelentősebb volt, mint az első kezelés után, és ez az emelkedés ismét jelentősebb volt a két társbetegséggel rendelkező (CV és a DMISZB) csoportban. A harmadik kezelést már a betegeknek csak a felében lehetett megadni. Ezután a CV és a DMISZB csoportokban a [kreat] ismét a kóros tartományba emelkedett. A negyedik kezelés után ugyanezt észleltük.

A következő, 1. sz. ábrán látható a nephrotoxicitás gyakorisága az összes betegben és a kezelésből kiesettek között. Megfigyelhető, hogy a Cp indukálta azotaemia a TM csoportban 7,5% -ban, a CV csoportban 20,9 %-ban ($p<0,05$ vs. TM) és a DMISZB csoportban 30,8%-ban ($p<0,01$ vs. TM) alakult ki. Ha megvizsgáljuk azt, hogy a további Cp kezelésből kieső betegek milyen arányban estek ki éppen Cp nephrotoxicitás miatt, látható, hogy a TM csoportban ez az arány 14%, a CV csoportban 38% ($p<0,01$ vs. TM) és a DMISZB csoportban 75% ($p<0,001$ vs. TM és $p<0,01$ vs. CV), azaz ez utóbbi csoport betegei közül 4–ből 3 vesetoxicitás miatt kellett abbahagyja a Cp kezelést. Ez a szám igen jelentős. Fontos azt is megjegyezni, hogy a Cp jelenleg a

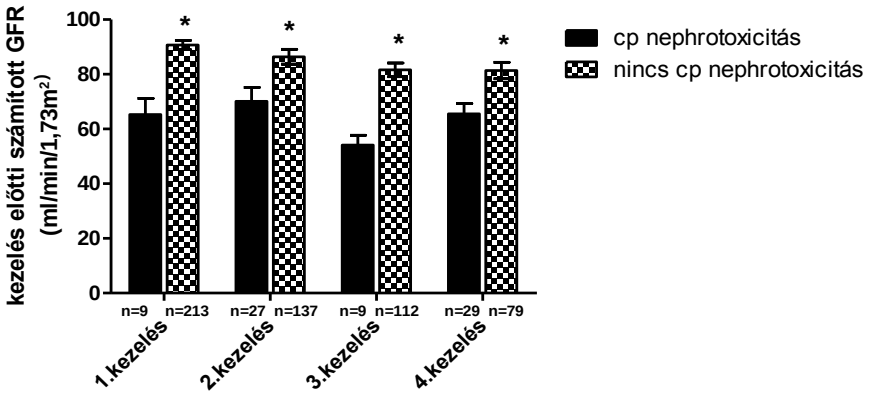
leghatékonyabb szer a tüdőrák kezelésében, ezért fontos lenne, a kezelések folytatása, aminek feltétele a nephrotoxicitás megelőzése.



1. ábra: A cisplatin (Cp) nephrotoxicitás és a Cp kezelés nephrotoxicitás miatti felfüggesztésének gyakorisága tüdőrákos betegekben.

TM: társbetegségektől mentes betegek (n=80), CV: hypertoniás és ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek (n=110), DMISZB: diabetes mellitusban és ISZB-ben szenvedő betegek (n=52).
*: $p<0,05$, **: $p<0,01$ vs. TM; #: $p<0,01$ vs. CV (kétmintás t-próba).

A 2. ábrán láthatóak a Cp kezelések előtti C_{kreat} (GFR) átlagos értékei a 3 csoport (TM, CV, DMISZB) betegeinek összevonását követően. Az ábrán megfigyelhető, hogy kezelésenként, minden kezelés előtt kiszámított GFR értékek szignifikánsan magasabbak azon betegek között, amelyekben nem alakult ki a Cp hatására a nephrotoxicitás. Ez azt bizonyítja, hogy a számított GFR érték alkalmas a Cp nephrotoxicitás későbbi kialakulásának a megítélésére. Ezzel az eredménnyel reprodukáltuk az I. sz. táblázat adatait, vagyis, hogy az eGFR alacsonyabb volta jelzi a Cp nephrotoxicitás fokozott kockázatát.



2. ábra: A cisplatin (Cp) kezelések előtti, számított GFR átlagos értékei a 3 csoport (TM, CV, DMISZB) betegeinek összevonását követően.

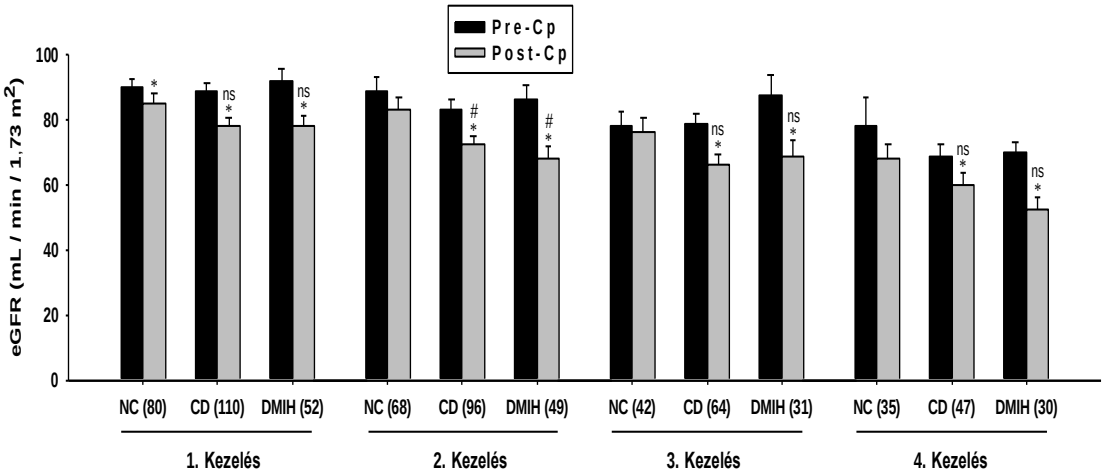
Az alacsonyabb GFR adatok 60-90 ml/perc körüliek, a magasabb GFR átlagok >90 ml/perc körüliek voltak.

A Cp kezelésre azotaemiával válaszoló betegek és a Cp kezelés után nephrotoxicitást nem jelző betegek adatait Mann Whitney teszttel hasonlítottuk össze.

*: $p<0,01$ Cp kezelés után nephrotoxicitás kialakult vs. nem alakult ki nephrotoxicitás.

A 3. ábrán a C_{kreat} –számolással becsült GFR (eGFR) látható a Cp kezelések előtt és után. Összehasonlítottuk az 1.-4. ciklus előtti eGFR- értékeket aszerint, hogy azotaemia a kezelés után kialakult vagy nem. Jól látható, hogy a Cp kezelésre azotaemiával válaszoló betegekben a kezelés előtti eGFR szignifikánsan kisebb, mint a kezelés után nephrotoxicitást nem mutató betegekben. Ezzel az eredménnyel reprodukáltuk az I. táblázat elővizsgálati adatait, vagyis azt, hogy az alacsonyabb eGFR jelzi a Cp nephrotoxicitás fokozott kockázatát. Adataink alapján nem mondható az meg,

hogy a C_{kreat} milyen értéke alatt javasolható a Cp terápia kerülése. Viszont ránézve az alábbi, 3. ábrára, az érték 60-70 ml/perc körül van.



3.ábra: Kreatinin clearance (C_{kreat}) számolással becsült GFR (eGFR) cisplatin (Cp) kezelés (75 mg/m^2/ciklus) előtt és után.

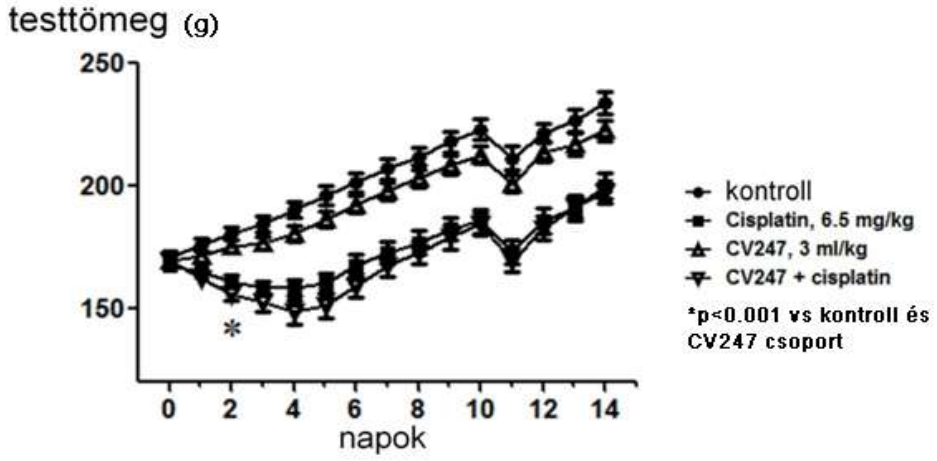
NC: társbetegségektől mentes betegek, CD: hypertoniás és ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek, DMIH: diabetes mellitusban és ISZB-ben szenvedő betegek. *:p<0,05, ns: nem szignifikáns vs. pre-Cp;

#: p<0,05 vs. post-Cp a TM csoporttal összehasonlítva azonos cikluson belül.

A zárójelben lévő számok a betegek számát mutatják.

6.2. Az állatkísérletek eredményei

6.2.1.Testtömeg



4. ábra: A cisplatin (Cp) szignifikánsan csökkenti a kísérleti állatok testtömegét a 2. naptól

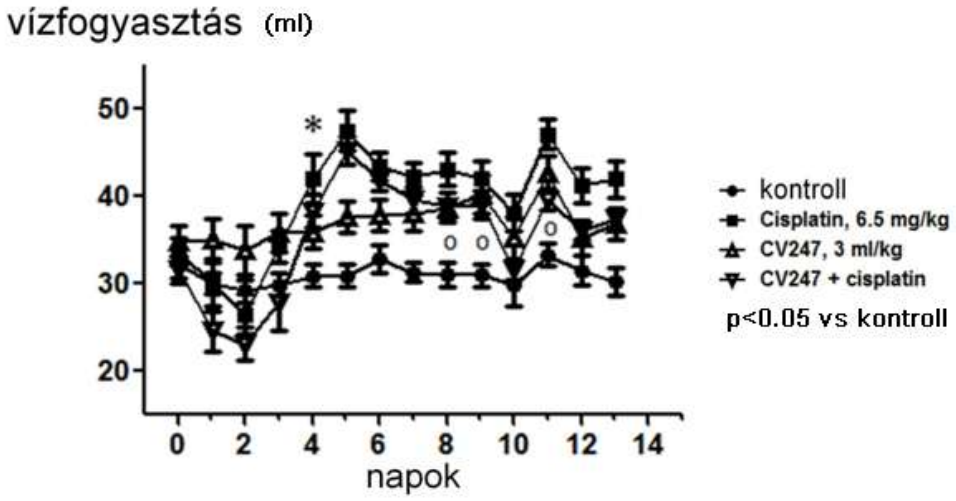
A testsúly a kontroll csoportban 171±8 g-ról 234±15 g-ra növekedett a 14 nap alatt. A Cp a második naptól, azaz a vizsgálatunk 3. napjától szignifikánsan csökkenti a kísérleti állatok testsúlyát. Legalább 30 g-os testsúlycsökkenést látunk a Cp és CV+Cp csoportban a a kontroll és CV csoportokhoz képest. A CV247 viszont nem befolyásolta a kísérleti állatok testsúly változását a kontroll csoporthoz képest sem a CV, sem a CV+Cp csoportban. A vizsgálat végén a Cp és a CV+Cp csoport kísérleti állatainak testsúlya 12-15%-al kisebb volt ($p<0.001$), mint a C és CV csoport kísérleti állataié. A 11. napnál valamennyi kísérleti állatnál észlelt testsúlycsökenést a vérvétel előtti éhezés magyaráz.

Összegezve elmondhatjuk, hogy a CV 247 kezelés nem befolyásolta a testsúlyt sem a kontroll, sem a platinával kezelt csoporthoz képest. Az ábra azt mutatja, hogy a

Cp csoport állatai tartósan elmaradnak testsúlygyarapodásban a kontroll csoporthoz képest és ezt a CV nem védi ki.

6.2.2. Vízfogyasztás

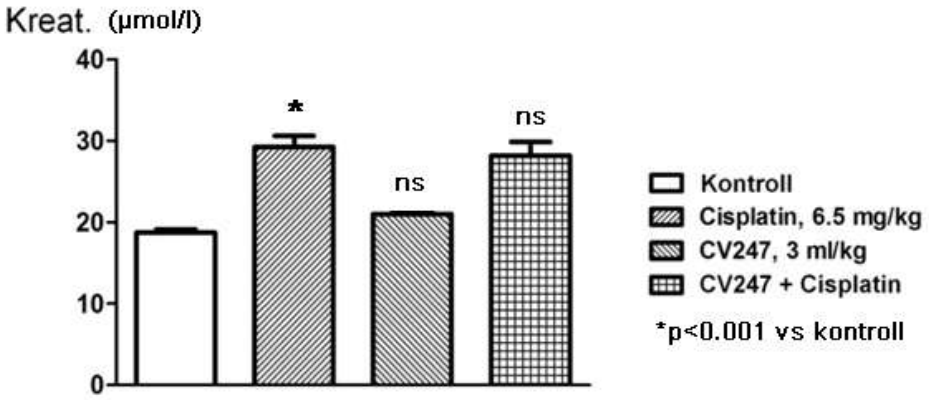
A 5. ábrán a kísérleti állatok vízfogyasztása látható. Összehasonlítva a kontroll csoporttal a CV a kísérleti állatokban jelentősen növeli a vízfogyasztást, ezt igazolja az, hogy a vízfogyasztás nagysága szignifikáns nagyobb volt a 8., 9. és 11. napon ($p<0,05$). Továbbá látható, hogy a Cp beadása utáni második napon egy kismértékű, nem szignifikáns vízfogyasztás csökkenést eredményezett. Ezután viszont a 4. naptól a kísérleti állatok a Cp és a CV+Cp csoportokban szignifikánsan több vizet ittak, mint a kontroll csoportban. Az is látható, hogy a Cp mellé történt CV adása során változást nem láttunk ahhoz a csoporthoz képest, amelyik csak Cp-t kapott. Mindegyik csoportban a 10. napon észlelt vízfogyasztás csökkenést mi idéztük elő a vérvétel előtti koplalással. A Cp kezelés hatására 2 napig csökkent (-5- -10 ml/nap), ezután a 3.-5. napon emelkedett a vízfelvétel. A kontroll csoporttal összehasonlítva a Cp állatok tartósan több vizet ittak. A CV is fokozta a vízfelvételt a kontrollhoz képest, de a Cp által kiváltott változásokat nem befolyásolta.



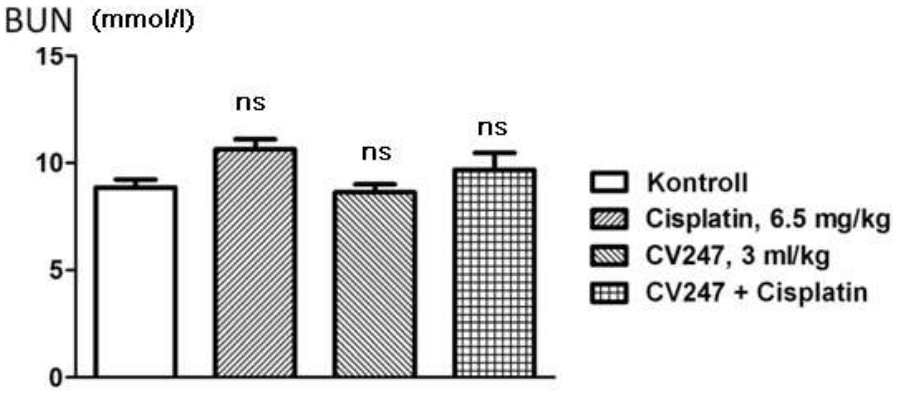
5. ábra: A cisplatinnal (Cp) kezelt állatok vízfogyasztása az 5. naptól szignifikánsan magasabb volt. A 8., 9. és 11. napon a CV247-tel kezelt állatokban a vízfogyasztás szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban.
Ismételt kétutas Anova majd Bonferroni post hoc teszt.

6.2.3. Vesefunkció

A 6. és 7. ábrán a kísérleti állatoktól a 12. napon levett vérből meghatározott [kreat] és [BUN] értékek láthatók. Megfigyelhető, hogy ezek az értékek a kontroll és CV csoportban a fiziológiás tartományban voltak. ([kreat]: 17,0- 22,5 μmol/l, [BUN]: 6,63- 10,48 mmol/l). A Cp szignifikánsan ($p<0,01$) fokozta mindkét értéket, a Cp beadása után a 12. napon vett vérben, és a CV nem tudott változtatni a Cp által keltett azotaemián.



6. ábra: A CV247 nem védte ki a cisplatin (Cp) kezelés utáni azotaemiát.
Kétutas Anova teszt.



7. ábra. A CV247 nem befolyásolta a [BUN] változását a cisplatinnal (Cp) kezelt csoportban.

Kétutas Anova teszt.

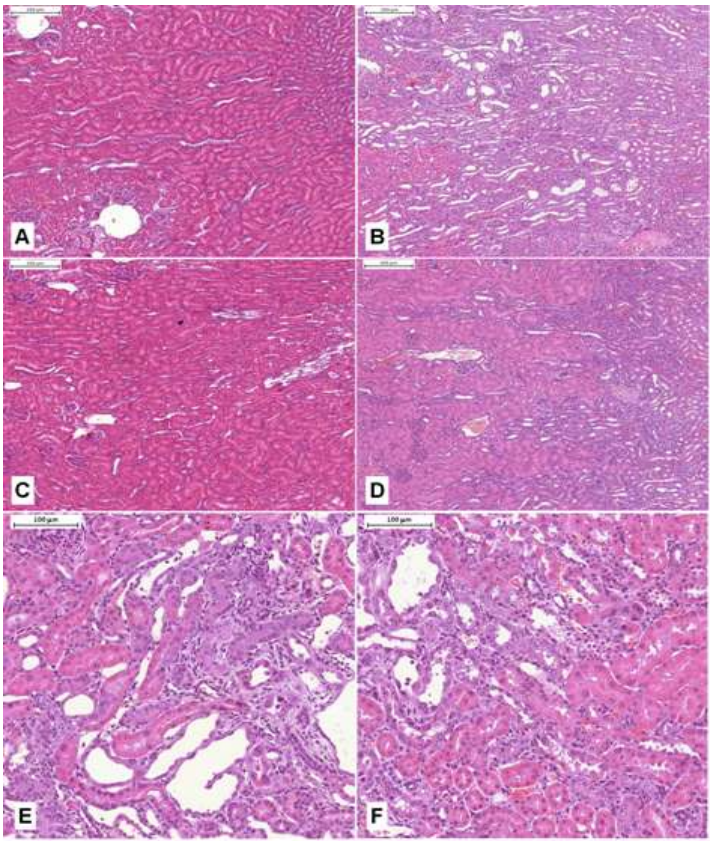
6.2.4. A vese szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata

Szövettani vizsgálattal a kontroll és CV 247-tel kezelt csoportok kísérleti állatainak veséjében ép szövettani képet láttunk. Ezzel szemben különböző patológiai eltéréseket találtunk a Cp-nal és a CV247 +Cp-nal kezelt csoportok veséjében. Ezekben az állatokban a vese tubulusok epithelium sejtjeinek atrophiája jelentkezett a tubulus lemezek cisztás tágulata formájában, ahol a levált tubulus epithel sejtek akkumulációja jelent meg hyalin formájában. Számos tubulus epithelsejt apoptotikus vagy nekrótikus formában volt jelen. Ezenkívül, a károsodott tubulus epitheliumban atípusos, regenerált sejteket is láttunk. A tubulointersticiális gyulladás az intersticiális tér limfocitás és makrofágos infiltrációjaként jelentkezett, mely mellett intersticiális fibrózist is láttunk, csoportokban jelenlevő fibroblasztok formájában.

A vesekárosodás mértékét a vak értékelés során kapott pontok jelzik. Míg a Cp-nal kezelt csoportban a vesekárosodás mértéke mérsékelt- súlyos (3,67±0,50), addig a CV+Cp csoportban ennek mértéke enyhe- mérsékelt változás (2,67±0,71) volt. Ez

szignifikáns különbséget (p<0,01) jelent a két csoport között, azaz a CV247 a Cp nephrotoxikus hatását csökkentette. A kontroll és a CV csoport közt különbség nincs. vesekárosodás nem látható. Ez azt bizonyítja, hogy a CV247-nek nincs semmilyen nephrotoxikus hatása.

A 8. ábra a szövettani metszeteket tartalmazza, melyek hematoxillin- eozin festéssel készültek.



8.ábra: A CV247 védőhatásának hisztológiai vizsgálata.

Hematoxilin-eozin festés.

Magyarázat :

A. kontroll: normális szerkezet

B+E.Cp: súlyos tubulo-intersticiális károsodás (3,67±0,50)

C. CV: normális szerkezet

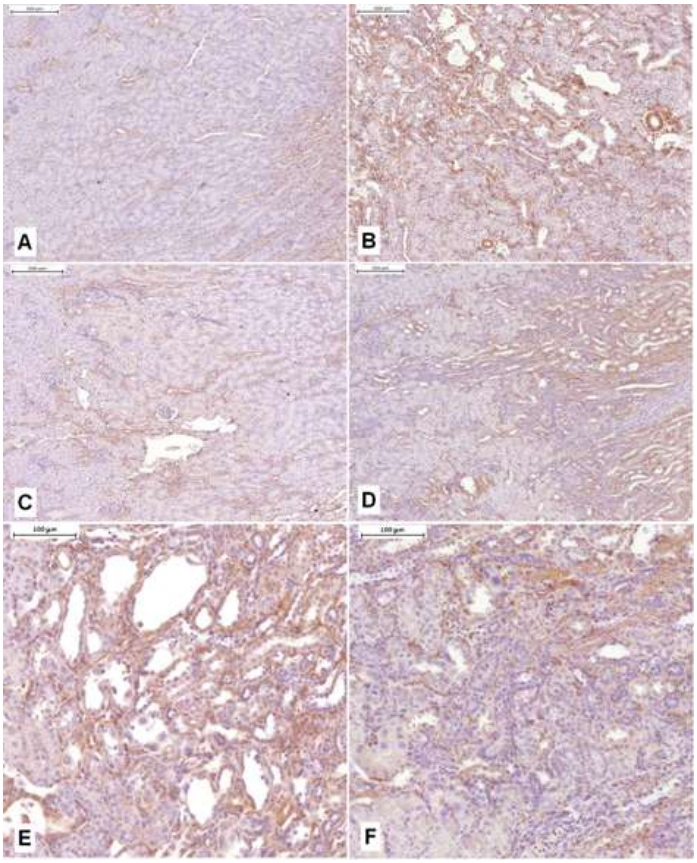
D+F.CV+Cp: a Cp-hoz képest enyhébb károsodás (2,67±0,71; p<0,01)

Az E és az F szövettani képek nagyobb nagyítással készültek.

Az értékeket kétutas ANOVA teszttel hasonlítottuk össze.

A következő, 9. ábra az immunhisztokémiai eredményeket hasonlítja össze. Ebből látható, hogy a enyhe COX-2 aktivitás jelent meg az interstitiális térben, a vese epithelsejtjeinek citoplazmájában és a nagyerek falában a kontroll és a CV-vel kezelt kísérleti állatokban. (C csoport: 1,20±0,42, CV csoport: 1,0±0,0) A vak értékelés itt hasonlóképpen történt mint az előző, szövettani vizsgálat során és azonos személy (Dr. Albert Mihály) végezte.

Ezzel szemben fokozott a COX-2 aktivitás a vesekárosodott területen a Cp-al kezelt állatokban. Ez az aktivítás alacsonyabb a Cp-t és CV247-et kapott állatok esetében, ami azt bizonyítja, hogy a CV-nek protektív hatása van a Cp-al szemben. (súlyossági fok Cp: 3,00±0,71 vs. CV+Cp: 2,44±0,53, p=0,097) A vizsgálat igazolta, hogy a CV247 alkalmas lehet a Cp nephrotoxicitás kivédésére.



9. ábra. A cisplatin (Cp) és a CV247 hatása a vesekéreg COX-2 immunhisztokémiai aktivitására.

Magyarázat:

A. kontroll: enyhe aktivitás az intesticiumban és a vese epitheliumban

B+E. Cp : fokozott COX-2 aktivitás a vesekárosodott területeken (3,00±0,71)

C. CV: enyhe aktivitás az intersticiumban és a vese epithéliumban

D+F. CV+Cp: szignifikánsan alacsonyabb COX-2 aktivitás mint a Cp csoportban (2,44±0,53; p=0,097)

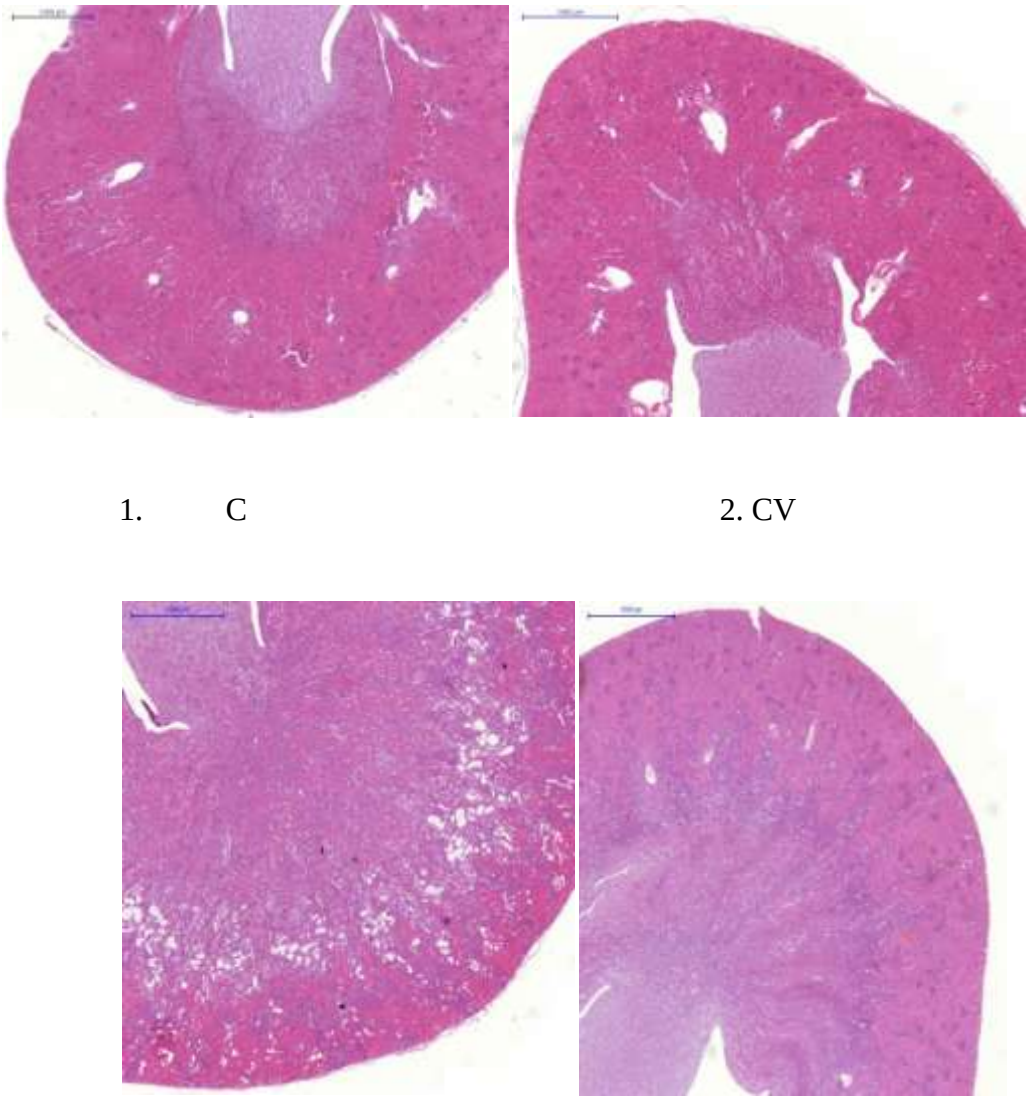
Az értékeket Mann Withney és kétutas Anova teszttel hasonlítottuk össze.

Az E és F felvételek nagyobb nagyítással készültek.

A CV247 védőhatásának további szemléltetésére kis nagyítású képeket is bemutatok. A 10. ábrán kis nagyítással még jobban látható a Cp okozta vesekárodás. Megfigyelhető, hogy a kontroll állatcsoport veséje és a CV 247-tel kezelt állaté nem károsodott. Ha ezeket összehasonlítjuk a Cp-al kezelt állatéval, jól látható, hogy ez

utóbbi igen károsodott. Viszont ez utóbbinál kevésbé károsodott a CV 247-tel és Cp-nal kezelt állaté, ami azt igazolja, hogy a CV247 regeneráló hatású, részben kivédi a Cp toxicitást.

Látható, hogy szövettani vizsgálattal a CV247 egyértelmű védőhatást mutatott a vesében a Cp nephrotoxicitással szemben. Az azotaemiát viszont nem védte ki a vizsgált időpontokban, ezt a laborvizsgálat igazolta.

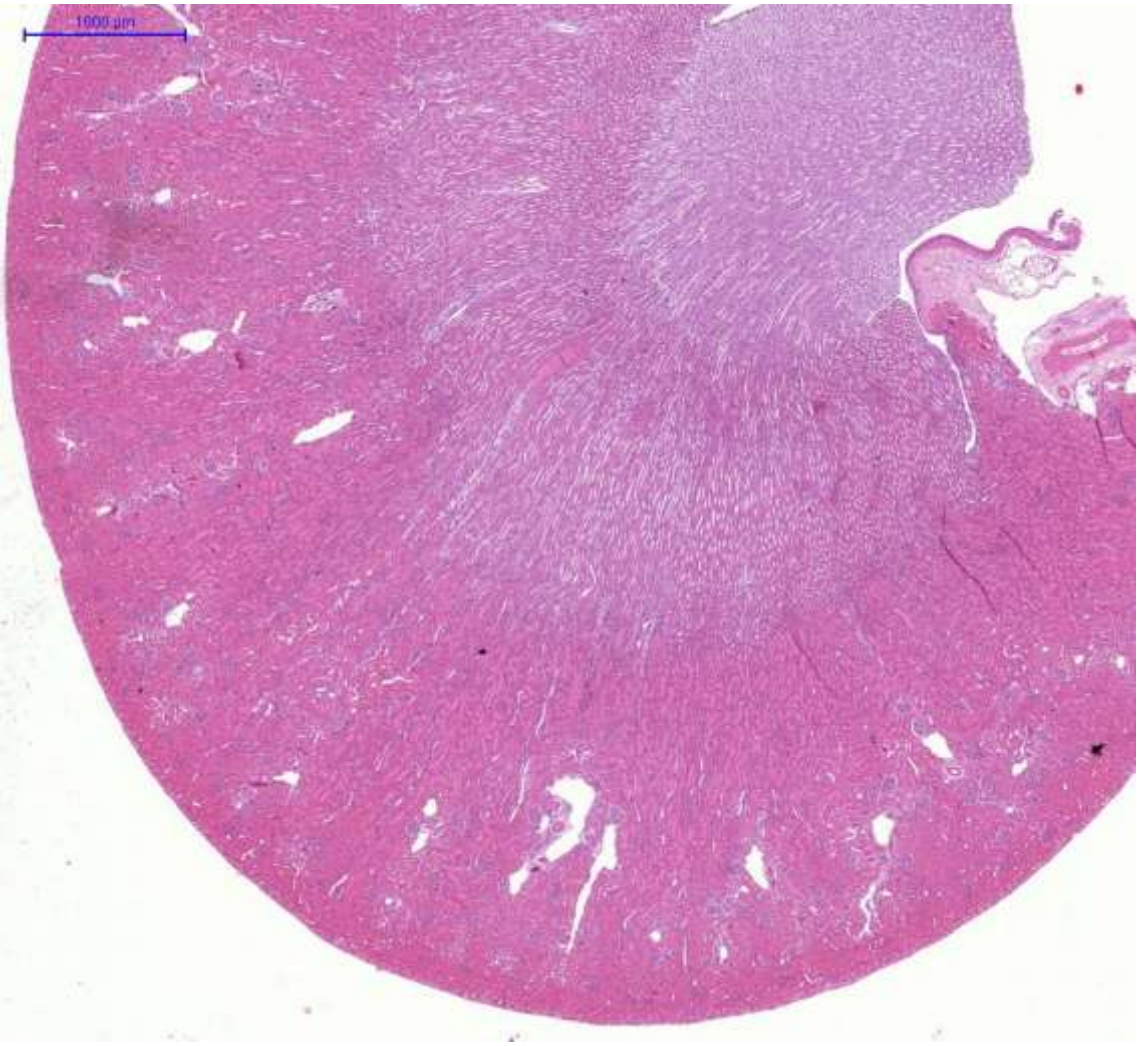


1. C 2. CV

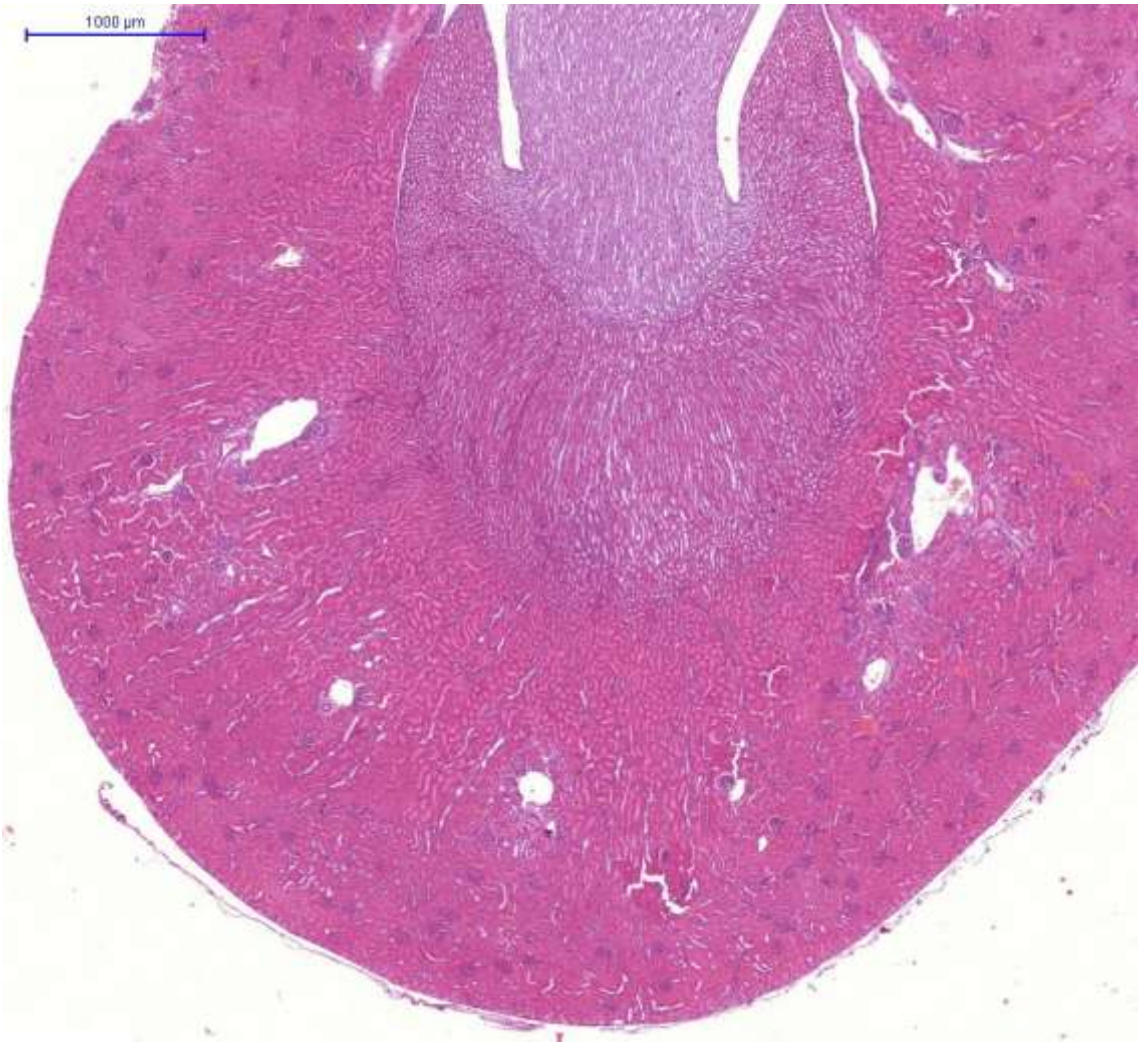
3. Cp 4. Cp+CV

10. ábra: A cisplatin (Cp) által okozott vesetoxicitást a CV247 (CV) részben kivédi. Szövettani kép kis nagyítással, hematoxin- eozinnal festve.

A továbbiakban, eredményeim jobb alátámasztása céljából, több, hasonló csoportban levő állat veséjéről készült, kis nagyítású szövettani képet szeretnék bemutatni. Ezek a felvételek azt bizonyítják, hogy azonos csoportban a kísérleti állatokban hasonló eltéréseket láttunk.

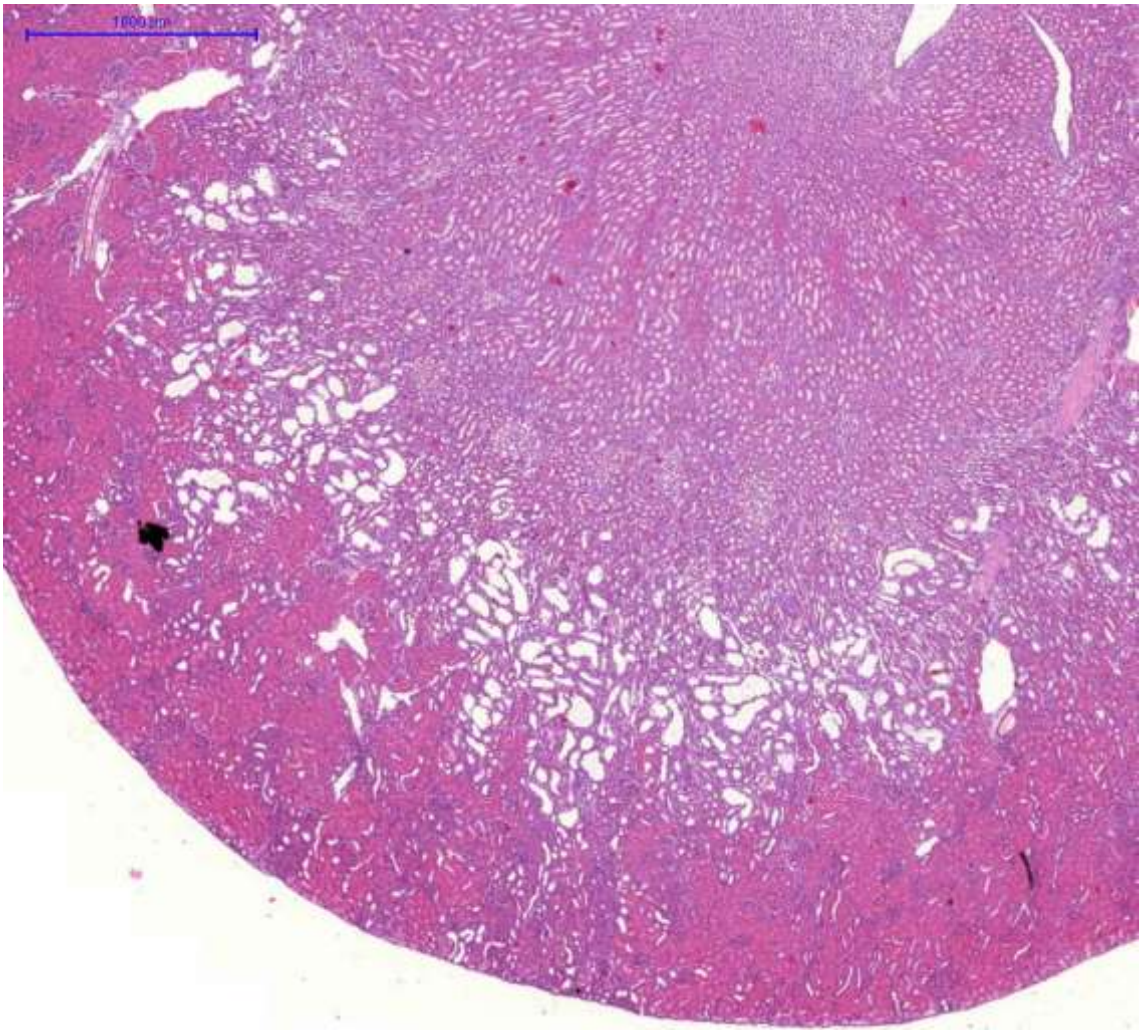


11/1. ábra: Kontroll kísérleti állat ép veséje.

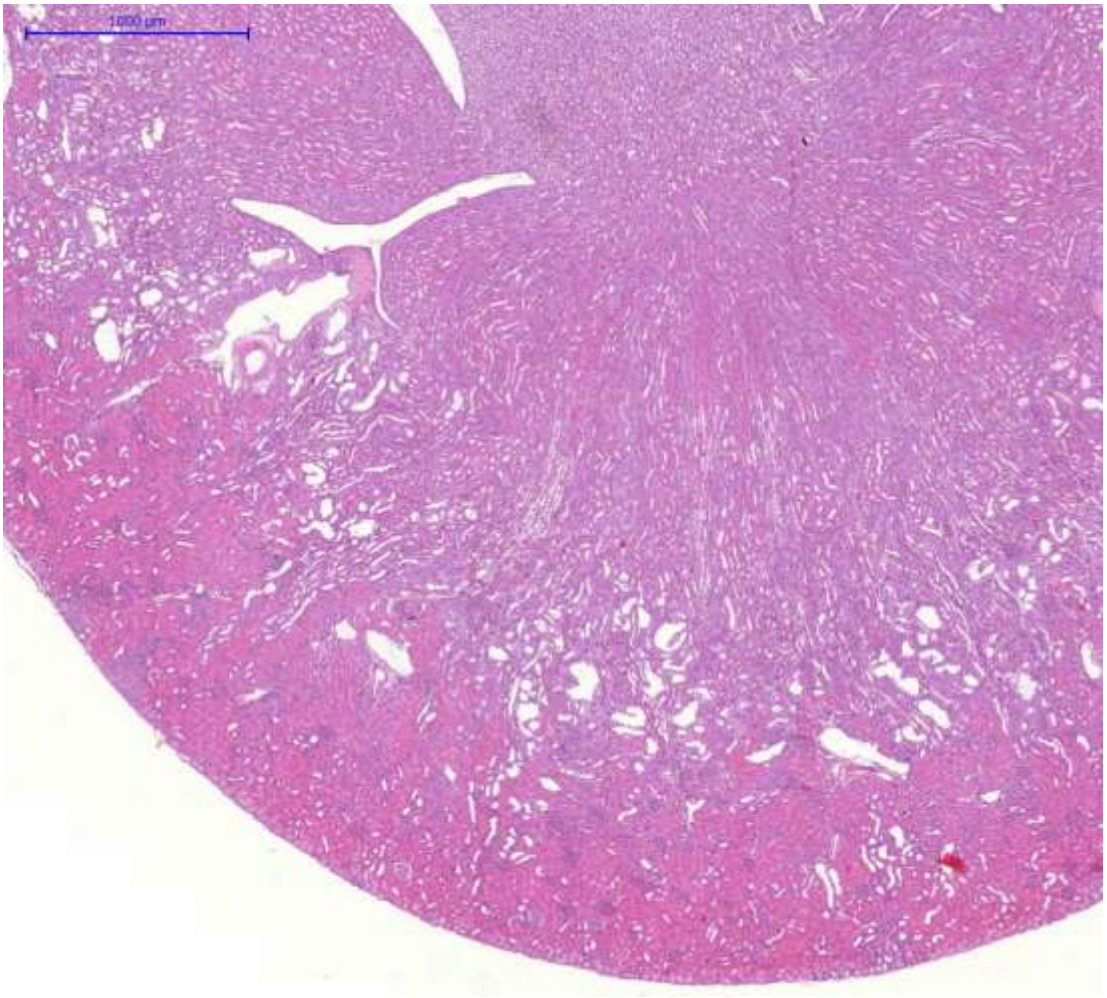


11/2. ábra: Kontroll kísérleti állat ép veséje.

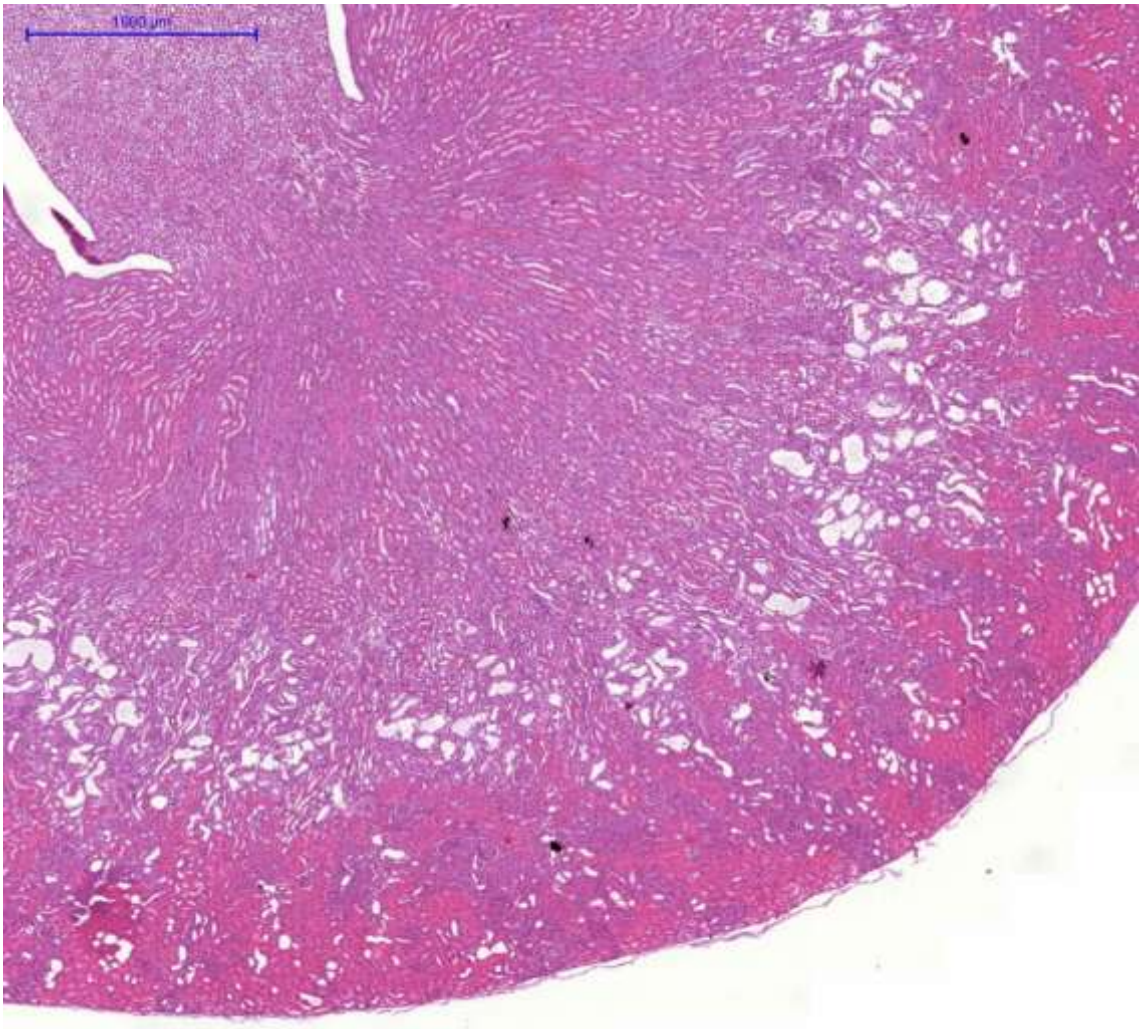
12. ábra: A CV247-tel kezelt állat veséjének szövettani képe.



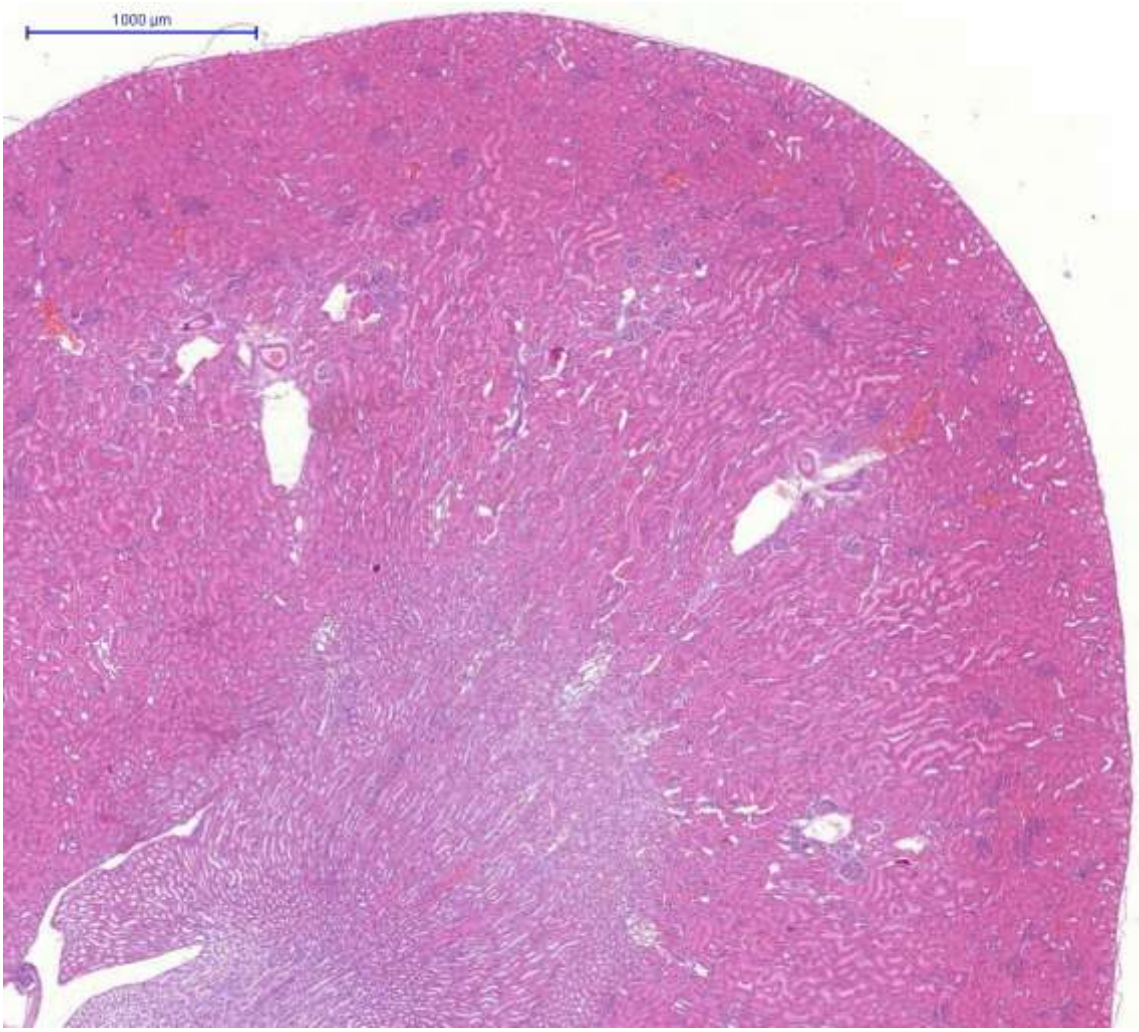
13/1. ábra: Cisplatin (Cp) okozta vese elváltozások a kísérleti állat veséjében.



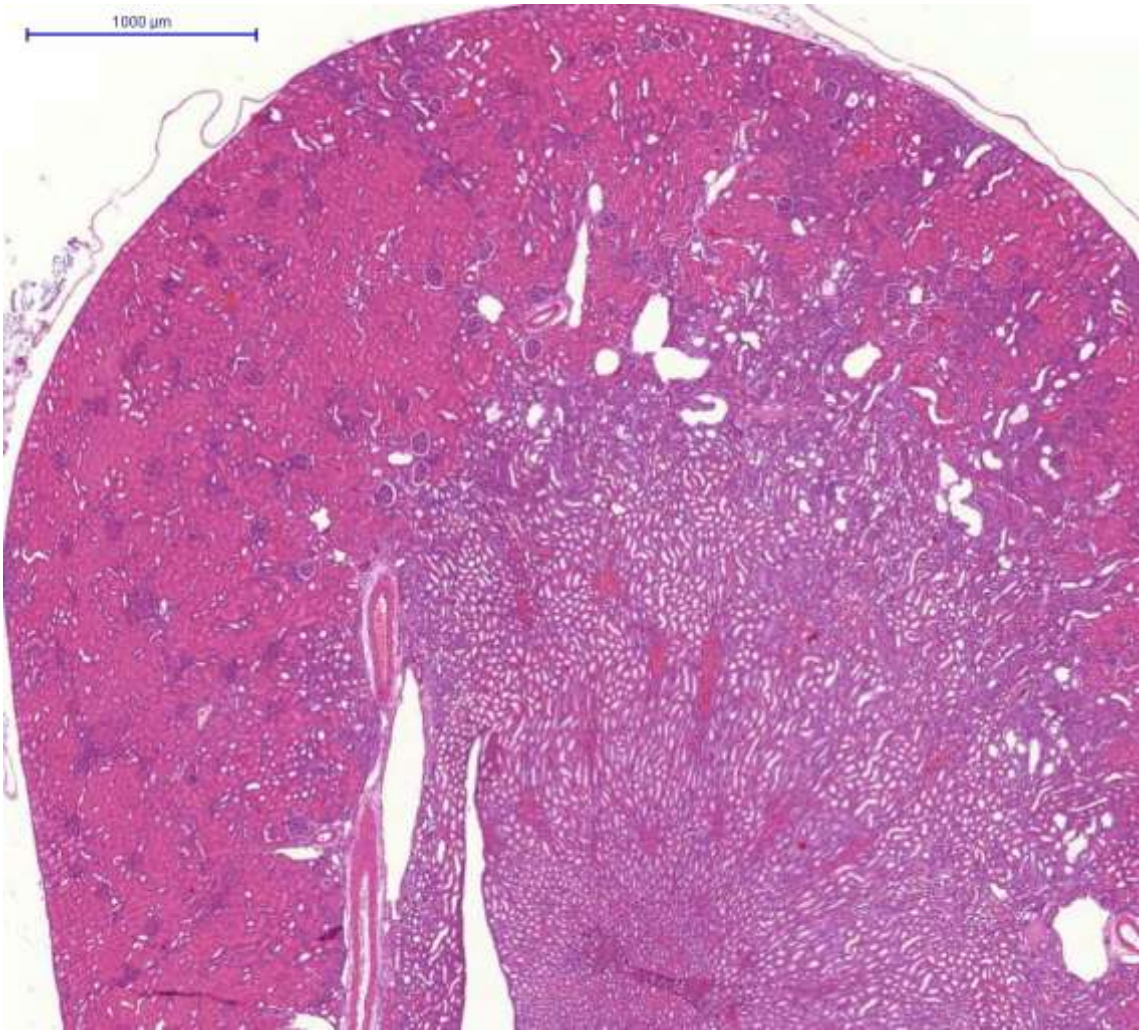
13/2. ábra: Cp okozta vese elváltozások a kísérleti állat veséjében.



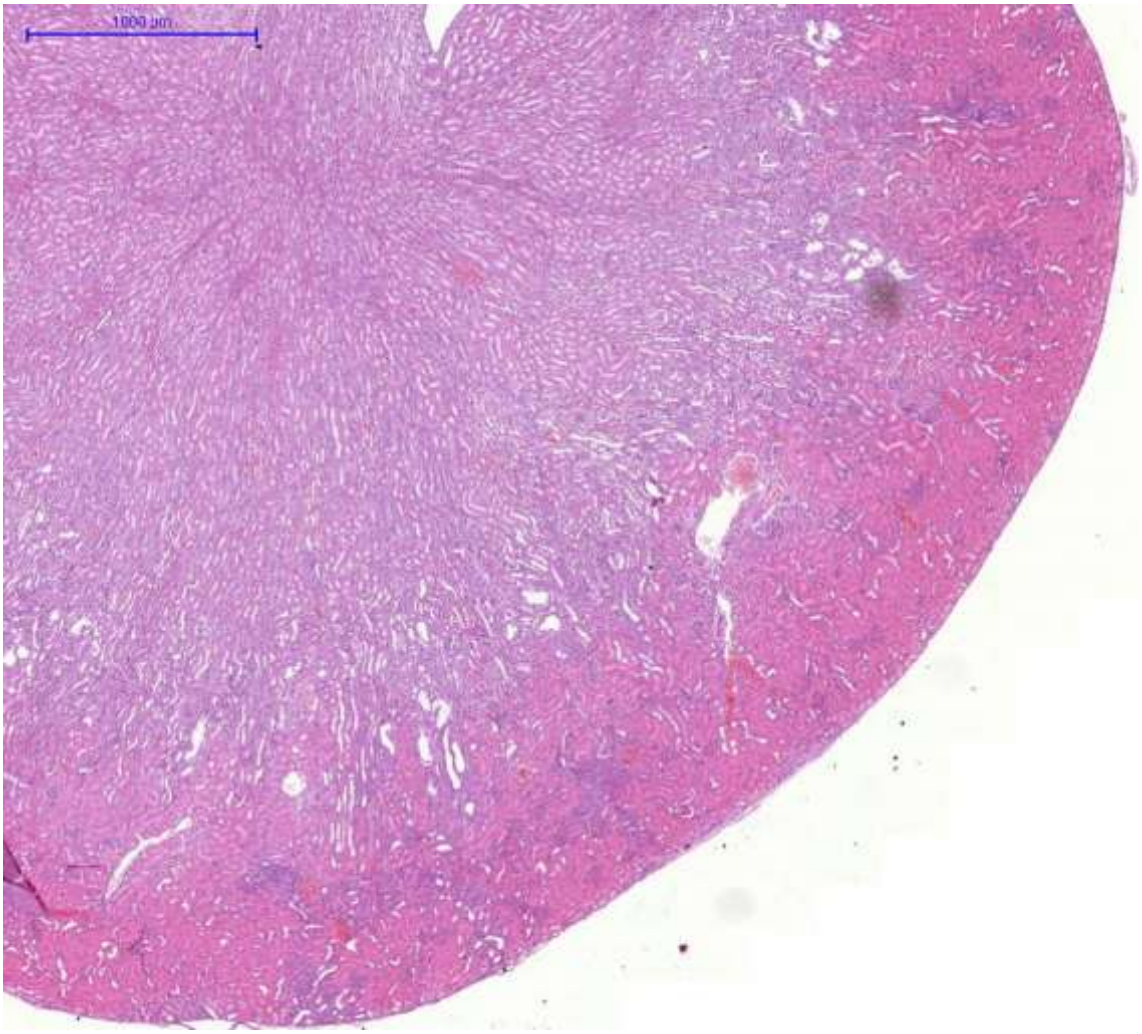
13/3. ábra: Cp okozta vese elváltozások a kísérleti állat veséjében.



14/1.ábra: Cisplatinnal (Cp) és CV247-tel (CV) kezelt kísérleti állat veséjének szövettani képe.



14/2.ábra: Cp-al és CV-vel kezelt kísérleti állatok veséjének szövettani képe.



14/3.ábra: Cp-al és CV-vel kezelt kísérleti állat veséjének szövettani képe.

7. MEGBESZÉLÉS

A klinikai vizsgálat eredményeit összegezve kijelenthetjük:

1. A Cp kezelés előtti GFR meghatározás alkalmas arra, hogy a Cp nephropathia kockázatát a kezelések előtt megítélje fiziológiás tartományban levő kreatinin értékek esetén is. Ha az endogén C_{kreat} 60-80 ml/perc közötti, a Cp vesetoxicitás kockázata nagyobb, mint 90 ml/perc GFR felett.
2. A tüdőkarcinómás betegeink körében gyakori a hypertonia, ISZB és a diabetes mellitus jelenléte (242 betegből 152-nek volt egy vagy több fent felsorolt betegsége), melyek fokozzák a Cp nephrotoxikus mellékhatásának a kialakulását (7,5%- 20,9%- 30,8%).
3. A CV társbetegségben szenvedő tüdőrákos betegek 38%-a a Cp nephrotoxicitás miatt nem folytathatta a hatásos kemoterápiát. Ez az arány még nagyobb, 75%, volt a DMISZB csoportban. A társbetegségek tehát 3-5- szörösére fokozzák a Cp kezelés nephrotoxicitás miatti, idő előtti felfüggesztését.

Az előrehaladott életkor, a hypertonia, vagy a DM és különösen ezek együttes jelenléte érzékenyebbé teszi a vesét a Cp nephrotoxikus hatásával szemben. Idős korban gyakran észlelhető glomerulosclerosis és az intrarenális erek arteriosclerosisa, melyek miatt a vese működése változó mértékben beszűkül (11).

Silva és munkársai közleménye (11) az életkor és a veseműködés közötti összefüggésre mutat rá. Idős életkorban a vesetubulusok NaCl reabszorpciós és szekréciós képessége egyaránt csökken (127). Gyakori az exsiccosis és a hyponatraemia (128). Az öregedő vesében a vesetubulusok száma és térfogata csökken, a vese interstitium térfogata növekszik, fibrózis alakul ki, mely gyulladással társul (129). Az intrarenális arteriosclerosis a betegek életkorának növekedésével gyakoribbá válik (130). Számos tényező hozzájárul az ún. „öregedő vese” kialakulásához, ilyen például a glomeruláris kapilláris hypertonia, a glomerulosclerosis, a csökkenő nephronszám, a nitrogénmonoxid szintézis csökkent volta (131, 132). Az életkor előrehaladásával nő a vesében a reaktív oxigéngyökök (133) és a glycalt végtermékek koncentrációja (134). A

vesében az öregedés számos biomarkere, például akut fázis fehérjék halmozódnak fel (135).

A hosszasan fennálló hypertonia (70) és a cukorbetegség (111, 136) felgyorsítják a vese öregedését. Ohta és mtsai (137) a magasabb pulzus hullám terjedési sebesség alapján is igazolták hypertoniás és diabeteses betegekben a veseartériák és az intrarenalis interlobaris artériák atherosclerosisát. A hypertenzív nephrosclerosis a tubularis interstitium krónikus ischaemiájával társul (138), mely fokozza a Cp nephrotoxicitást. Az életkor mellett a hosszú idő óta fennálló hypertonia és diabetes mellitus felgyorsítja a vesében levő arteriák sclerosisának a kialakulását (70). Diabeteshez a vesefunkció korai csökkenése társul (121, 139). A hypertonia és a diabetes súlyosbítja és felgyorsítja a vese öregedését.(70, 111). Eredményeink szerint a Cp nephrotoxikus hatása is kifejezetebbé válik hypertoniás, atherosclerozisos, vagy diabeteses tüdőrákos betegeinkben (139).

A betegeinkben kialakult azotaemia nyomán az a kérdés fogalmazódott meg, hogy a Cp kezelés utáni nephrotoxicitás milyen tényleges klinikai jelentőséggel bír, tekintettel arra, hogy a tüdőrákos beteg életkilátásai egyébként is igen kedvezőtlenek. Meggyőződésünk, hogy a Cp nephrotoxicitásnak közvetlen klinikai jelentősége van: a következményes polyuria, exsiccosis, hypokalaemia, hypocalcaemia, hypomagnesiaemia hypotoniát és szívritmus zavart eredményezhet, melyek keringési shockot, a beteg „váratlan”, hirtelen halálát okozhatják. 2007 óta nemzetközi ajánlások érvényesek az idős betegek Cp kezelésével kapcsolatos veseszövődményének megelőzésével kapcsolatban (86).

Számos olyan szer ismert, melyek kísérleti állatokban a Cp nephrotoxikus hatását csökkentik (21). Az USA-ban az FDA engedélyezte a szerves amifosztin tiofoszfátot (Ethyol) azoknak a betegeknek a kezelésére, akik Cp terápiában részesülnek (21, 140). A szer hatékony (141), de nagyon drága, és felmerült, hogy a Cp onkológiai hatását is csökkenti. Mindezek miatt használata nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban.

Jelenleg az egyedüli elérhető prevenciós lehetőség a beteg megfelelő hidrálása fiziológiás konyhasó oldattal a Cp kezelés előtt, alatt és után (6). Az irodalmat áttekintve jelenleg egyértelmű, általánosan elfogadott protokoll nincs arra vonatkozóan, hogy tüdőrákos betegekben milyen a megfelelő hidrálás (térfogat, sókoncentráció,

infúziós sebesség, az infúzió időzítése). A Cp nephrotoxicitás időrendjét tekintve a Cp infúzió utáni néhány óra a kritikus (142). Ezért a *megelőző* hidratálás teljes kell legyen a Cp kezelés előtt, természetesen a kezelés alatt és még 2-3 nap múlva is (142). Jelenleg azonban nem áll rendelkezésre olyan prospektív, randomizált klinikai vizsgálati eredmény, amely választ adna arra, hogy mi tekinthető megfelelő hidrálásnak a gyakran látens vesebeteg idős betegekben (143). A Cp-t gyártó gyógyszercégek olyan mennyiségű fiziológiás konyhasó infúzió adását javasolják a kezelés beadása előtt, mellyel 100-200 ml/óra (2400-4800 ml/nap) sódiurézis biztosítható. Nyilvánvaló, hogy a megfelelő sóinfúzión és nem a vízterhelésen van a hangsúly (84). Vízterheléssel (vízdiurézissel) a Cp nephrotoxicitás nem védhető ki (144). A sóinfúziót azonban csak nagyon lassan követi a sódiurézis fokozódása: egy liter 0,9 %-os NaCl oldat beadásának megkezdése után 1 órával a sódiurézis elégtelen, csak minimális mértékben fokozódik. A nyugati társadalmakban egy egészséges felnőtt ember kb. napi 3 g sót fogyaszt, a napi vizeletmennyiség 1000-1500 ml és a vizelet NaCl koncentrációja ~0.4% (145). Vagyis az óránkénti sódiurézis maximálisan ~50 ml/óra. Idős és anorexiás daganatos betegekben a vizelettel ürülő só mennyisége ehhez képest valószínűleg sokkal kisebb. A hypertonia miatt adott diuretikumok, vagy más, diurézist fokozó gyógyszerek az idős betegekben exsiccált állapotot idézhetnek elő. Ez főként a kemoterápia napján igaz, amikor korán reggel elhagyják otthonukat és gyakran a reggeli elfogyasztása nélkül (laborvizsgálat), üres gyomorral, de diuretikus szereik bevétele után érkeznek Cp kezelésre.

Ozols és munkatársai (146) valamint Townsend és Hanigan (147) összesen 6 liter 0,9%-os NaCl oldat adása után adták be lassan, 3 óra alatt a Cp-t, 250 ml hypertoniás (3%-os) NaCl oldatban, melyet 2 liter fiziológiás konyhasóoldat infúziója követett. 2006-ban Klinikánk Onkopulmonológiai Részlegén a nagy dózisú Cp-t 500 ml 0,9%-os konyhasóoldatban adtuk be kb. 30 perc alatt, mely előtt egy liter fiziológiás konyhasóoldatot infundáltunk kb. egy óra alatt. Ezen kívül a betegek 1000-1500 ml fiziológiás konyhasóoldatot és végül 100 ml 20%-os mannitolt kaptak a Cp beadása után. Így az összesen beadott folyadékmennyiség bő 3 liter volt, melyet kb. 3 óra alatt adtunk be. Ebből az következik, hogy:

1) elégtelen hidrálást végeztünk a Cp kezelés előtt;

2) a Cp beadása nem volt elegendően elnyújtott;

3) nem ellenőriztük a vizelet NaCl koncentrációt, azaz a sódiurézist, sem a kezelés előtt, sem a kezelés után.

Mivel a mannitol tovább ronthatja a meglévő renális funkciózavart, ennek a szernek a beadása is megkérdőjelezett (148).

Hanigan és munkatársai (149) közleményéből kiderül, hogy a konyhasó oldat védő hatása nem magának a nátriumnak, vagy a kloridnak, hanem a fokozott ozmolalitásnak tulajdonítható. Kimutatták, hogy proximális tubulus sejttenyészetekben a Cp in vitro toxicitása megelőzhető a közeg ozmolalitásának fokozásával, például mannitollal, szukrózzal, nátrium glukonáttal, vagy NaCl-dal. Hypoosmolaris környezetben (~220 mosm/kg) a Cp toxikus volt, de a magas osmolaritás (~280 mosm/kg) közel teljes védelmet nyújtott. Feltételezik, hogy az osmolaritás változtatásával a sejtek és a sejtmag térfogata és következményesen a kromatin szerkezet is megváltozik és ezáltal a Cp a DNS-re is kevésbé hat. Valószínű, hogy az osmolaritás emelkedésével a vesesejtekben a Cp metabolizmusa is csökken, mely a toxicitás csökkenését eredményezi.

Az Európai Klinikai Gyógyszerészeti Társaság egyértelmű ajánlást fogalmazott meg 2008-ban a Cp nephrotoxicitásának megelőzéséről (63).

Ebben a következőket javasolják:

1) a kezelés előtt a GFR - C_{kreat} - meghatározása a Cockroft-Gault, vagy az ún. MDRD képlet segítségével;

2) euvolaemia biztosítása a Cp kezelés előtt, alatt és után;

3) a Cp lassú beadása;

4) 3-4 l /24 óra sódiurézis tartós biztosítása a kezelés napján, illetve 2-3 nappal utána;

5) a diuretikumok, a furosemid és a mannitol adásának kerülése.

Saját eredményeink és a nemzetközi ajánlások szerint is időszerű annak a kidolgozása, hogyan helyes az idős, gyakran látens vesebeteg (C_{kreat}: 60-90 ml/perc), normal [kreat] keringési és anyagcsere betegségekben szenvedő tüdőrákos betegek Cp nephrotoxicitásának megelőzése kellőképpen erőteljes hidrálással, de anélkül, hogy a betegek szívét és vérkeringését a sóinfúziókkal túlterhelnénk és a tüdőödéma kockázatát fokoznánk.

Az állatkísérletek eredményeinek összefoglalása során kijelenthetjük:

1.A Cp-nal kezelt kísérleti állatok testtömege szignifikánsan alacsonyabb, vízfogyasztásuk viszont nagyobb volt. Ezt a változást a CV247 nem tudta befolyásolni.
2.A CV 247 nem tudta kivédeni a Cp okozta azotaemiát, viszont a vese szövettani metszetein a tubulo-intersticiális károsodás kisebb volt, mint a csak Cp-al kezelt állatokban.

Az állatkísérletek igazolták, hogy a CV247 a Cp nephrotoxicitását csökkentheti vagy kivédheti. Ezt a vese hisztológiai vizsgálata igazolta. Ezzel szemben a Cp beadása utáni 12. napon a kísérleti állatoktól vett vér [kreat] és [BUN] értékei magasabbak voltak a Cp-nal kezelt csoportokban, ami a CV247 fenti hatását nem támasztotta alá, vagy arra utal, hogy ezek az értékek nem alkalmasak a Cp vesetoxikus mellékhatásának igazolására.

A vese károsodása a Cp kezelés hatására egyértelműen látható mind a hematoxillin-eozionnal történt festés, mind pedig az immunhisztokémia vizsgálat során. Irodalmi adatok igazolják, hogy a vesében felhalmozódott Cp és platina csak lassan ürül ki (149, 150). A mi vizsgálatunknak fontos megfigyelése az, hogy a CV247-tel 14 napig tartó kezelés szignifikánsan csökkenti a Cp nephrotoxikus hatását, hiszen a szövettani metszeteken vesekárosodást láttunk mindkét Cp-nal kezelt csoportban, de a CV247-et kapott csoport vesekárososdása kevésbé jelentős, mint a másik csoporté. Mivel a CV247 első adagját a kísérleti állatoknak a Cp után fél órával adtuk be, kizárható az, hogy a CV247 reakció lépett volna a vese Cp felvételével.

Bár nem gyűjtöttük a patkányok vizeletét, a gyors testsúlycsökkenés és a vízfogyasztás meredek emelkedése a Cp-al kezelt állatok polyuriájára utal. A polyuria miatt az állatok hypovolaemiásak lehettek. Ez egyaránt vonatkozott a Cp és a CV+Cp csoportra, vagyis a CV+Cp csoportban tapasztalt morphológiai regeneráció melletti azotaemia részben extrarenális eredetű lehetett.

A mi immunhisztokémiai megfigyelésünk igazolta, hogy a Cp indukálta COX-2 expresszió szignifikánsan alacsonyabb volt a CV247-tel is kezelt csoportban, ami a CV247 védő hatására utal (151).

A nátrium-szalicilát, mint a CV247 egyik eleme, gátolja a cyclooxygenase (COX-1 és COX-2) izoemzimjét (152). A COX-2 gátlás gyulladásgátló hatású, mely a

vesét is védheti (153). A nátrium-szalicilát vese protektív hatását a TNF-α termelődés gátlásának lehet tulajdonítani (19). A nátrium szalicilát hatása segíthet abban, hogy megértsük, miért gyorsulnak fel a CV 247 hatására a Cp kiváltotta nephrotoxicitás utáni regenerációs folyamatok.

Antunes és munkatársainak közleményéből kiderül, hogy C vitaminnal történő előkezelés után, a Cp kiváltotta C_{kreat} emelkedés szignifikánsan alacsonyabb a kísérleti állatokban. Ez hatás azonban a C vitamin dózisától is függ (154). Egyszeri (6 mg/testsúlykg) dózisban adagolt Cp kísérleti patkányokban a szerum [kreat] és [BUN] emelkedését váltja ki. Viszont hat órával a Cp beadása előtt egyszeri alkalommal beadott C vitamin a Cp nephrotoxikus mellékhatásától véd (155). Fény- és elektron mikroszkópos vizsgálatok során igazolódott, hogy hím Wistar albinó patkányoknak tartósan, 8 mg/ testsúlykg napi dózisban adott C vitamin kezelés csökkenti Cp kezelés okozta vesekárosodást (156). A fent leírt eredmények, a mi vizsgálatunk eredményeihez hasonlóak. Összességében azt a következtetést vonhatjuk le, hogy C vitaminnal történő kezelés csökkentheti a Cp okozta nephrotoxicitást.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A cisplatin (Cp) kezelések előtt mért szérum kreatinin [kreat] érték nem alkalmas a Cp okozta nephrotoxicitás kockázatának megítélésére.
2. A kezelések előtti alacsonyabb (60-80 ml/perc) glomeruláris filtrációs ráta (GFR) érték normál kreatinin ([kreat]) és karbamid ([BUN]) mellett jelzi a Cp nephrotoxicitás kockázatának megtöbbszöröződését.
3. A Cp kezelés utáni nephrotoxicitás lényegesen gyakrabban alakul ki a társbetegségekben (hypertoniában, ISZB-ben és diabetes mellitusban) szenvedő betegekben.
4. A CV 247 kezelés alkalmas lehet a Cp nephropathia mérséklésére.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

A cisplatin (Cp) szolid tumorok kezelésében igen széles körben használt hatásos citotoxikus szer, mely a tüdőrák kezelésének kulcsgyógyszere. Ismeretes a nephrotoxicitása, mellyel az egyre idősebb betegeiknél gondolni kell. Idősebb korban a gyakori társbetegségek megléte miatt, gyakoribb a már előzőleg károsodott vese, ezáltal a Cp nephrotoxicitása is gyakoribbá válik. Korábban nem történtek olyan vizsgálatok, amelyek a társbetegségek hatását kimutatták volna a Cp nephrotoxicitás kialakulásának gyakoriságára. Jelenleg ennek a fontos mellékhatásnak a megelőzése csak hidrálással lehetséges. Az amifosztin nevű antioxidáns szer magas ára miatt nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban.

Vizsgálataink során a Cp kezelések előtt meghatározott szerum kreatinin [kreat] és különböző módszerrel mért glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értékek prediktív hatását néztük, a későbbi nephropathia viszonylatában. Igazoltuk, hogy a [kreat] nem, a GFR viszont alkalmas a Cp kezelés okozta nephrotoxicitás előzetes megítélésére. Csökkent (normál érték >90 ml/perc) GFR érték esetén megfontolandó a Cp kezelés adása, hiszen nagy valószínűséggel nephrotoxicitás alakul ki. Ezáltal 60-80 ml/perc között GFR értékek esetén nem javasolt a Cp kezelés adása. Ez különösen fontos a társbetegségekben (ISZB, Hypertonia, Diabetes mellitus) szenvedő tüdőrákos betegekben, ahol a kezelés előtt már a vesék károsodottak lehetnek, annak ellenére, hogy a [kreat] és [BUN] értékek ezt nem jelzik. Ezt vizsgálati anyagunkban is láttuk, ahol a betegek közel 75 %-a a kezelést nem tudta folytatni a Cp nephrotoxicitás miatt.

Állatkísérleteinkben kimutattuk, hogy a CV247 (aszkorbinsav, mangán-glukonát, réz-glukonát, nátrium-szalicilát) képes lehet a Cp okozta nephropathia megelőzésére, illetve a kialakult vese szövettani károsodás korai regenerációját is elősegíti. Ezáltal egy lehetőség lehet a Cp nephropathia megelőzésében.

10. SUMMARY

Cisplatin (Cp) is a major antineplastic drug used for the treatment of solid tumors and is highly effective chemotherpeutic agent in lung cancer. Its chief dose-limiting side effect is nephrotoxicity, with this we must consider. In erderly patients where have comorbidities and their kidney are not intact, the Cp nephrotoxicity incidence is higher. It isn't preliminary studies to show the effect of comorbidities to incidence of Cp nephrotoxicity. In present hidration is the only possibility to prevent it. The very expensive antioxidant, amifostine is not used in common.

Our study analysed the predictivity of creatinin clearance [kreat] and calculated glomerular filtartion rate (GFR) before Cp treatments in acording to post therapies nephrotoxicity. We demonstrated, that [kreat] it isn't, but GFR is good to predict the Cp nephrotoxicity. Pre-Cp decreased GFR (normal value >90 ml/min) can be dangerous for patients, while in this case the nephrotoxicity incidence is higher. When the GFR is between 60-80 ml/min, Cp therapy is not recommendet. This is more proposed in patients with comorbidities, like ischaemic heart disease, hypertension, diabetes mellitus. This patienst kidney may be more susceptible for Cp in spite of the fact his [kreat] and blood urea nitrogen [BUN] are normal. Our study showed, the incidence of Cp nephropathy in patients with comorbidities is high (75% from our patients couldn't continue the Cp treatment for this).

Our experience showed, that CV247 (ascorbic acid, manganese and copper gluconates, sodium salicylate) can protect the kidney in rats from Cp nephrotoxicity and can help regeneration of kidneys tissue damage. This substance can be in future a protective agent for Cp nephropathy.

11.IRODALOMJEGYZÉK

1. http://www.who.int/cancer/en/index.html

2. Ostoros Gy, Szondy K. A tüdőrák kemoterápiája, In: Kovács G, ostoros Gy, Szondy K (szerk.), Tüdőrák a gyakorlatban, Medicina Könykiadó Zrt, Budapest, 2004:120- 132.

3. Langerak AD, Dreisbach LD. Vademecum Chemotherapy Regimens in Cancer Care. Landes Bioscience; Georgetown Texas, USA, 2001: 133-139.

4. O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical status of cisplatin, carboplatin and other platinum-based antitumor drugs. In: Lippert B. (ed.), Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug. Wiley-VCH, Zürich, 1999: 29-70.

5. Gonzales-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS. (1977) The renal pathology in linical trials of cisplatinum (II) diamminedichloride. Cancer, 39: 1362-1371.

6. Cornelison TL, Reed E. (1993) Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormalplatin. Gynecol Oncol, 50: 147-158.

7. Mayer KB, Madias NE. (1994) Cisplatin nephrotoxicity. Mineral Electrolyte Metab, 20: 201-213.

8. Berns JS, Ford PA. (1997) Renal toxicities of antineoplastic drugs and bone marrow transplantation. Semin Nephrol, 17: 54-66.

9. De Jongh FE, Van Veen RN, Veltman SJ, De Wit R, Van der Burg MEL, Van den Bent MJ, Planting ASTh, Graveland WJ, Stoter G, Verweij J. (2003) Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. Br J Cancer, 88: 1199-1206.

10. Schottenfeld D. Epidemiology of lung cancer. In: Lung Cancer. Principles and Practice. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AD. (eds.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA, 1996: 305-321.

11. Silva FG. (2005) The aging kidney: A review – Part I. Intern Urol Nephrol, 37: 185-205.

12. Hilton PJ, Roth Z, Lavender S, Jones NF. (1969) Creatinine clearance in patients with proteinuria. Lancet, 2: 1215-1216.

13. Launay-Vacher V, Etessami R, Janus N, Spano JP, Ray-Coquard I, Oudard S, Gligorov J, Pourrat X, Beuzeboc P, Deray G, Morere JF (The Renal Insufficiency Anticancer Medications (IRMA) Study Group). (2009) Lung cancer and renal insufficiency: Prevalence and anticancer drug issues. Lung, 187: 69-74.

14. Dashti-Khavidaki S, Shabdazi F, Khalili H, Lessan-Pezeshki M. (2012) Potential renoprotective effects of silymarin againts nephrotoxic drugs: a review of literature. J Pharm Pharmaceut Sci, 15:112-123.

15. De Martinis BS and Bianchi MD. (2001) Effect of vitamin C supplimentation against cisplatin-induced toxicity and oxidative DNA damage in rats. Pharmacol Res, 44:317-320.

16. Ognjanovic BI, Djordjevic NZ, Matic MM, Obradovic JM, Mladenovic JM, Stain AS, Saicic ZS. (2012) Lipid peroxidative damage on cisplatin exposure and alterations in antioxidant defense system in rat kidneys:a possible protective effect of selenium. Int J Mol Sci, 13:1790-1803.

17. Naziroglu M, Karaoglu A and Aksoy AO. (2004) Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. Toxicology, 195:221-230.

18. Ulubas B, Cimen MY, Apa DD, Saritas E, Muslu N, Cimen OB. (2003) The protective effects of acethylsalicylic acid on free radical production in cisplatin induced nephrotoxicity: an experimental rat model. Kidney Int, 26:259-270.

19. Ramesh G and Reeves WB. (2004) Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibation of tumor necrosis factor-alpha. Kidney Int, 65:490-499.

20. Li G, Sha SH, Zotova E, Arezzo J, Van de Water T, Schacht J. (2002) Salicylate protects hearing and kidney function from cisplatin toxicity without compromessing its oncolytic action. Lab Investing, 82:585-596.

21. Ali BH, Al Moundri MS. (2006) Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. Food Chem Toxicol, 44:1173-1183.

22. Santini V. (2011) Amifostine: chemotherapeutic and radiotherapeutic protective effects. Expert Opin Pharmacother, 2:479-489.

23. Guo Y, Liu Y, Xu LG, Guo MY. (2006) Protective effect of amifostine on cispaltin-induced nephrotoxicity and its mechanism. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 28:8-12.

24. Cui H, Zhang S, Li P, Guan Z, Sun X, Shen K, Wu M, Hu X, Liu S, Di L, Zhang S. (2002) Amifostin in protection of kidney from cisplatinum injury. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 24:48-50.

25. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalrami T, Green DM, Meropol NJ, Wassermann TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A3rd, von Hoff D, Schuchter LM. (2009) American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. J Clin Oncol, 27:127-145.

26. http://www.who.int/cancer/en/index.html

27. http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2008/index.

28. http:// www. globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer. asp

29. http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell- lung- cancer-key-statistics)

30. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/ Fact sheet N° 297 Reviewed January 2013

31. Korányi Bulletin, 2012, 1: 18-19.

32. Korányi Bulletin, 2013, 1:24-26.

33.ncin.org.uk/publications/data_briefings/recent_trends_in_lung_cancer_incidence_mortlity_and_survival

34. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med, 361:947-957.

35. http://www.who.int/tobacco/research/cancer/en/index.html

36. www.ecog.org/general/perf_stat.html

37. http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf

38. Máthé Cs, Bártfai Z . A platinavegyületek szerepe a tüdőrák kezelésében. In: Révai T, Máthé Cs, Bártfai Z (szerk.), Ciszplatin-nephropathia. Medion Kiadó Kft., Budapest, 2005: 7.

39. Gatzemeier UK, Hossfeld DK, Love RR: Tüdőrák, In: Love RR (eds.), A klinikai onkológia kézikönyve, A 6. angol nyelvű kiadás magyar nyelvű változata, Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1995: 314.

40. Kralovánszky J. Toxikus mellékhatások és ellátásuk. In: Jenes A, Kralovánszky J (szerk.), Onkofarmakológia, Medicina, Budapest, 2005: 112-113, 195.

41. Atmaca A, Al-Batran SE, Werner D, Paluiqk C, Güner T, Koepke A, Bernhard H, Wenzel T, Banat AG, Brueck P, Caca K, Prasnikar N, Kullmann F, Günther Deriqs H, Koenigsmann M, dingeldein G, Neuhaus t, Jäger E. (2013) A randomised multicentre phase II study with cisplatin/docetaxel vs oxaliplatin/docetaxe l as first-line therapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Br J Cancer, 108: 265-270.

42. Scagliotti GV. (2005) Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non-small cell lung cancer. Seminars in Oncology, Vol. 32, Suppl. 2: S5-S8.

43. dos Santos NAG, Rodrigues MAC, Martins NM, dos Santos AC. (2012) Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. Arch Toxic, 86: 1233-1250.

44. Rosenberg B. Cisplatin: its history and possible mechanism of action. In: Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK (eds.), Cisplatin, Current status and new developments, Academic Press Inc., NY, London, Toronto, Sydney, San Francisco, 1980: 11-12.

45. http://en.wikipedia.org/wiki/Cisplatin.

46. Rosenberg B, van Camp L, Krigas T. (1965) Inhibition of cell division in Escherichia Coli by electrolysis products from a platinum electrode. tumour agents. Nature. 205:698-699.

47. Kocsis J, Bártfai Z, Máthé Cs. A cisplatin hatása és malignus daganatok kezelésében betöltött szerepe. In: Révai T, Máthé Cs, Bártfai Z (szerk.), Ciszplatin-nephropathia. Medition Kiadó Kft, Budapest, 2005:13-16.

48. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF. (1977) Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): therapeutic index in an animal model. Cancer, 39:1357.

49. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. (2009) Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. Mol Cancer Ther, 8:10–16.

50. Goldstein RS, Mayor GH. (1983), Minireview. The nephrotoxicity of cipslatin. Life Sci, 32:685-690.

51. Al Majed AA, Abd-Allah AR, Al-Ribaki AC, Al-Shabanah OA, Mostafa AM. (2003) Effect of oral administartion of Arabic gum on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. J Biochem Mol Toxicol, 17:146-153.

52. Zahid HS. (2003) Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. Oncogen, 22:7265-7279.

53. Jamieson ER, Lippard SJ. (1999) structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. Chem Rev, 99: 2467-2498.

54. Wong E, Giandomenico CM. (1999) Current status of platinum-based antitumor drugs. Chem Rev, 99:2451-2466.

55. Cohen SM, Lippard SJ. (2001) Cisplatin: from DNA damage to cancer chemotherapy. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 67:93-130.

56. Wang D, Lippard SJ. (2005) Cellular processing of platinum anticancer drugs. Nat Rev Drug Discov, 4:307-320.

57. Jiang M, Dong Z, Hsu S, Wang CY, Dong Z. (2004) Role of p53 in cisplatin-induced tubular cell apoptosis: dependence on p53 transcriptional activity. Am J Physiol Renal Physiol, 287:F1140-F1147.

58. Hanigan MH, Devarajan P. (2003) Cispaltin nephrotoxicity: molecular mechanism. Cancer Ther, 1:47-61.

59. Yang Z, Schumaker LM, Egorin MJ, Zuhowski EG, Guo Z, Cullen KJ. (2006) Cisplatin preferentially binds mitochondrial DNA and voltage-dependent anion channel protein in the mitochondrial membrane of head and neck squamous cell carcinoma: possible role in apoptosis. Clin Cancer Res, 12:5817-5825.

60. Gonzalez VM, Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. (2001) Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? Mol Pharmacol, 59:657-663.

61. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Navajas A. (1997)Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. Med Pediatr Oncol, 28:35-40.

62. Hutchinson FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. (1988) Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. Ann Intern Med, 108:21-25.

63. Launey-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. (2008) Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Cancer Chemother Pharmacol, 61:903-909.

64. Norishis U. (2011) Tubular cell damage in acute renal failure- apoptosis, necrosis, or both. Nephrol Dial Transplant, 12: 2478-2480.

65. Ramesh G., Reeves W.B. (2002) TNF- alfa mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. J Clin Invest, 110:835-842.

66. Jia Z, Wang N, Aoyagi T, Wang H, Liu H, Yang T. (2011) Amelioration of cisplatin nephrotoxicity by genetic or pharmacologic blockade of prostaglandin synthesis. Kidney Int, 79: 77-88.

67. Kompendium, In: Klein A, Bíró o, Koltai D, Székely G (szerk.). CMP Medica Információs Kft., Budapest, 2009: 246.

68. Révai T, Máthé Cs, Winkler G, Bártfai Z. (2003) Cisplatin okozta nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeiről egy eset kapcsán- Esetismertetés. Hypertonia és nephrológia, 7: 123-125.

69. Stolaraska M, Mlynarski W, Zalewska-Szewcyk B, Bodalski. (2006) Cytoprotective effect of amifostine in the treatment of childhood neoplatic diseases – a clinical study including the pharmacoeconomic analysis. Pharmacol Rep, 58: 30-34.

70. Hill GS. (2008) Hypertensive nephrosclerosis. Curr Opin Nephrol Hypertens, 17: 266-270.

71. Ohta T, Fijii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi M, Tokumoto M, Tsuruva K, Kanai H, Iwasr M, Hirakata H, Iida M. (2005) Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. J Hypertens, 23:1905-1911.

72. Bálint P: Az élettan tankönyve, Medicina, Budapest, 1968: 350.

73. http://www.avon.nhs.uk/aswcs-chemo/NetworkPolicies/ Cisplatin%20Hydration_ ProtA32_amended_July2012.pdf

74.http://www.hyccn.nhs.uk/Downloads/NEYHCA%20Cancer%20CCEG%20Protocol %20for%20Cisplatin%20Hydration%20March%202012.pdf

75. Digel: Protokoll, Universitätsklinik Freiburg, Innere Medizin I., gcp@oncoconslut.de

76. Al Bahrani BJ, Moylan EJ, Forouzesh B, Della-Fiorentina SA, Goldrick AJ. (2009) A short outpatient hydration schedule for cisplatin administration. Gulf J Oncolog, Jan;(5):30-36.

77.http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/5743F797-D252-42DB-B689-339C079C904B/57292/ULUAVPP_Protocol_1May2012.pdf

78.http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/5743F797-D252-42DB-B689-339C079C904B/51426/LUAJNP_Protocol_1Jun2011.pdf

79.http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/5743F797-D252-42DB-B689-339C079C904B/60404/LUAVDC_Protocol_1Nov2012.pdf.

80. Muraki K, Koyama R, Honma Y, Yagishita S, Shukuya T, Ohaski R, Takahashi F, Kido K, Iwakami Shin-i, Sasaki S, Iwase A and Takahashu K. (2012) Hydration with magnesium and mannitol without furosemide prevents the nephrotoxicity induced by cisplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Dis, 4: 562–568.

81. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. (1977) High dose cisplatinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer, 39:1372-1381.

82. Heidemann HTH, Gerkens JF, Jackson EK, Branch RA. (1985) Attenuation of cisplatin induced nephrotoxicity int he rat by high salt diet, furosemide and acetazolamide. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 329:201-205.

83. Pera MF Jr, Zook BC, Harder HC. (1979) Effect of mannitol or furosemid diuresis ont he nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammine platinum (II) in rats. Cancer Res, 29: 1269-1278.

84. Al-Surraf M, Fletcher W, Oishi N, Pugh R, Hewlett JS, Balducci L, McCracken J, Padilla F. (1982). Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a southwest oncology group study. Cancer Treat Rep, 66: 31-35.

85. Lehane D, Winston A, Gray R, Daskal Y. (1979) The effect of diuretic pretreatment on clinical morphological and ultrastructural cis-platinum induced nephrotoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 5:1393-1399.

86. Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RI, Schafer I, Hannigan EV. (2003) Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol, 52:13-18.

87. Thomas F, Seronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, Lafont T, Poublanc M, Bugat R, Chatelut E. (2005) Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. Clin Pharmacokinet, 44:1305-1316.

88. Howell S, Pfeifle CE, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, Green M. (1982) Intraperitoneal cisplatin with systematic thiosulfate protection. Ann Intern Med, 97:845-851.

89. Kintze E. (2001) Anticancer drug-induced kidney disorders. Drug safety, 24: 19-38.

90. Capizzi RL, Scheffler BS, Oster W, Habboubi N, Scein PS. (1995) Amifostine reduces cumulative cisplatin nephrotoxicity, European J of Cancer, Vol. 31(Suppl.6): S123.

91. Hartmann JT, Knop S, Fels LM, van Vangerow A, Stolte H, Kanz L, Bokemeyer C. (2000) The use of reduced doses of amifostine to ameliorate nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based chemotherapy in patients with solid tumors. Anticancer Drugs, 11:1-6.

92. http://www.medindia.net/drug-price/amifostine/amfos.htm

93. Pfeifle CE, Howell SB, Felthouse RD, Woliver TB, Andrews PA, Markman M, Murphy MP. (1985) High-dose cisplatin with sodium thiosulfate protection. J Clin Oncol, 3:237-44.

94. Losonczy Gy, Máthé Cs, Müller V, Szondy K, Moldvay J. (2010)A cisplatin okozta nefrotoxicitás előfordulása, kockázati tényezői és megelőzése tüdőkarcinomás betegekben. Magyar Onkológia, 54:289-296.

95. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. (2005) Protection against cisplatin-induced toxicities by *N*-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. J Pharmacol Exp Ther, 314: 1052-1058.

96. Heymann SN, Rosen S, Silva P, Spokes K, Egorin MU, Epstein FH. (1991) Protective action of glycin in cisplatin nephrotoxicity. Kidney Int, 40: 273-279.

97. Bárdi E, Bobok I, Kiss Cs. (2008) Daganatos gyermekek vesekárosodása. A kivizsgálás, a megelőzés és a kezelés lehetőségei. Hypertonia és nephrológia, 8: 162-170.

98. Bagnis C, Beaufils H, Jacquiaud C. (2001) Erythropoetin enhances recovery after cisplatin- induced acute renal failure int he rat. Nephrol. Dial. Transplant, 16: 932-938.

99. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H.(1996) Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. Nephrol Dial Transplant, 11:55-62.

100. Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, Voigt W, Gaedeke J, Schmoll HJ, Stolte H, Lentzen H. (1996) Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity.Br J Cancer, 74:2036-2041.

101. Ajith TA, Usha S, Nivitha V.(2007) Ascorbic acid and alfa-tocferol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: a comparative study. Clinica Chimica Acta, 375: 82-86.

102. Hara M, Yoshida M, Nishijima H, Yokosuka M, Iigo M, Ohtani-Kaneko R, Shimada A, Hasegawa T, Akama Y and Hirata K. (2001) Melatonin, a pineal secretory product with antioxidant properties, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. Journal of Pineal Research, 30: 129–138.

103. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. (2010) Mechanism of cisplatin nephrotoxicity. Toxins, 2:2490-2518.

104. http://www.ivymedical.hu

105. Yancik R, Ries LA. (2000) Aging and cancer in America. Demographic and epidemilogical perspectives. Hematol Oncol Clin North Am, 14: 17-23.

106. Gloeckler Ries LA, Reichmann ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. (2003) Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End resukts (SEER) program. Oncologist, 8:541-552.

107. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M. (2007) Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol, 18:1314-1321.

108. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. (1982) Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury int he pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Eng J Med, 307: 652-659.

109. Wildiers H, Highley MS, de Brujin EA, van Oosterom AT. (2003) Pharmacology of anticancer drugs int he elderly population. Clin Pharmacokinet, 42:1213-1242.

110. Wasil T, Lichtman SM. (2005) Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs int he elderly. Oncologist, 10:602-612.

111. Perkins BA, Krolewski AS. (2009) Early nephropathy in type I diabetes: the importance of early renal function decline. Curr Opin Nephrol Hypertens, 18:233-240.

112. Greenfeld Z, Baylis C. Aging and the renal circulation. In: Advances in Organ Biology, Vol. 9. JAI Press, 2000, 255-274.

113. Yamamoto K, Shimokawa T, Yi H, Isobe K, Kojima t, Loskutoff DJ, Saito H. (2002) Aging accelerates endotoxin-induced thrombosis: increased responses of plasminogen activator inhibitor-1 and lipopolysaccharide signaling with aging. Am J Pathol, 161:1805-1814.

114. Szegedi J. Acut veseelégtelenségre hajlamosító tényezők. In: Rosivall L, Kiss I (szerk.): Nephrológia, Meditel Könykiadó, Budapest, 2003: 720.

115. Kulcsár I. A beszűkült vesefunkció meghatározása. In: Rosivall L, Kiss I (szerk.): Nephrológia, Meditel Könykiadó, Budapest, 2003: 1001.

116. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. (2003) serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. Arch Intern Med, 163:356-360.

117. National Kidney Foundation. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evalution, classification, and stratification. Am J Kidney Dis, 39(2 Suppl 1):S1.

118. Rosivall L, Molnár Gy. A glomerularis filtratio mérésének és becslésének módszerei, hibái. In: Rosivall L, Kiss I (szerk.): Nephrológia, Meditel Könykiadó, Budapest, 2003: 35-36.

119. Cockroft DW, Gault MH. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16:31-41.

120. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. (2005) Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. Am J Kidney Dis, 46:233-241.

121. Marx GM, Blake GM, Galani E, Steer CB, Harper SE, Adamson KL, Bailey DL, Harper PG. (2004) Evaluation of the Cockroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. Ann Oncol, 15:291-295.

122. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. (2004) Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. Kidney Int, 65:649-653.

123. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. (1985) The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Am J Clin Lab Invest, 45:97-101.

124. Séronie-Vivien S, Toullec S, Malard L, Thomas F, Durrand V, Chatelut E. (2006) Contribution of the MDRD equation and of cystatin C for renal function estimates in cancer patients. Med Oncol, 23:63-73.

125. Dharnidharka VR, Kwon C, Steven G. (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. Am Journal of Kidney Dis, 40:221-226.

126. Wei L, Ye X, Pei X, Wu J, Zhao W. (2014) Reference intervals for serum cystatin C and factors influencing cystatin C levels other than renal function in the elderly. PLoS One, Jan 21;9(1):e86066. doi: 10.1371/journal.pone.0086066. eCollection 2014.

127. Schmidt RJ, Beierwaltes WH, Baylis C.(2001) Effects of aging and alterations in dietary sodium intake on total nitric oxide production. Am J Kidney Dis, 37: 900-908.

128. Faubert PF, Porush JG. Renal disease in the elderly. Anatomy and Physiology, Chapter 1. 2nd edition. Marcel Dekker, Inc., New York, 1998: 7-10.

129. Lindeman RD, Godman R.(1986) Anatomic and physiologic age changes in the kidney. Exp Gerontol, 21: 379-406.

130. Greenfeld Z, Baylis C. Aging and the renal circulation. In: Advances in Organ Biology, Vol. 9. JAI Press., 2000: 255-274.

131. Takazakura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinoda A, Takeuchi J. (1972) Intrarenal vascular changes wioth age and disease. Kidney Int, 2: 224- 230.

132. Baylis C. (1994) Age-dependent glomerular damage in the rat: Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. J Clin Invest, 94: 1823-1829.

133. Mune M, Otani H, Yukawa S. (2002) Effects of antioxidants on kidney disease. Mech Aging Dev, 123:1041-1046.

134. Bendayan M. (1998) Immunocytochemical detection of advance glycated end products in rat renal tissue as a function of age and diabetes. Kidney Int, 54: 438-447.

135. Hamelin M, Borot-Laloi C, Friguet B, Bakala H. (2003) Increased level of glycoxidation product N(varepsilon)-(carboxymethyl) lysine in rat serum and urine proteins with aging: link with glycoxidative damage accumulation in kidney. Arch Biochem Biophys, 411:215-222.

136. Hernandez-Marco R, Codoner-Franch P, Morales SP , Del Castillo Villaescusa C, Boix García L, Valls Bellés V. (2009) Oxidant/antioxidant status and hyperfiltration in young patients with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Nephrol, 24:121-127.

137. Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, Tsuruya K, Kanai H, Iwase M, Hirakata H, Iida M. (2005) Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. J Hypertens, 23:1905-1911.

138. Fine LG, Orphanides G, Norman JT. (1998) Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. Kidney Int Suppl, 65: S74-S78.

139. Máthé C, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, Horváth I, Müller V, Losonczy G. (2011) Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. Eur Respir J, 37:888-894.

140. Schuchter LM. (1996) Exploration of platinum-based dose- intensive chemotherapy strategies with amifostine (Ethyol) Eur J Cancer, 32 (Suppl.4):S40- S42.

141. Ramnath N, LoRusso P, Simon M, Martino S. (1997) Phase II evaluation of cisplatin and WR2721 for refractory metastatic breast cancer.Am J Clin Oncol, 20:368-372.

142. Anand AJ, Bashey B. (1993) Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. Ann Pharmacother, 27: 1519-1525.

143. http://www.uptodate.com/contents/cisplatin-nephrotoxicity

144. Mannel RS, Stratton JA, Moran G, Rettenmaier MA, Liao SY, DiSaia PJ.(1989) Intraperitoneal cisplation: comparison of antitumor activity and toxicity as a function of solvent saline concentration. Gynecol Oncol, 34: 50-53.

145. Kraibi AA, Knox FB. Control of sodium excretion. In: Massry SG, Glassek RJ (eds.), Textbook of nephrology, Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 1989:237-246.

146. Ozols RF, Corden BJ, Jacob J, Wesley MN, Ostchega Y, Young RC. (1984) High-dose cisplatin in hypertonic saline. Ann Intern Med, 100: 19-24.

147. Townsend DM, Hanigan MH. (2002) Inhibition of γ-glutamyl transpeptidase or cysteine S-conjugate β-lyase activity blocks the nephrotoxicity of cisplatin in mice. J Pharmacol Exp Ther, 300: 142-148.

148. Mannitol Baxter 20% Infusionslösung. Rote Liste Service GmbH, FachInfo Service, Postfach 110171, 10831 Berlin, Germany.

149. Hanigan MH, Deng M, Zhang L, Taylor PT Jr, Lapus MG. (2005) Stress response inhibits the nephrotoxicity of cisplatin. Am J Physiol Renal Physiol, 288: F125-132.

150. Verrijk R, Smolders IJ, Bosnie N, Begg AC.(1992) Reduction of systemic exposure and toxicity of cisplatin by encapsulation in poly-lactide-co-glycolide. Cancer Res, 52:6653-6656.

151. Máthé C, Szénási G, Sebestény A, Blázovics A, Szentmihályi K, Hamar P, Albert M. (2013) Protective effect of CV247 against cisplatin nephrotoxicity in rats. Hum Exp Toxicol, 2013 May 7. [Epub ahead of print]

152. Mitchell JA, Saunders M, Barnes PJ, Newton R, Belvisi MG.(1997) Sodium salicylate inhibits cyclo-oxygenase-2 activity independently of transcription factor

(nuclear factor kappaB) activation: role of arachidonic acid. Mol Pharmacol, 51:907-912.

153. Quilley J, Santos M, Pedraza P. (2011) Renal protective effect of chronic inhibition of COX-2 with SC-58236 in streptozotocin-diabetic rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 300:H2316-2322.

154. Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD.(2000) Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. Pharmacol Res, 41:405-11.

155. Fatima S, Arivarasu NA, Mahmood R. (2007) Vitamin C attenuates cisplatin-induced alterations in renal brush border membrane enzymes and phosphate transport. Hum Exp Toxicol, 26:419-426.

156. Tarladacalisir YT, Kanter M, Uygun M. (2008) Protective effects of vitamin C on cisplatin-induced renal damage: a light and electron microscopic study. Ren Fail, 30(1):1-8.

12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Az értekezés témájában megjelent angol nyelvű közlemények:

1. Máthé Cs, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, Horváth I, Müller V, Losonczy Gy. (2011) Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. Eur Resp J, 37: (4) pp. 888-894. **IF:5.895**

2. Máthé Cs, Szénási G, Sebestény A, Blazovics A, Szentmihályi K, Hamar P, Albert M. (2014) Protective effect of CV247 against cisplatin nephrotoxicity in rats. Hum Exp Toxicol, DOI: 10.1177/0960327113480972 [Epub ahead of print] **IF:1.453**

3. Szentmihályi K, May Z, Szénási G, **Máthé Cs**, Sebestény A, Albert M, Blázovics A. (2014) Cisplatin administration influences on toxic and non-essential element metabolism in rats. J Trace Elem Med Biol. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.02.005 [Epub ahead of print] **IF:1,959**

Az értekezés témájában megjelent magyar nyelvű közlemények:

1. Máthé Cs, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlósi Zs, Szondy K, Horváth I, Müller V, Losonczy Gy. (2011) Cardiovascularis betegségben és diabetes mellitusban szenvedő tüdőcarcinomás betegekben fokozódik a cisplatin nephrotoxicikus hatása. Med Thor, 64: (1) pp. 33-41.

2. Losonczy Gy, **Máthé Cs**, Müller V, Szondy K, Moldvay J. (2010) A cisplatin okozta nefrotoxicitás előfordulása, kockázati tényezői és megelőzése tüdőkarcinomás betegeinkben. Magy Onkol, 54: (4) pp. 289-296.

3. Révai T, **Máthé Cs,** Winkler G, Bártfai Z. (2003) Cisplatin okozta nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeiről egy eset kapcsán. Hypertonia és nephrológia, (7) pp. 123-125.

Egyéb közlemények:

1.Máthé Cs, Bártfai Z. (2004) Szénanátha: a modern kor hívatlan vendége az allergia, Praxis: a minőségi gyógyítás elmélete és gyakorlata, 13: (6) pp. 15-19.

2.Máthé Cs. (2007) A tüdőrák felismerése, a terápia lehetőségei. Háziorvos továbbképző szemle, 12: (9) pp. 652-658.

4. Vajda E, Emődi K, Lippai N, Egri G, Nagy A, Ruby E, Sápi Z, **Máthé Cs,** Magyar P. (2007) Primér pulmonális paraganglioma, Med Thor, 60: (6) pp. 367-377.

5. Ostoros Gy, Tallósy I, Horváth Á, **Máthé Cs.** (1992) Tapasztalataink a nem kissejtes tüdőrák konzervatív kezelésével, Med Thor, 45:285-289.

13. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikája igazgatójának és egyben témavezetőmnek Dr. Losonczy György Professzor Úrnak, hogy már munkám kezdetétől fogva támogatott, végig munkám során szakmai és emberi segítséget nyújott.

Külön köszönettel tartozom Dr. Bohács Anikó kolleganőmnek, akinek a szakmai segítségét sokszor igénybe vettem a közlemények, előadások és az értekezés megírásában. Köszönettel tartozom Dr. Magyar Pál[+] és Dr. Vastag Endre Professzor Uraknak, akik a tudományos munka fontosságára hívták fel a figyelmemet és támogattak abban. Köszönöm Dr. Lukácsovits József és Dr. Komlósi Zsolt kollegáimnak a segítségét, akik a klinikai adatok feldolgozásában, ábrák megszerkesztésében, valamint Bíró Gusztávné és Szekeres Vincéné segítségét, akik a feldoldozásra kerülő klinikai adatok összegyűjtésében nagy segítségemre voltak.

Köszönettel tartozom az állatkísérletben segítő kollegáknak, különösen Dr. Sebestény Andor Professzor Úrnak aki segített belelátni az állatkísérletek rejtelmeibe és Dr. Albert Mihálynak, aki a szövettani metszetek elkészítésében, kiértékelésében és megértésében segítségemre volt.

Köszönettel tartozom Dr. Duffek Lászlónak, aki a Semmelweis Egyetem Radiológiai Klinikáján az izotópos GFR meghatározásokat végezte.

Külön köszönöm Pilisi Klaudiának a dolgozat végső formájának megszerkesztésében nyújtott segítségét.

Természetesen feleségem és lányaim, Orsolya és Anna tűrelme, bíztatása, támogatása és megértése nélkül célom nem érhettem volna el. Ezúton szeretném segítségüket és a számomra bíztosított sok időt megköszönni, amikor munkám miatt nélkülözniük kellett jelenlétem.