

Clinica de Radioterapie-Oncologie din Tîrgu-Mureş

**OBSERVAȚII CLINICE DUPĂ ADMINISTRAREA CIS-
PLATINUMULUI ÎN DIVERSE COMBINAȚII ÎN TERAPIA
ANTINEOPLAZICĂ**

C. Stoica, Clara Olosz, Petronela Bueşteanu, C. Stoica jr.,
D. Dobreanu

Chimioterapia ultimelor decenii s-a impus ca metodă terapeutică în oncologie (singulară) sau asociată tratamentului radiochirurgical, prin acțiunea sa sistemică cu efecte atât asupra *tumorii primare* cât și a diseminărilor peritumorale sau la distanță.

Eforturile din ultimele decenii au dus la dezvoltarea unei chimioterapii mai eficiente atât prin descoperirea de noi agenți chimici, cât și prin modificarea modului de administrare (polichimioterapie intermitentă).

Se pot administra astăzi citostatice în doze agresive în cicluri separate de intervale de 3—4 săptămâni, necesare refacerii organismului în special al măduvei hematofomatoare. Acestea s-au datorat sintetizării de noi citostatice (adriplastină, actinomycină, bleomicină) cât și asocierii mai bune în combinații de polichimioterapie.

Un progres evident a fost descoperirea și introducerea în terapia antitumorală a *Cis-platinumului*, agent chimic cu spectru larg cu mare eficiență. *Chimioterapia* are un impact masiv cu diversele aparate și sisteme ale organismului, lezând în primul rând sistemele celulare cu creștere rapidă (hematopoetic, digestiv, hormonal etc.) dar și organe parenchimatoase ca rinichi, ficat și sistemul nervos.

Tratamentul cu citostatice presupune doze mari, singurele eficiente dar care sînt aproape de dozele toxice. *Citostaticele clinic* utilizate în prezent nu au calitatea de a leza selectiv celulele tumorale, fără a leza celulele normale din organism.

Toate fenomenele care apar în organismul bolnavilor tratați cu citostatice ca rezultat al agresiunii acestor substanțe se constituie „boala citostatică“.

Cis-platinul se înscrie și el în rîndul citostaticelor care agresează diversele sisteme și organe. Este mielotoxic, provoacă reacții adverse, digestive, neuropatii periferice, dar mai ales are o acțiune toxică prin deteriorare structurală și funcțională a celulelor renale.

Medicamentul a fost experimentat clinic din 1971, dovedindu-se eficient în tratamentul tumorilor testiculare, ovariene, O.R.L., apoi indicația s-a extins în prezent beneficiind de acțiunea sa benefică aproape majoritatea localizărilor neoplazice cunoscute.

Cis-platinul este un compus de metal greu fiind unic prin mecanismul de acțiune și spectrul efectelor biologice.

Cis-diamino-diclor platina se descompune în mediu apoi prin ionizarea lentă a celor 2 atomi de clor; se formează concomitent un nou complex hidratat cu sarcină pozitivă. Acest nou complex este capabil să interacționeze cu porțiunile nucleofile de ARN și ADN sau proteinelor, formînd legături covalente bifuncționale analoage celor rezultînd din reacțiile de alchilare. Legăturile preferate se fac la poziția 7 a guaninei și poziția 1 a citozinei.

Absența aproape completă a rezistenței încrucișate cu compuși alchilanți, precum și relativa independență de ciclul celular (sensibil în G_1 și întîrziere de trecere în faza S), sugerează și existența altor mecanisme posibile. Atacul ADN-ului prin *cis-platin* are drept consecință unele schimbări în conformația ADN-ului, precum și inhibiția sintezei de ADN.

Cis-platinul produce prin cumulare efecte toxice mai ales nefrotice care sînt potențate de antibiotice (aminoglicozidele).

Material și metodă

În cursul anilor 1936—1939 (1 VIII) cis-platinul a fost folosit în Clinica de Oncologie-Radioterapie din Tirgu-Mureș, în chimioterapia celor mai variate localizări neoplazice la un număr de 45 bolnavi cu: tumori testiculare, ovariene, O.R.L., osoase, vezicale etc.

Nr.	Localizare neoplazică	Schema	Nr. bolnavi	Nr. ciclu/bolnav
1	Tu testiculare	VAB VI. Einhorn (VBL+BLEOM+CISPLAT)	6	3
2	Tu. ovariene	PAC	18	4
3	Tu. laringiene	FFO+CISPLAT	6	4
4	Limbă	FFO+CISPLAT	3	4
	Epifaringiene	FFO+CISPLAT	2	3
5	Osteosarcom	PAC	2	4
	Tu. vezicale	(CPA, CISPLAT.)	2	3
6	Tu. uterină recid.	PAC	1	2
7	Altele		2	

Doza a fost de 100 mg/m² cu unele excepții. Administrarea s-a făcut după o prealabilă hidratare de 4—6 ore realizată cu 1l. sol. de ser fiziologic și 1l. de glucoză 5%+30—50 g Manitol. După administrarea Cis-platinului 100 mg/m², se continuă hidratarea cu aceleași cantități de lichide. În câteva cazuri au recurs la administrarea în 5 zile cu doze de 20 mg m² cu hidratare mai redusă.

Înainte de administrare s-a determinat pe lângă celelalte constante, ureea și creatinina și s-au efectuat urografiile (până în 1988). Au fost excluși bolnavii cu nefropatii în antecedente (pielonefrită, insuficiență renală) ca și cei cu mielopatii și neuropatii periferice, medulopatii și tulburări auditive. De asemenea s-a dozat ionograma și au procedat la repetarea ureei și creatininei înaintea fiecărei serii. Intervalul dintre serii a fost de 3—4 săptămâni.

Rezultate

Tratamentul a fost în general bine tolerat. Efectele toxice ale Cis-platinului sînt de 3 categorii: digestive, renale, neurotoxice periferice (auditiv), cel mai nociv fiind nefrotoxicitatea. De asemeni mielosupresia și reacțiile alergice se pot adăuga efectelor nedorite.

Reacțiile digestive au fost prezente la toți bolnavii care au primit Cis-platinum, în diferite grade dar au cedat la tratamentul cu: metoclopramid, emetiral, torecan, plegomazin, droperidol.

Simptomul	Nr. bolnavi	Slabe	Moderate	Intense
Grețuri	45	—	45	—
Vărsături	45	5	36	4
Anorexie	35	30	5	—
Salivație	33	28	5	—

Tratamentul a fost preventiv (acuzelor digestive) și s-a făcut în unele cazuri înainte de administrarea Cis-platinului apoi în timpul perfuziei și 24 ore după terminarea periuziei. Nu am avut în nici un caz fenomene atât de intense încât să merite întreruperea tratamentului sau contraindicarea seriilor următoare. În situațiile în care administrarea s-a făcut în 5 zile cu doze de 20 mg/m² simptomele au fost de intensitate redusă. Tratament profilactic nu s-a administrat în aceste cazuri.

Combaterea nefrototoxicității a constituit o preocupare constantă. Controlul funcției renale a fost făcut la toți bolnavii (uree, creatinină) iar la 3 clearance. La 15 bolnavi s-a făcut și urografie în 1989, apoi din motive tehnice nu s-a făcut. Nu s-a administrat Cis-platinum la bolnavi cu uree peste 50 mg¹⁰⁰ și creatinină 2 mg¹⁰⁰. După o prealabilă hidratare s-a administrat Cis-platinumul apoi s-a continuat rehidratarea. Post-chimioterapie s-a măsurat diureza 48 ore și la o săptămână s-a controlat ureea și creatinina.

Nr. bolnavi	Diurează pe 24 ore		
	2500—3000	3000—4000	4000—5000
45	12	23	5
Nr. bolnavi	Creatinina (inceput de tratament)		
	pină la 1,5%	peste 1,5%	Obs.
45	43	2	
Nr. bolnavi	Creatinina (după tratament)		
	pină la 2 mg%	peste 2 mg%	Obs.
45	37	8	

Cifra creatininei a revenit în limite normale la 5—3 zile de la terminarea tratamentului.

Discuții

Acuzele care survin la pacienții care primesc Cis-platinum în principal (grețuri, vărsături) nu pot fi prevenite în totalitate cu agenții antiemetici cunoscuți pînă în prezent. Mecanismul fiziopatologic prin care apar greșurile și vărsăturile nu este bine cunoscut. Se pare că citostaticele produc voma direct sau indirect acționind asupra centrilor sensibili din organism ca: zonele chemoreceptoare din creierul mijlociu sau

alți centri neidentificați, cortexul cerebral sau tractul digestiv. Centrii profunzi din măduva spinării care coordonează actul vomismentului sînt și ei antrenați fiind sensibili la stimulii chimici. Aceste date au fost obținute pe animalul de experiență (1).

Cis-platinumul care are o penetrație redusă în creier poate produce voma prin excitarea centrilor periferici. Rolul centrilor corticali par să fie în anticiparea grețurilor și vărsăturilor după administrarea repetată a chimioterapiei.

Nefrotoxicitatea se manifestă după doze cumulative mari limită. Au fost însă citate cazuri cînd insuficiența renală acută a apărut la 28—30% din pacienți chiar după doza de 50 mg/m². A apărut în a doua săptămîină după perfuzie și s-a manifestat prin creșterea creatininei și a acidului uric, ca și scăderea clearancelui la creatinină. Toxicitatea renală severă apare după doze și cure prelungite (leziuni ale epiteliului tubular) mecanismul de producere fiind tubular. Severitatea sau chiar prevenirea fenomenelor renale se poate realiza printr-o hidratare masivă.

Sprange-Dawlewey (1989, cit. 12) a demonstrat experimental pe animal că *Cis-platinumul* duce la o recuperare a fosforilării oxidative mitocondriale renale (*Weiberg*, cit. 12), prin aceasta alterînd producerea energetică celulară. În plus s-a observat în medulară o deficiență de acumulare a substanțelor dizolvate, avînd ca rezultat o descreștere a capacității de concentrare (*Gordon*, 1981; cit. 12). De asemenea la ciini s-a pus în evidență o necroză tubulară acută. La om se pare că leziunile descrise pe animalul de experiență sînt asemănătoare. La bolnavii decedați cu insuficiență renală acută după *Cis-platinum*, s-au găsit următoarele leziuni: îngroșarea corticalei, congestie medulară, necroză cu coagularea focală a tuburilor contorți, celule epiteliale atipice cu nucleii sincitiali și degenerare hialină și granulară (*Gonales-Vitale*, 1977; cit. 12).

Ototoxicitatea poate să apară la 30% din pacienți (scăderea acuității la înaltă și joasă frecvență). *Mielosupresia* apare în 25—30% și se manifestă prin leucopenie, trombocitopenie și anemie. Nu am avut în lotul nostru depresii medulare severe. Dintre modificările electrolitice întîlnite notăm: hiponatremie, hipokalemie și alterarea secundară a funcției renale. Prevenirea lor se face prin perfuzii cu soluții electrolitice (Ringer). Hiperuricemia crește în caz de creșterea creatininei după cîteva zile și cedează spontan în 6—7 zile. Nu am întîlnit accidente neurotoxice, modificări ale gustului etc.

Jaffe (2) studiînd toxicitatea dozelor cumulative de *Cis-platinum* la copii cu osteosarcom a constatat că semnele toxicității renale au apărut de la doza de 450 mg/m² și s-au manifestat prin creșterea progresivă a clearancelui la creatinină și a excreției de metotrexat pentru ca la doza de 1050 mg/m² insuficiența renală să fie instalată.

Tratament: așa cum am notat mai sus mecanismul emezei citostatice nu este bine clarificat. Este demonstrat că antiemeticele cunoscute blochează unul sau doi dintre receptorii periferici (dopaminic, histaminic și adrenergic) neurotransmițători în creier.

Kessler (1986) (cit. 12) utilizează o combinație de 5 agenți medicamentoși: metoclopramidă (reglan) tiothy-perazină (torecan) difenhidra-

mină (antihistaminic de sinteză) dexametazonă și diazepam, obținind un control complet în 45% și 72% reducerea importantă a fenomenelor la pacienți care au primit acest tratament înainte de administrarea citostaticelelor.

Sridhar (1988) (15) au experimentat un cocktail cu: metoclopramidă până la 2 mg/Kgcorp; difenhidramină 50 mg, dexametazon 10 mg, droperidol 1 mg, administrat înaintea începerii perfuziei cu Cis-platin și după terminarea perfuziei (conform unei scheme personale) și au obținut profilaxia vomii în 79% din cazuri. Carr (1987) (6) utilizează cu rezultate bune procloperazina. Doze mari de metoclopramidă, lorazepam, dexametazon singure sau în diverse combinații au experimentat Kriss (1987) (6), On Grud (4), Griffin (1987) (3) cu rezultate bune.

Sleifer (1987) (14) consideră că scăderea fluxului plasmatic renal și a fracției filtrate cu modificarea filtrării glomerulare, produce tubularea funcției renale cu posibilitatea ca sistemul renino-angiotensină să aibă un rol inițial, scăderea fluxului plasmatic renal.

Sleifer (utilizează verapamilul și cimetidina pentru reducerea nefrotoxicității, iar Greenberg (1987) (8) a demonstrat că se pot crește dozele de 5 Flu+Cisplatin, dacă se administrează Verapamil doze de 900 mg/zi 7 zile înainte de administrarea citostaticelelor în 7 zile după terminarea perfuziilor.

Concluzii

1. Cis-platinul a intrat în tratamentul neoplasmelor celor mai diverse ca citostatic clasic.

2. Cis-platinul se poate administra în multiple combinații cu anti-metaboliți, antracicline, alkilanți și antimitotice.

3. Toleranța Cis-platinului este limitată de efectele negative asupra aparatului digestiv, urinar și sistemului nervos periferic.

4. Tratamentul efectelor asupra aparatului digestiv (greturi și vărsături) sînt multiple și cu rezultate eficiente în 70% din cazuri (metoclopramid, droperidol, difenhidramină, dexametazon).

5. Nefrotoxicitatea se manifestă prin apariția simptomelor insuficienței renale acute, primele semne (creșterea ureei și creatininei) apărînd după doza de 450 mg·m² (2) și cu instalarea întregului tablou clinic după 1050 mg/m².

6. Prevenirea nefrotoxicității se face prin hiperhidratare, diuretice (Manitol) ca și soluții electrolitice.

7. O acțiune de protecție asupra rinichiului par a avea verapamilul, cimetidina și ălopurinolul dar studiile și evaluările sînt în curs.

8. Utilizarea în practică a derivaților Cis-platinului mai bine tolerați (carboplatinul) sau sintetizarea altor produși rămîne o necesitate care sperăm să fie rezolvată în viitorul apropiat.

9. Administrarea Cis-platinului pe materialul nostru clinic arată că deși au apărut efectele notate mai sus ele au fost stăpînite de tratamentele clasice neînregistrîndu-se cazuri de întreruperea tratamentului sau insuficiențe renale grave, cele apărute au fost temporare.

Bibliografie

1. Davilă E., Carder B. L.: *Cancer* (1987), 6, 161;
2. Norman J., Kiefer R., Robertson R.: *Cancer* (1987), 59, 1557;
3. Griffin Th. W.: *Cancer* (1987), 60, 2150;
4. Onsrud M.: *Cancer* (1988), 61;
5. Kriss M. G., Gralla R. J., Clarck R. A.: *Cancer* (1987), 60, 2816;
6. Carr B. I., Blayney D. W., Goldberg D. A.: *Cancer* (1987), 60;
7. Walter Ph. W., Rosstch E., Bullard E. D.: *Cancer* (1987), 60, 217;
8. Greeberg B., Ahmann F.: *Cancer* (1987), 59, 1860;
9. Stroescu V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Ed. Med. București, 1986, 483;
10. Badiu Gh., Teodorescu-Exarcu I.: *Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos*, Ed. Med. București 1986, 689;
11. Chiricuță I.: *Cancerologie*. Ed. Med. București 1983, vol. II., 117, 181, 191, 238, 246;
12. Chiricuță I.: *Cancerul-chimioterapie actuală. Caiete oncologice*. Inst. Oncologic Cluj-Napoca, 1978, 80, 135;
13. De Vita V. T.: *Cancer-principals and praotice of oncology*. Lipincott, 1935, 309;
14. Sleifer Th.: *Cancer* (1987), 60, 2823;
15. Sridhar K., Dennyly E.: *Cancer* (1988), 61, 1508.