

Nerki są bardzo ważnym narządem wewnętrznym, odpowiedzialnym za wydzielanie substancji zarówno endogennych, jak i egzogennych. Wiele leków przeciwnowotworowych, w tym analogi platyny, działa nefrotoksycznie i może wywoływać ostrą lub przewlekłą niewydolność nerek. W poniższej pracy przedstawiono różnice w budowie, mechanizmie działania, właściwościach farmakokinetycznych i działaniach ubocznych, w tym nefrotoksyczności, powszechnie używanych w chemioterapii nowotworów pochodnych platyny, takich jak cisplatyna, karboplatyna oraz oksaliplatyna. Opisano oddziaływanie cisplatyny na homeostazę magnezową, która ma ważny wpływ na indukowanie zaburzeń funkcji nerek podczas chemioterapii. Diagnostyka upośledzenia wydolności nerek opiera się w praktyce na badaniu kreatyniny w surowicy krwi i klirensu kreatyniny, które jednak mają istotne ograniczenia. Dlatego coraz częściej wprowadza się nowe metody wykrywania wczesnych oznak nefrotoksyczności, takie jak oznaczenia stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny, enzymatycznych biomarkerów uszkodzenia proksymalnych cewek: N-acetyl-beta-D-glukozaminidazy (NAG), alanino-aminopeptydazy (AAP), glutamylotransferazy, aminopeptydazy leucynowej,  $\alpha$ -tranferazy glutationu S oraz cystatyny C. Dotychczas przeprowadzone badania nie wykazały występowania niekorzystnego działania na funkcję nerek podczas stosowania oksaliplatyny. Cisplatyna, podstawowy lek uszkadzający nerki jest głównym celem terapii nefroprotekcijnej, w której używa się: nawadniania chorych z diurezą wymuszoną, soli magnezu, amifostyny, BNP 7787.

Prezentowana praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego wpływu pochodnych platyny na funkcję nerek, współczesnych metod szybkiej diagnostyki uszkodzenia nerek oraz możliwości leczenia nefroprotekcijnego w trakcie chemioterapii analogami platyny.

Słowa kluczowe: chemioterapia, pochodne platyny, nefrotoksyczność, nefroprotekcja.

# Leczenie nefroprotekcyjne w trakcie chemioterapii analogami platyny u chorych nowotworowych

*Renal nephroprotection during chemotherapy with platinum compounds in cancer patients*

Lubomir Bodnar, Gabriel Wciśło, Cezary Szczylik, Magdalena Miedzińska-Maciejewska

Wojskowy Instytut Medyczny, Klinika Onkologii w Warszawie

## WPROWADZENIE

Do obecnie powszechnie stosowanych pochodnych platyny należą cisplatyna, karboplatyna oraz oksaliplatyna. Wspólną cechą tych związków nieorganicznych jest zawartość w centralnym położeniu w cząsteczce atomu metalu ciężkiego – platyny. Jako pierwsza została zsyntetyzowana w 1845 r. **cisplatyna**, czyli ponad 100 lat przed wykazaniem jej cytostatycznego działania przez Rosenberga i wsp. [1, 2], którzy stwierdzili zahamowanie podziałów komórkowych *Escherichia coli*, umieszczonych w roztworze jonów chloru i jonów amonowych, do których dołożono elektrody platynowe. Karboplatyna, wprowadzona do badań klinicznych w 1981 r., wykazuje podobny mechanizm działania, chociaż profil aktywności przeciwnowotworowej oraz toksyczności nie pokrywa się dokładnie z cisplatyną. W następnych latach poddano badaniom klinicznym wiele innych związków platyny, zarówno dwu- jak i czterowartościowej, w konformacji cis oraz trans, co pozwoliło wprowadzić do szerokiego lecznictwa kolejny lek – oksaliplatynę.

Wprowadzenie pochodnych platyny do arsenału środków przeciwnowotworowych znacznie rozsze-

rzyło możliwości terapeutyczne i skuteczność leczenia wielu nowotworów, zwłaszcza jąder, jajników, raka płuc, pęcherza moczowego, nowotworów głowy i szyi, chłoniaków nieziarnicznych [3–7]. Ponadto cisplatyna jest wykorzystywana w schematach skojarzonego leczenia wraz z radioterapią, gdzie działa jako radiouczulacz [8, 9].

Jednak stosowanie tych leków może powodować wystąpienie różnorodnych objawów ubocznych, przy czym szczególnym problemem terapeutycznym jest możliwość wystąpienia ciężkiego uszkodzenia nerek z ich następową niewydolnością. Dlatego szczególnie istotnym jest poszukiwanie nowych leków, które w sposób wybiórczy mają działanie protekcyjne w stosunku do zdrowych tkanek, a nie zmieniają siły działania przeciwnowotworowego pochodnych platyny.

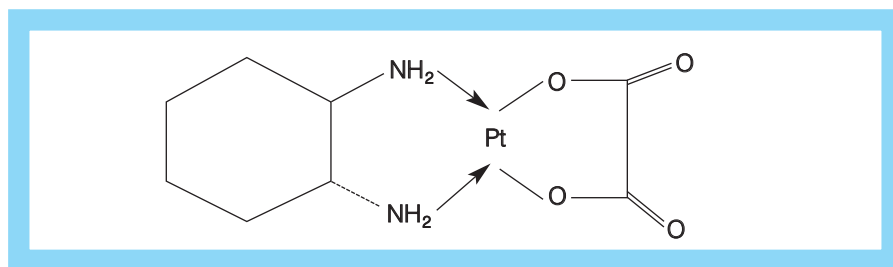
## BUDOWA ANALOGÓW PLATYNY I MECHANIZM DZIAŁANIA

### Cisplatyna

Cisplatyna (cis-dwuaminodwuchloroplatyna) jest obojętnym kompleksem, z położonym centralnie atomem platyny oraz dwóch atomów chloru

Kidneys are responsible for the excretion of some chemical substances including cytotoxic agents. Cisplatin and its analogs are considered to have a nephrotoxicity profile that renders acute or chronic renal insufficiency. The main purpose of our article is to show how cisplatin and its analogs are harmful to kidneys. We are focusing on magnesium homeostasis disturbances after cisplatin therapy. Nevertheless, we presented methods of renal protection through a magnesium supplementation made intravenously and its oral continuation. From the clinical point of view, renal functions are measured through creatinine clearance which is influenced by many unpredicted factors and, therefore, shows its clinical limitations. Hence there is a great need to establish very sensitive factors that would help to detect early nephrotoxicity. Some proteins are suspected to be helpful such as beta-2-microglobulin, N-acetyl-beta-D-gluconidase (NAG), alaninamino-peptidase (AAP), glutamyltransferase, leucine aminopeptidase, alpha-glutation-S-transferase, and cystatin C. As shown oxaliplatin is a new cisplatin analog that is not nephrotoxic. Despite progress in chemotherapy there is a limited number of nephroprotective chemicals as simple as magnesium, and more complex chemicals like: amifostine or BNP7787. We do hope that our article clarifies the knowledge of cisplatin analogs as one of the most popular drugs used in oncology with respect to kidneys. This theme is of clinical interest because renal toxicity may stop a proper therapy that gives unsuccessful results.

Key words: chemotherapy, platinum compounds, nephrotoxicity, renal protection.



**Ryc. 1. Budowa cisplatyny**  
**Figure 1. Molecular structure of cisplatin**

i dwóch grup aminowych w konfiguracji *cis* (rys. 1.). Większość danych sugeruje, że celem działania cytotoksycznego pochodnych platyny jest DNA. Farmakologiczne zachowanie cisplatyny jest determinowane wstępnym uwodnieniem, w którym grupy chlorkowe są opłaszczane cząsteczkami wody. Ta reakcja powoduje wzrost stężenia wody i obniżenie stężenia jonów chlorkowych w tkankach. Tak uwodnione kompleksy mogą reagować z różnymi makrocząsteczkami. Cisplatyna ma największe powinowactwo do atomu N-7 guaniny i adenozyne w DNA poprzez tworzenie adduktów [10].

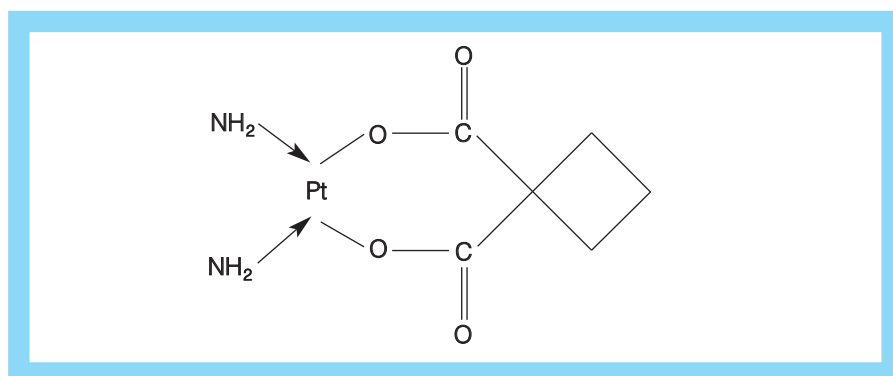
### Karboplatyna

Karboplatyna jest kompleksem zbudowanym z dwuwartościowej,

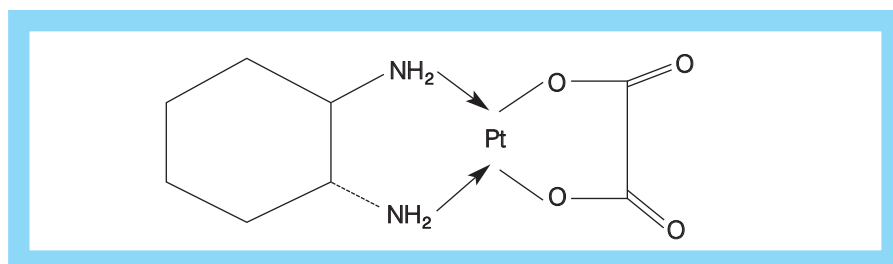
centralnie położonej platyny, połączonej z dwoma grupami aminowymi i dwoma organicznymi grupami karboksylowymi w pozycji *cis* (rys. 2.). Mechanizm działania karboplatyny jest podobny do cisplatyny. Hongo i wsp. używając plazmidowego DNA – pUC18 wykazali, że karboplatyna powoduje takie same addukty platyna-DNA jak cisplatyna [11–13].

### Oksaliplatyna

Oksaliplatyna [trans-L-dach (1R, 2R-diaminocyclohexane) oxaloplatinum, L-OHP] różni się od dwóch pozostałych budową chemiczną – jest kompleksem platyny, zawierającym w konfiguracji *trans* (1,2-diaminocyclohexan) (rys. 3.). Główny



**Ryc. 2. Budowa karboplatyny**  
**Figure 2. Molecular structure of carboplatin**



**Ryc. 3. Budowa oksaliplatyny**  
**Figure 3. Molecular structure of oxaliplatin**

**Tab. 1. Porównanie parametrów farmakokinetycznych pochodnych platyny**  
**Table 1. Comparative of pharmacokinetics of platinum compounds**

Parametry farmakokinetyczne	Cisplatyna [58]	Karboplatyna [59]	Oksaliplatyna [60, 61]
<b>reaktywność</b>	wysoka	niska	pośrednia
T 1/2 $\alpha$ (h)			
totalna platyna	0,22±0,15	0,37±0,17	7,30±4,9
ultrafiltrowana platyna	0,10±0,03	0,38±0,13	0,28±0,06
T1/2 $\beta$ (h)			
totalna platyna	0,72±0,4	1,93±0,23	239±54,4
ultrafiltrowana platyna	0,60±0,02	2,00±0,18	16,3±2,90
T 1/2 $\gamma$ (h)			
totalna platyna	130±24	139±38,4	NA
ultrafiltrowana platyna	NA <sup>a</sup>	NA	273±19,0
AUC/D (min x m <sup>2</sup> /litr)			
totalna platyna	299±28	83,0±32,0	125±28
ultrafiltrowana platyna	5,10±0,50	17,4±4,00	5,49±2,12
V <sub>d</sub> (objętość dystrybucji w litrach) <sup>b</sup>			
totalna platyna	52,0±13	176±58,0	93,4±16,8
ultrafiltrowana platyna	19,2±2,00	17,0±2,00	582±261
klirens leku (litr/h) <sup>b</sup>			
totalna platyna	0,35±0,33	1,38±0,36	0,96±0,17
ultrafiltrowana platyna	21,2±1,98	6,42±1,14	10,1±3,07
klirens nerkowy (ml/min) <sup>b</sup>			
ultrafiltrowana platyna	74,0±29,0	81,0±17,0	77,7±26,8
platyna w krwinkach czerwonych (proc. D) <sup>c</sup>	1,20±0,20	0,40±0,10	4–15
eliminacja nerkowa (Ae w ciągu 24 godz.; proc. D)	28,0±4,00	77,0±5,00	36,8±6,6
a – NA – nie analizowano, b – przeliczone na 1,73 m <sup>2</sup> c – dawka platyny w krwinkach czerwonych ponad stopień stężenia pomiędzy C <sub>min</sub> a C <sub>max</sub>			

mechanizm działania oksaliplatyny jest podobny do cisplatyny i wiąże się z tworzeniem adduktów z DNA, które są trwalsze i bardziej hydrofobowe niż addukty cis-diammine-Pt [14]. Możliwym rezultatem adduktów DACH-platyny jest silniejsze hamowanie syntezy DNA [15, 16].

## FARMAKOKINETYKA POCHODNYCH PLATYNY

Dla pełnego opisu farmakokinetyki związków platyny ważne jest rozróżnienie pomiędzy wolną platyną oraz związaną we krwi i w surowicy. Ultrafiltrowana platyna (zawierająca lek niezwiązany z białkami i biotransformowane produkty w surowicy) odpowiada za wszystkie cechy platyny, związane z efektem przeciwnowotworowym i toksycznym w krążeniu. Niezwiązana platyna

jest usuwana z krążenia poprzez nieodwracalne wiązanie ze składnikami osocza/krwi, przechodzenie do tkanek i wydalanie z moczem. Platyna nieodwracalnie związana z białkami osocza i erytrocytami jest uważana za nieaktywną farmakologicznie [17].

Porównanie farmakokinetyki oksaliplatyny, cisplatyny i karboplatyny przedstawia tab. 1. Farmakokinetyka związków platyny jest warunkowana przez 2 najważniejsze zjawiska, z których pierwsze związane jest ze stabilnością pozostających ligandów i w większości określa reaktywność i wewnątrzkomórkową cytotoksyczność kompleksów. Drugie określające charakter przenoszonych ligandów może wpływać na sposób tkankowej dystrybucji cząsteczek. Powyższe czynniki w skojarzeniu

określają unikalną reaktywność i odpowiednie rozmieszczenie podawanych pochodnych platyny.

Jednym z najważniejszych parametrów farmakokinetycznych jest wielkość dystrybucji. Dzielać całkowitą wchłoniętą dawkę leku przez jego stężenie we krwi uzyskuje się objętość dystrybucji. Objętość tę wyraża się w litrach na kg masy ciała, jako odsetek ogólnej objętości płynów ustrojowych, bądź jako odsetek masy ciała. Im większa jest wartość tego parametru, tym lepsze rozmieszczenie leku w płynach ustrojowych. Najbardziej uderzającą różnicą pomiędzy oksaliplatyną, w stosunku do cisplatyny i karboplatyny jest objętość dystrybucji ultrafiltrowanej platyny. Oksaliplatyna ma bardzo dużą objętość dystrybucji, wynoszącą 582 litry w porówna-

niu do 19,2 i 17,0 litrów dla cisplatyny i karboplatyny odpowiednio.

## **TOKSYCZNOŚCI POZANERKOWE POCHODNYCH PLATYNY**

### **Nudności i wymioty**

Nudności i wymioty zarówno wczesne (do 24 godz.), jak i późne (powyżej 24 godz.) są najczęstszym i najdotkliwiej odczuwalnym przez pacjentów efektem ubocznym chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W jednym z badań po podaniu cisplatyny w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> bez żadnej premedykacji przeciwwymiotnej wszyscy pacjenci mieli przeciętnie po 11 epizodów emetogennych [18]. Karboplatyna jest mniej emetogenna niż cisplatyna. W retrospektywnej analizie toksyczności klinicznych, występujących u 1 893 pacjentów leczonych jedynie karboplatyną jeszcze przed erą antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, wymioty występowały u 20 proc. pacjentów, 20 proc. nie odczuwało żadnych emetogennych objawów ubocznych, a u 15 proc. pacjentów pojawiały się tylko nudności [19]. Oksaliplatyna należy do leków silnie emetogennych. W badaniach I fazy, w których nie stosowano profilaktyki przeciwwymiotnej stwierdzano nudności i wymioty 3.–4. stopnia przy dawkach 130–200 mg/m<sup>2</sup> u 70–83 proc. pacjentów [20].

### **Neurotoksyczność**

Neuropatia pojawiająca się w trakcie leczenia jest jedną z głównych toksyczności, limitujących dawkę cisplatyny. Najczęściej pojawia się obwodowa neuropatia czuciowa, uszkodzenie słuchu, neuropatia układu autonomicznego, objaw Lhermitte'a (uczucie elektryczności przebiegające w dół pleców po czynnym lub biernym zgięciu karku), napady padaczkowe i encefalopatia. Powyższe objawy ograniczające dawkę zdarzają się w przybliżeniu u 85 proc. pacjentów z dawką skumulowaną powyżej 300 mg/m<sup>2</sup>. W 30–50

proc. przypadków neuropatia jest nieodwracalna [21]. Leczenie karboplatyną wiąże się ze znacznie mniejszym działaniem neurotoksycznym. Obwodowa neuropatia pojawia się u blisko 3 proc. pacjentów. Wśród chorych z wyindukowaną przez cisplatynę neuropatią, objawy nie pogarszają się po zastosowaniu w dalszym leczeniu karboplatyny. Ototosycyzność pojawia się w trakcie terapii karboplatyną u ok. 1 proc. pacjentów [19]. Oksaliplatyna powoduje obwodową czuciową neuropatię pod postacią przemijającego, ostrego zespołu pojawiającego się podczas lub wkrótce po pierwszych wlewach, oraz ograniczającej dawkę skumulowanej czuciowej neuropatii [22]. Ostra, przemijająca neuropatia pojawia się u ok. 85–95 proc. pacjentów pod postacią łagodnych dystalnych i/lub parestezji i dysestezji wokół ust. Przemijająca dysestezja gardłowo-krtaniowa zdarza się u ok. 10–20 proc. pacjentów, powodując uczucie obrzęku i trudności w oddychaniu. Ostra neuropatia jest obserwowana częściej przy dawce 130 mg/m<sup>2</sup> niż przy dawce 85 mg/m<sup>2</sup> [20]. Oksaliplatyna indukuje u ok. 10–18 proc. pacjentów skumulowaną neuropatię przy osiągnięciu dawki 780–850 mg/m<sup>2</sup>. Przejawia się głównie dysestezjami i parestezjami kończyn pomiędzy cyklami chemioterapii, ataksją czuciową, zaburzeniami koordynacji czuciowo-ruchowej [23].

### **Toksyczności hematologiczne**

Cisplatyna indukuje zwykle łagodne cytopenie. Uszkodzane mogą być wszystkie 3 linie krwiotwórcze. Występowanie ciężkich leukopenii i trombocytopenii wynosi w przybliżeniu od 5 do 6 proc. Najczęstszym objawem ograniczającym dawkę karboplatyny jest trombocytopenia, która w postaci ciężkiej (3.–4. stopień) zdarza się u ok. 25 proc. pacjentów. Nadir płytkowy może być opóźniony do 21 dni po leczeniu, co może uniemożliwić podawanie karboplatyny co 3 tyg. Ciężkie neutropenie zdarzają się

u 18 proc. leczonych pacjentów. Jednak powikłania infekcyjne oraz krwawienia zdarzają się raczej rzadko (<6 proc.) [24]. Oksaliplatyna powoduje dużo mniejszą mielosupresję niż cisplatyna i karboplatyna [25]. Toksyczności hematologiczne są głównie łagodne i umiarkowane (1.–2. stopnia) i nie wymagają redukcji dawki [20].

## **PATOFIZJOLOGICZNE ORAZ PATOMORFOLOGICZNE CECHY USZKODZENIA NEREK PRZEZ POCHODNE PLATYNY**

Czynnikiem ryzyka, które nasilają uszkodzenie nerek są uprzednie lub współistniejące choroby nerek oraz inne leki nefrotoksyczne.

Nefrotoksyczność cisplatyny jest zależna od stosowanej dawki [26]. W badaniu na modelu zwierzęcym u szczurów wykazano, że głównym miejscem uszkodzenia pojawiającym się 3 dni po podaniu leku są cewki bliższe. W największym stopniu zmiany morfologiczne są obecne w końcowej części cewek bliższych pod postacią ogniskowego uszkodzenia rąbka szczoteczkowego, obrzęku komórek, kondensacji jądrowej chromatyny oraz ogniskowej martwicy. Po 5 dniach dominują zmiany w końcowej części bliższego segmentu, pod postacią cewkowej martwicy, prowadzącej do zaniku cewek nefronów z wewnątrzcewkowym rozpadem. Częściowa regeneracja końcowej części jest obserwowana po 7 dniach jako poszerzenie światła cewek, które są wypełniane napęczniającymi komórkami nabłonka. U ludzi obserwowano podobne efekty przy cisplatynie podanej w dawce powyżej 50 mg/m<sup>2</sup> bez dostatecznego nawodnienia [27]. Jednak przeważające zmiany morfologiczne pojawiają się w dalszych i zbiorczych kanalikach nerkowych [28]. W ostrej niewydolności nerek po powtarzanych kursach cisplatyny jedyną opisywaną zmianą morfologiczną jest włóknienie śródmiąższowe [29]. Pomimo widocznych zmian morfologicznych w cewkach nerkowych sam patomechanizm uszko-

dzenia pozostaje nadal niejasny. Podatność na uszkodzenie przez cisplatynę wynika najprawdopodobniej z roli nerek jako pierwotnego organu wydalniczego dla platyny. Levi i wsp. [30] otrzymali zmniejszenie w tkance nerek u szczurów grup sulfhydrylowych w niewydolnych nerkach [29]. W badaniach *in vitro* nie wykazano kierunkowej interakcji z platyną grup sulfhydrylowych cysteiny w homogenacie nerek.

Uszkodzające nerki działanie karboplatyny jest mniejsze niż cisplatyny, co jest związane z hipotezą potwierdzoną w późniejszych badaniach, że zastąpienie w kompleksie cisplatyny dwóch ligandów chlorkowych przez cząsteczki cyklobutylo-dwukarbolowe zmniejszy nefrotoksyczność [31, 32]. Posiada też większą rozpuszczalność w wodzie i ulega powolniejszej hydrolizie do aktywnych kompleksów platyny.

W badaniu Brienza i wsp. przeprowadzonym na 682 pacjentach zaobserwowano, że oksaliplatyna poza nasiloną neurotoksycznością w 82 proc. przypadków w stopniu 2. lub wyższym, nie wywołuje nefrotoksyczności [20, 33].

## WPŁYW PODAWANIA POCHODNYCH PLATYNY NA HOMEOSTAZĘ MAGNEZOWĄ

Hipomagnezemia jest dobrze znanym efektem ubocznym, występującym u blisko 90 proc. pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę. Magnez jest obok potasu drugim najważniejszym kationem wewnątrzkomórkowym. Jest nieodzownym elementem syntezy i wykorzystania wiązań bogatoenergetycznych (ATP, GTP). Jedną z głównych funkcji tego metalu polega na tworzeniu związków chelatowych. Tworząc związki kompleksowe z fosfolipidami, magnez stanowi integralną część struktury błon komórkowych, wewnątrzkomórkowych, mitochondrialnych i siateczkowych, stabilizuje rybosomy, lizosomy i mitochondria. Magnez jest konieczny do fizycznej integralności podwójnej spirali DNA oraz chromosomów. Zaburzenia gospodarki magnezowej,

powstające w czasie leczenia cisplatiną wynikają najprawdopodobniej z nefrotoksyczności wskutek bezpośredniego uszkodzenia proksymalnych i dystalnych cewek nerkowych [34]. Reabsorpcja magnezu jest dobrze scharakteryzowana, natomiast wpływ cisplatyny na ten proces pozostaje nadal niejasny. Kliniczne znaczenie hipomagnezemii pojawiające się w trakcie leczenia pozostaje nieznane, gdyż możliwe objawy są często nie do odróżnienia od występujących symptomów choroby, czy też wynikających z chemioterapii [35]. Istnieją w piśmiennictwie doniesienia, że podawanie magnezu zmniejsza aktywność biomarkerów uszkodzenia proksymalnych cewek nerkowych [36].

## POSZUKIWANIE SZYBKICH I PROSTYCH TESTÓW DIAGNOSTYCZNYCH USZKODZENIA NEREK W TRAKCIE LECZENIA ANALOGAMI PLATYNY

Monitorowanie nefrotoksyczności odbywa się poprzez ocenę stężenia kreatyniny z surowicy krwi, klirensu kreatyniny oznaczanego ze wzoru Cockcrofta i Goulta lub z dobowej zbiórki moczu, małowagnotętnego białka  $\beta_2$ -mikroglobuliny, aminokwasów oraz enzymatycznych biomarkerów uszkodzenia proksymalnych cewek: N-acetyl-beta-D-glucosaminidazy (NAG), alanino-aminopeptydazy (AAP), glutamylotransferazy, aminopeptydazy leucynowej,  $\alpha$ -transferazy glutationu S [35, 37, 38].

Czułym markerem funkcji nerek zatwierdzonym przez FDA jest cystatyna C, określana z surowicy krwi [39]. Immunoenzymatyczne ilościowe oznaczanie cystatyny C w surowicy, małego białka o masie cząsteczkowej 13 359 kD, którego fizjologiczna rola polega na hamowaniu proteazy cysteiny, jest dobrym markerem GFR (filtracji kłębuszkowej). Głównie jest filtrowane przez kłębuszki nerkowe, następnie reabsorbowane i katabolizowane przez komórki nabłonka cewek bliższych. Mała masa cząsteczki cystatyny C

w połączeniu ze stabilnym wytwarzaniem powodują, że stężenie w surowicy jest zawsze determinowane przez filtrację kłębuszkową (GFR) [40–42]. Oznaczanie w moczu stężenia cystatyny C jest markerem używanym do monitorowania uszkodzenia cewek bliższych, które jest obserwowane w trakcie leczenia analogami platyny [43].

## LECZENIE CYTOPROTEKCYJNE ZAPOBIEGAJĄCE NEFROTOKSYCZNOŚCI POCHODNYCH PLATYNY

### Cisplatyna

Metody cytoprotekcyjnego leczenia zapobiegającemu nefrotoksyczności w trakcie podawania cisplatyny, to odpowiednie nawodnienie, diureza osmotyczna, suplementacja magnezu, stosowanie amifostyny oraz będący w trakcie badań klinicznych BNP 7787.

### Nawodnienie i diureza wymuszona

Prawidłowe nawadnianie zapobiega nefrotoksycznemu działaniu cisplatyny, zwłaszcza przy dawkach powyżej 100 mg/m<sup>2</sup>. Częstość występowania zaburzeń funkcji nerek spada z 40 do 5 proc. [44]. Nawadnianie powinno być wykonane przed, podczas i do 24 godz. po podaniu cisplatyny. Celem nawodnienia jest utrzymanie diurezy na poziomie 100–150 ml/min. W stosowanych protokołach podaż dożylna płynów powinna zawierać 1–4 l izotonicznego roztworu soli fizjologicznej/24 godz., zabezpieczającej wewnątrz- i zewnątrzkomórkową objętość płynów i prawidłową GFR. Dobowa objętość moczu powinna wynosić minimum 3000 ml [45].

Ponadto stosuje się 20-proc. mannitol, 50 ml bezpośrednio przed oraz 200 ml w ciągu kolejnych 4 godz. po podaniu cisplatyny [44]. Furosemid wspomaga zapewnienie diurezy godzinowej na właściwym poziomie. Zmniejszenie okresu stężenia leku z cewkami nerkowymi może zmniejszyć uszkodzenie cewek nerkowych [46].

## Suplementacja magnezu

Z przeprowadzonych randomizowanych badań dotyczących wpływu suplementacji magnezu na zmniejszenie uszkodzenia nerek podczas terapii cisplatyną wynika, że podawanie magnezu zmniejsza aktywność biomarkerów uszkodzenia proksymalnych cewek nerkowych [47]. Magnez, który uczestniczy w mechanizmie aktywnego transportu cisplatyny w nerkach, w przypadku obniżenia jego stężenia może powodować kumulację CDDP w cewkach nerkowych i martwicę komórek nąbłonka [48]. Podawanie preparatów magnezu w trakcie terapii cisplatyną można przyjąć jako rutynowe. Proponowane dawki soli magnezowych podawane w nawodnieniu wynoszą wg różnych autorów od 8 do 12 mmol, oraz część autorów proponuje rutynowe suplementowanie doustne w ilości od 21,45 do 30 mmol/dobę w sposób ciągły lub przejściowy w przypadkach hipomagnezemu w okresach pomiędzy kursami chemioterapii [36, 49, 50].

## Amifostyna

Mechanizm działania proleku S-2-(3-aminopropylamino) ethyl kwasu fosforosiarkowego (amifostyny) polega na wybiórczej ochronie zdrowych tkanek. Po defosforylacji do aktywnych metabolitów wolnych pochodnych tiolowych przeciwdziałają skutkom działania leków alkilujących. W tkankach zdrowych stężenie substancji tiolowych jest kilkadziesiąt razy większe niż w tkankach nowotworowych, co jest związane z istotną różnicą aktywności zasadowej fosfatazy, różnicy pH oraz zwiększonej konwersji proleku do aktywnych form w prawidłowych tkankach [51, 52]. Mechanizm działania polega na przełamaniu adduktów cisplatyny z DNA, usuwaniu wolnych rodników, redukcji apoptozy i aktywacji genu p53. Zalecana dawka amifostyny wynosi 910 mg/m<sup>2</sup> przed każdym kursem cisplatyny.

## Inne

BNP 7787 (disodium 2,2-dithio-bis-ethane-sulfonate) jest nowym le-

kiem w trakcie badań klinicznych, który jest wodnym roztworem disulfonowym, ulegającym przemianie wewnątrzkomórkowej do cząsteczek 2-merkapto ethano sulfonianu, zawierającego wolne reszty tiolowe. W komórkach nąbłonka rąbka szczoteczkowego cewek nerkowych znajduje się szczególnie wysokie stężenie enzymów uczestniczących w tej przemianie: reduktazy glutationu i transferazy tiolowej, które są potencjalnymi czynnikami warunkującym nefroprotekcję [53]. Reszty tiolowe cząsteczek 2-merkapto ethano sulfonianu odgrywają główną rolę w inaktywacji cząsteczek monochloro- monowodno- i monochloro-monohydroxy platyny odpowiedzialnych za nefrotoksyczne działanie cisplatyny [54].

## Karboplatyna

Nefrotoksyczność karboplatyny jest mniejsza od cisplatyny. Podawanie karboplatyny stosuje się wg wzoru Calverta i jest uzależnione od klirensu kreatyniny (GFR) oraz pola pod krzywą stężeń leku (AUC) [55, 56]. Wzór opisujący kalkulacyjną dawkę leku odnosi się do AUC i przedstawia się następująco: dawka karboplatyny (mg) = właściwe AUC (mg x min/mL) x [GFR (mL/min) +25]

## Oksaliplatyna

W związku z niestwierdzeniem po podaniu oksaliplatyny zaburzeń funkcji nerek nie stosuje się rutynowo leczenia nefroprotecyjnego w trakcie chemioterapii opartej na tym leku.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Pochodne platyny należą do najbardziej aktywnych leków przeciwnowotworowych, wykorzystywanymi w leczeniu wielu nowotworów. W dużej grupie chorób są lekami wykorzystywanymi w pierwszej linii chemioterapii. Występujące w trakcie chemioterapii opartej na cisplatynie upośledzenie funkcji nerek często komplikuje dalsze postępowanie terapeutyczne. Uniemożliwia dalsze stosowanie leku, często najbardziej aktywnego w danym nowotworze. Nierzadko uniemożliwia

całkowicie dalsze przyczynowe leczenie chemiczne.

Właściwe i szybkie rozpoznanie pogarszającej się funkcji nerek w trakcie chemioterapii opartej na pochodnych platyny powoduje ciągle poszukiwania czułych i specyficznych markerów nefrotoksyczności. Duże nadzieje budzi ocena cystatyny C w surowicy, jak i w moczu, jako szybkiego, dokładnego i łatwo dostępnego do pobrania markera upośledzenia wydolności nerek, uszkodzenia proksymalnych cewek nerkowych oraz w celu monitorowania leczenia nefroprotecyjnego.

Prawidłowe nawodnienie, diuretyki, preparaty magnezu są powszechnie stosowane podczas terapii analogami platyny, ale brak jest jednoznacznych standardów postępowania, opartych na wielośrodkowych badaniach, na jednorodnych grupach pacjentów, oceniających faktyczną skuteczność takiej nefroprotekcji.

Poszukiwanie nowych leków, które w sposób wybiórczy mają działanie protekcyjne w stosunku do zdrowych tkanek, a nie wpływają na siłę działania przeciwnowotworowego pochodnych platyny pozwoli utrzymać reżim schematów chemioterapii. Rola amifostyny, czy też BNP 7787 oraz innych leków, będących w fazie badań klinicznych wymaga dalszych badań dla oceny faktycznej nefroprotekcji przy stosowaniu pochodnych platyny.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. *Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode*. Nature 1965; 205: 698-9.
2. Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. *The inhibition of growth cell division in escherichia coli by different ionic species of platinum (IV) complexes*. J Biol Chem 1967; 242: 1347-52.
3. Arlene A. Forastiere, *Overview of Platinum Chemotherapy in Head and Neck Cancer*. Semin Oncol 1994; 21(5 Suppl 12): 20-8.
4. Bosl G. J, Bajorin DF. *Etoposide Plus Carboplatin or Cisplatin in Good-Risk Patients With Germ Cell Tumors*:

- A Randomized Comparison*. Semin Oncol 1994; 21(5 Suppl 12): 61-4.
5. Stuart G, Bertelsen K, Magioni C, et al. *Updates analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line treatment for advanced ovarian cancer: Mature results of the EORTC – GCGG. NO-COVA. NCIC CTG and Scottish Intergroup Trial [abstract]*. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 361A.
  6. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. *Gemcytabine and cisplatin versus MVAC in Advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized multinational multicenter, phase III study*. J Clin Oncol 2000; 17: 3067.
  7. Johnson DH. *Evolution of capsulation-based chemotherapy in non-small lung cancer*. Chest 2000; 117: 133.
  8. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials*. Br Med J, 1995; 311: 899.
  9. Keys HM, BundyBN, Watkins EB, et al. *Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma*. N Engl J Med 1999; 340: 1154.
  10. Pint AL, Lippard SJ. *Binding of the antitumor drug cis-diaminedichloroplatinum (II) (cisplatin) to DNA*. Biochim Biophys Acta 1985; 780: 167-80.
  11. Hongo A, Seki S, Aktiyama K, et al. *A comparison of in vitro platinum – DNA adduct formation between carboplatin and cisplatin*. Int J Biochem 1994; 26: 1009-16.
  12. Jonson NP, Hoeschele JD, Rahn RO. *Kinetic analysis of the in vitro binding of radioactive cis and trans-dichloro-diammineplatinum (II) to DNA*. Chem Biol Interact 1980; 30: 151-69.
  13. Butour JL, Mazard AM, Macquet JP. *Kinetics of the reaction of cis-platinum compounds with DNA in vitro*. Biochem Biophys Res Commun 1985; 133: 347-53.
  14. Jonson NP, Hoeschele JD, Rahn RO. *Kinetic Analysis of the in vitro binding of radioactive cis- and trans-dichloro-diammineplatinum (II) to DNA*. Chem Biol Interact 1980; 30: 151-69.
  15. Woynarowski JM, Chapman WG, Napier C, Raymond E. *Oxaliplatin effects on naked and intracellular DNA*. Proc Am Assoc Cancer Res 1997; 38: 311.
  16. Mamenta EL, Poma EE, Kaufmann WK, et al. *Enhanced replicate bypass of platinum – DNA adducts in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines*. Cancer Res 1994; 54: 3500-5.
  17. Calvert H, Judson I, Van der Vijgh WJF. *Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity*. In: P Workman and MA Graham (eds). *Cancer Surveys, Vol. 17: Pharmacokinetics and Cancer Chemotherapy*, pp 189-217. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993.
  18. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al. *Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochloroperazine in patients with chemotherapy – induced nausea and vomiting*. N Engl J Med 1981; 305: 905-9.
  19. Canetta R, Goodlow J, Smaldone L, et al.: *Pharmacologic characteristic of carboplatin: Clinical experience*. In: Bunn PA, Canetta R, Ozols RF, et al. (eds): *Carboplatin (JM-8): Current Perspectives and Future Directions*. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1990, pp 19-38.
  20. Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. *Phase- I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer*. Cancer Chemother Pharmacol 1990; 25: 299-303.
  21. Cersosimo RJ. *Cisplatin neurotoxicity*. Cancer Treat Rev 1989; 16: 195-211.
  22. de Gramont A, Figier A, Seymour M, et al. *Leukovorin and Fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol 2000; 18: 136-47.
  23. Andre T, Bensmaine M, Louvet C, et al. *Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leukovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leukovorin and fluorouracil regimen*. J Clin Oncol 1999; 17: 3560-8.
  24. Go RS, Adjei AA. *Review of the Comparative Pharmacology and Clinical Activity of Cisplatin and Carboplatin*. Journal of Clinical Oncology 1999, Vol 17, No 1, pp 409-422.
  25. Misset J. *Oxaliplatin in practice*. Br J Cancer 1998; 77 (Suppl 4): 4-7.
  26. Lehane D, Winston A, Gray R, Daska II Y. *The effect of diuretic pre-treatment on clinical morphological and ultrastructural cis-platinum-induced nephrotoxicity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 1393-9.
  27. Higby PJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland JF. *Reduction of cis-Diammineamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study*. Cancer Chemother Rep 1975; 59: 647-52.
  28. Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitzkovic E, Sternberg SS. *The renal pathology in Clinical Trials of Cis-Platinum (II) Diamminechloride*. Cancer 1977; 39: 1362-71.
  29. Ginee DG, van ZEE B, Houghton DC. *Clinically silent progressive renal tubulointerstitial disease during cisplatin chemotherapy*. Cancer 1993; 71: 4050-4.
  30. Levi J, Jacobs C, Kalman SM, Mc Tigue M, Weiner MW. *Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: I. Effect of sulfhydryl groups in rat kidneys*. J Pharmacol Exp Ther 1980; 213: 545-50.
  31. Harrap K. *Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative*. Cancer Trial Rev 1985; 12 Suppl A: 21-33.
  32. Harrap K. *Initiatives with platinum-quinazoline- based antitumor molecules. Fourteenth Bruce F. Cain memorial award lecture*. Cancer Res 1995; 55: 2761-8.
  33. Brienza S, Vignoud J, Itzhaki M, Krikorian A. *Oxaliplatin (L-OHP): global safety in 682 patients*. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14: 209.
  34. Lajer H, Daugaard G. *Cisplatin and hypomagnesemia*. Cancer Treat Rev 1999; 25: 47-58.
  35. Burdman EA, Andoh TF, Lindsley J, Russell J, et al. *Urinary enzymes as biomarkers of renal injury in experimental nephrotoxicity of immunosuppressive drugs*. Ren Fail 1994; 16: 161-8.
  36. Willox JC, McAllister EJ, Sangster G, Kaye SB. *Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cis-platin: A randomized trial*. Br J Cancer 1986; 54: 19-23.
  37. Jones BR, Gralla RA, Mladek J. *Comparison of methods of evaluated nephrotoxicity of platinum*. Clin Pharmacol Ther 1980, 27; 557.
  38. Sundberg AGM, et al. *Glutathione transerases in the urine: Sensitive methods for detection of kidney damage induced by nephrotoxic agents in humans*. Environmental Health Perspectives 1995; 102 (Suppl 3): 293-6.
  39. Sainato D. *Cystatin C: Emerging Marker of Choice for Renal Function. New Assay of renal function cleared by FDA*. LabMedica International 2002, 1-2, vol 19, No 1.
  40. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, et al. *Serum Cystatin C, Determined by a Rapid, Automated Particle-Enhanced*

- Turbidimetric Method, Is a Better Marker than Serum Creatinine for Glomerular Filtration Rate.* Clin Chem 1994; 40/10, 1921-6.
41. Nilsson-Ehle P, Grubb A. *New markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and cystatin C serum concentration.* Kidney International 1994; Vol. 46, Suppl. 47, S-17-S19.
42. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. *Serum Cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine.* Kidney International 1995; Vol 47, pp. 312-318.
43. Thielemans N, Lauwerys R, Bernard A. *Competition between albumin and low-molecular-weight proteins for renal tubular uptake in experimental nephropathies.* Nephron 1994; 66 (4), 453-8.
44. Al Sarraf M, Fletcher W, Oshi N, Pugh R, Hewlett JS, Balducci L, Mc Cracker J, Padilla F. *Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma.* A southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep, 1982; 66: 31.
45. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. *High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis.* Cancer 1977; 39: 1372.
46. Daugaard G. *Cisplatin nephrotoxicity: experimental and clinical studies.* Dan Med Bull 1990; 37: 1-12.
47. Netten PM, de Mulder PHM, Theeuwes AG, Willems JI, Kohler BEM, Wagener DJT. *Intravenous magnesium supplementation during cisplatin-dichloroplatinum administration prevents hypomagnesemia.* Ann Oncol 1990; 1: 369-72.
48. Somrego A, Guglielmi A, Aschele C, Rosso R. *Current strategies to reduce cisplatin toxicity.* J Chemother, 1990; 2: 3.
49. Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, Vega JML, Sastre J, Almmenarez J. *Intravenous and Oral Magnesium supplementations in the Prophylaxis of Cisplatin-induced Hypomagnesemia.* Am J Clin Oncol (CCT) 1992; 15 (4): 348-51.
50. Evans TRJ, Harper CL, Beveridge IG, Wastnage R and Mansi JL. *A Randomized Study to Determine Whether Routine Intravenous Magnesium supplementation are Necessary in Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy with Continuous Infusion 5-Fluorouracil.* Eur J Cancer 1995; 31A: 174-8.
51. Smoluk GD, Fahey RC, Calabro-Jones PM, et al. *Radioprotection of cells in culture by WR-2721 and derivatives: Form of the drug responsible for protection.* Cancer Res 1988; 48: 3641-7.
52. Calabro-Jones PM, Auilera JA, Ward JF, et al. *Uptake of WR-2721 derivatives by cells in culture: Identification of the transported form of the drug.* Cancer 1988; 48: 3634-40.
53. Omstad K, et al. *Pharmaceutics and Metabolism of sodium 2-Mercapto Ethane-Sulfonate in the Rat.* Cancer Research 1983; 43: 333-8.
54. Brock, et al. *Pharmacokinetics and Mechanism of Action of Detoxifying Low-Molecular-Weight Thiols.* J Cancer Res Clin Oncol 1984, 108: 87-97.
55. Calvert A, Newell D, Gumbrell L, et al. *Carboplatin dosage: prospective evaluation of simple formula based on renal function.* J Clin Oncol 1989; 7: 1748-56.
56. Egorin M, Echo DV, Olman E, et al. *Prospective validation of pharmacologically based dosing scheme for the cis-diamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutane-dicarboxylatoplatinum.* Cancer Res 1985; 45: 6502-6.
57. Vermorken JB, Van der Vijgh WJF, Klein I, Hart AA, Gall HE, Pinedo HM. *Pharmacokinetics of free and total platinum species after short-term infusion of cisplatin.* Cancer Treat Rep 1984; 68: 505-13.
58. Elferink F, Van der Vijgh WJF, Klein I, Vermorken JB, Gall HE, Pinedo HM. *Pharmacokinetics of diammine (1,1-cyclobutane dicarboxylato) platinum (II) (carboplatin) after intravenous administration.* Cancer Treat Rep 1987; 71: 1231-7.
59. Graham MA, Brienza S, Misset J-L, Cupissol E, Gamelin E, Allain P. *Pharmacokinetics of oxaliplatin given in repeated doses of 130 mg/m<sup>2</sup> by 2 h infusion every three weeks to cancer patients.* 1998; Sanofi Research Report No. VAR3149, Graham MA, Gamelin E., Misset J-L, Brienza S, Allain P, Boisdron-Celle, Krikorian A, Greenslade D, Bayssas M. *Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin.* Proc Am Assoc Cancer Res, 1998; 39: 159.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

lek. med. **Lubomir Bodnar**  
 Klinika Onkologii  
 Wojskowy Instytut Medyczny  
 ul. Szaserów 128  
 00-909 Warszawa