

IFOSFAMID V TERAPII DĚTSKÝCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

IFOSFAMID IN THE CHILDREN ANTICANCER CHEMOTHERAPY

VÁLKOVÁ J.¹, KAVAN P.²

¹KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL A 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UK V PRAZE

²DEPARTMENT OF PEDIATRIC ONCOLOGY, THE MONTREAL CHILDREN'S HOSPITAL

Souhrn: Éra chemoterapie dětských nádorů začíná v padesátých letech. Od té doby byly u většiny používaných cytostatik preklinické i klinické studiem poměrně rychle stanoveny vhodné indikace, účinné kombinace i standardní dávkování. Jedním z léků, který se tomuto schématu vymyká je oxazofosforinová alkylační látka ifosfamid. Jeho výhodou ve srovnání s cyklofosfamidem je nižší myelosupresivní účinek, nevýhodou větší uroteliální toxicita, kterou lze minimalizovat podáním protektivní látky 2-merkaptethan sulfonátu. I když řada klinických studií u dospělých prokázala široké spektrum jeho protinádorového účinku a ifosfamid je i u dětí používán od osmdesátých let, zůstával jeho význam po dlouhé období v pediatricko onkologických indikacích nejasný. V období posledních let, kdy zejména u sarkomů kostí byl nepochybně prokázán vztah mezi dávkou ifosfamidu a jeho protinádorovým účinkem, zaznamenal lék renesanci pozornosti ze strany farmakologů i kliniků. Ve svém sdělení informujeme o současném pohledu na dávkovou intenzitu ifosfamidu u různých typů nádorových onemocnění, účinných kombinací i srovnání podání ifosfamidu a cyklofosfamidu.

Klíčová slova: ifosfamid, dětská onkologie, dávka, indikace

Summary: The beginning of chemotherapy for children tumors has been started in 1950. Since that time preclinical and clinical studies established the best indications, useful combinations and standard doses for many cytostatics. Some of these drugs including oxazaphosphorin alkylating drug ifosfamid are still under research. The major advantage of ifosfamide compared to cyclophosphamide is lower myelosuppressive effect. Higher urotoxicity, which can be reduced by 2-mercaptoethan sulfonate application, is a disadvantage. Clinical studies reveal a broad spectrum of indications in adults. However the ifosfamide in children has been used since eighties, a real efficacy remain. Recently when the relation between ifosfamide dose and its anticancer effect in children bone sarcomas has been improved, ifosfamide become investigated by pharmacologists and doctors. A recent view on the ifosfamide administration, dose intensity in different types of pediatric tumors and pharmacoeconomic comparison between ifosfamide and cyclophosphamide has been described.

Key words: ifosfamide, children oncology, dose intensity, indications

Úvod:

Za období posledních třiceti let se podařilo na poli dětské onkologie obrátit poměr mezi vyléčenými a zemřelými dětmi. Podle oficiálních údajů Mezinárodní organizace dětské onkologie (SIOP), severoamerických SEER, britských UKCCSG (britská skupina dětské onkologie) i německých GPO (německá skupina dětské onkologie) je v současnosti možné vyléčit více než 70 % nádorem nemocných dětí. Tento výsledek ovšem není univerzálně platný a kolísá v rozmezí 20-95 % v závislosti na typu a iniciálním rozsahu onemocnění (Miller R.W., 1995)²³. Zásadní zlom a pokrok v léčebné strategii znamenal zařazení systémové léčby - standardizované, kombinované chemoterapie. Většina druhů dětských nádorů, zejména lymfomy a leukémie, odpovídají s vysokou citlivostí na podanou cytostatickou léčbu - chemoterapii (Jurgens H, 1997)¹¹. V průběhu let se vyprofilovala skupina onemocnění iniciálně chemosenzitivních, ale s nepříznivou celkovou prognózou. Tito nemocní se logicky stali kandidáty intenzifikovaných či vysokodávkovaných chemoradioterapeutických režimů. Léky používané ve vysoce intenzivních režimech musí splnit některé základní požadavky. Podané látky i jejich metabolity musí mít:

- experimentálně prokázaný vztah mezi eskalací dávky a zvyšujícím se protinádorovým účinkem
- možnost vzájemné kombinace v jejich téměř maximálně tolerovatelných jednotlivých dávkách
- malou zkříženou rezistenci
- v případě podpůrného podání kmenových krvetvorných buněk i relativně nízkou nehematologickou toxicitu
- krátký poločas s rychlou eliminací z organismu

V praxi se prokázalo, že látky s alkylačním mechanismem účinku jako cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan, busulfan a plati-

nové přípravky (zejména karboplatina) jsou ideálním řešením a většina používaných režimů je standardně zařazuje (Balis FM, 1997)². Navíc se ověřilo, že i částečně rezistentní buňky lze přeci jen eskalací dávky ovlivnit (Frei E, 1995)⁸. Zjistilo se, že někdy i malé další zvýšení dávky podaného léku může významně zesílit terapeutický efekt. Na zvětšování modelu bylo u cyklofosfamidu prokázáno, že dvojnásobné zvýšení dávky může usmrtit desetinasobně větší počet nádorových buněk (Frei E, 1980; Hryniuk WM, 1984)⁹. Meta-analýza provedená u 1592 dětí se solidními nádory prokázala u neuroblastomu, Ewingova sarkomu, ALL a osteosarkomu, že dávková intenzita některých podaných léků významně koreluje s jejich prognózou (Balis FM, 1997)². Úspěch této strategie je zřetelný např. u dětských pacientů s non Hodgkinským lymfomem (NHL), kde na Reiterem v r. 1995 publikovaných výsledcích německé skupiny BFM je patrné mimořádné zlepšení celkových výsledků. Z původních přibližně 60 % vyléčených v letech sedmdesátých na 65 % v BFM studii 81 (změněný protokol pro B buněčné neoplázie), 70 % v BFM 83 (intenzifikace a diverzifikace protokolů), 80 % v BFM 86 (začlenění vysokodávkovaného metotrexátu a ifosfamidu, redukce preventivní radioterapie CNS), až na přibližně 85 % v BFM 90. Z pacientů s chemosenzitivním relapsem bylo od druhé poloviny 90 let možné některé vyléčit vysoce intenzivním chemoterapeutickým režimem druhé volby. Část pacientů byla indikována k megaterapii s transplantací alogenních nebo autologních hematopoetických kmenových buněk. Naděje na úspěch léčby relapsu se pohybovala v rozmezí 30 - 40 procent. Tento úspěšný model platí z větší části i pro Ewingův sarkom (nádor vysoce chemosenzitivní k alkylačním látkám), rhabdomyosarkom, Wilmsův nádor a germinální nádory.

Nových léků použitelných v klinické pediatriko onkologické praxi se v období posledních dvaceti let objevilo jen několik. Jedním ze starších cytostatik zažívající určitou renesanci je ifosfamid (IFO). Jde o lék známý prakticky třicet let, u kterého po dlouhé době byla zpochybňována výhodnost jeho podání ve srovnání s cyklofosfamidem (CYC), preparátem podstatně levnějším a s výjimkou hematologické toxicity i méně toxickým. Nicméně data dostupná z klinických studií prováděných u dospělých pacientů vedla dětské onkology k postupně širšímu použití léku u rozšiřujícího se spektra dětských malignit s postupnou eskalací podávané dávky (28). Například kombinace ifosfamid, cisplatiny, VP-16 u dospělých pacientů s recidivujícími germinálními nádory zvýšila počet dosažených kompletních remisí na 42 procent. Z těchto údajů vycházela studie zařazující ifosfamid, karboplatinu a VP 16 do léčby recidivujících pediatrických solidních nádorů, která je doposud v řadě případů používána jako terapie první volby (20). U dospělých je ifosfamid široce používán v terapii malobuněčného karcinomu plic, dále v terapii karcinomu prsu, nádorů ovaria, karcinomu čípku a nádorů ORL oblasti (29). I v dnešní době se řada studií snaží zlepšit prognózu např. vysoce pokročilých nádorů endometria zařazením ifosfamidů do léčebného protokolu, předběžně s dobrým efektem (25). O spektru pediatrických nádorů vnímavých k léčbě ifosfamidem podáváme dále souhrnnou informaci.

Farmakologická charakteristika ifosfamidů

Ifosfamid ($C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$) je oxazafosforinové alkylační cytostatikum. Oxazafosforiny jsou látky, které byly připraveny jako netoxické transportní formy alkylderivátů. Mateřskou látkou této skupiny je cyklofosfamid (12). Ifosfamid je jeho analog lišící se odlišnou pozicí jedné chlórthylové skupiny. Je metabolizován v játrech, kde se pomocí specifického P450 isoenzymu indukuje mikrozomální aktivací na 4-hydroxyoxazafosforin, který je intracelulárně přeměněn na ifosforamid mustard, jenž se kovalentně váže na DNA a způsobí smrt buňky. Expozice 4-hydroxyoxazafosforinu vede k významné depresi koncentrace glutathionu v buňce, což může potencovat protinádorový účinek dalších cytostatik jako cisplatiny, antracyklinů a jiných (34). Další reaktivní metabolit akrolein se váže na urotel a je podobně jako u cyklofosfamidů odpovědný za vznik hemoragické cystitidy. Druhou metabolickou cestou vznikají cytostaticky inaktivní metabolity 2-dechlorethyl-ifosfamid a 3-dechlorethyl-ifosfamid, které jsou následně přeměny na chloracetaldehyd (CCA). Tento metabolit pravděpodobně způsobuje neurotoxicitu a nefrotoxicitu. Metabolismus IFO je závislý na dávce. Poločas rozpadu se udává v rozmezí 7-16 hodin pro dávku 1.6-2.4 g/m² až 3.8-5 g/m². Je výhodnější aplikovat IFO v bolusech než v kontinuální infúzi při které vzniká více dechlorethylovaných metabolitů (3). Z hematologické toxicity je leukopénie častější než trombocytopenie. Nadir leukocytů po 3-5 denních režimech nastává kolem 10 dne a je závislý na dávce.

Ačkoliv je ifosfamid strukturálně příbuzný s cyklofosfamidem nacházíme mezi těmito dvěma cytostatiky rozdíly ve farmakokinetice, metabolismu, toxicitě a účinnosti na jednotlivé typy nádorů. Ifosfamid je více lipofilní než cyklofosfamid a proto lépe proniká přes mozkomíšni bariéru (13). Ifosfamid má jen částečně zkříženou rezistenci s CYC, proto jej lze použít i tam kde nádor neodpovídal na léčbu cyklofosfamidem. Akumulace toxických komponent je 100 % po jednodenní aplikaci CYC, zatímco u IFO dosahuje 83 procent. U IFO je preferováno rozložení dávky do více dnů a kombinace s dalšími cytostatiky. Leukopénie limituje dávkování cyklofosfamidů, zatímco neurotoxicita je limitujícím faktorem podání IFO, pokud je preventivně podán uromitexan.

Klinické užití ifosfamidů u dětí

První klinické studie vznikly v sedmdesátých letech, ale byly omezeny častým vznikem hemoragické cystitidy. Teprve zařa-

zení preventivního podání uromitexanu umožnilo eskalaci dávky a zařazení IFO do nových klinických studií. Již v roce 1983 začali v St. Jude Children's Research Hospital v Memphisu klinické studie fáze II, kde aplikovali 97 neléčeným pacientům s různým spektrem dětských maligních solidních tumorů IFO v denní dávce 1600 mg/m² s protekcí uromitexanem po dobu 5 dní. Počet cyklů se lišil typem tumoru a celkovou snášenlivostí. Celkově 22 pacientů dosáhlo kompletní remise (CR) nebo alespoň parciální remise (PR) (24). Toxicitu léčby posuzovali jako přijatelnou. Obdobnou studii s 22 pacienty, kde byl aplikován IFO v dávce 5 g/m² v 24 hodinové infúzi publikoval Swartzman (32). V jeho souboru sedm pacientů dosáhlo CR nebo alespoň parciální remise. Tyto a další klinické studie prokázaly, že ifosfamid podávaný v monoterapii je u dětských nádorů účinný v léčbě neuroblastomu, nefroblastomu, maligních mezenchymálních nádorů, Ewingova sarkomu, osteosarkomu, mozkových nádorů a non-Hodgkinských lymfomů. Je však efektivnější v kombinaci s dalšími cytostatiky (35, 34, 21, 24). Třicet devět pacientů léčených v roce 1985-1986 pro non-Hodgkinský lymfom dostávalo kombinaci ifosfamid, metotrexátu a VP 16 střídavě s kombinací cyklofosfamidem, adriamycinem a arabinosidem C. Celkové remise dosáhlo 31 pacientů a parciální remise 4 pacienti (26). V SIOP studii pro maligní mezenchymální nádory dostávalo v období let 1984-1987 141 pacientů v indukční fázi léčby kombinaci ifosfamid, vinkristin a aktinomycin D. Kompletní remise dosáhlo 83 % nemocných což byl do té doby nejlepší, v SIOP studiích popsaný, výsledek (24).

Současné používání ifosfamidů u dětských nádorů

Řada nových léčebných protokolů pro dětské nádory vysokého stupně rizika dnes iniciálně zařazuje do léčebného schématu ifosfamid. Prokazatelně úspěšná je například kombinace VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina) pro recidivující gonadálních germinálních nádorů (16). Bouffet (4) publikoval výsledky léčby 57 pacientů (1990-1996) s intrakraniálními non-metastatickými germinomy, kde zařazení ifosfamidů s etoposidem a karboplatinou přineslo rovněž zlepšení výsledku tříletým event free survival (EFS) 96.4 %. Zařazením IFO do neoadjuvantně podávané chemoterapie osteosarkomu se zlepšila klinická i histologická odpověď proti standardní skupině nemocných léčených bez ifosfamidů (30). Michelagnoli (22) hodnotil 13 pacientů s recidivou osteosarkomu, kteří dostávali IFO 2,5 g/m² a VP 16 150 mg/m² v alteraci s HD MTX 8g/m². Celková odpověď na léčbu byla 62 %. Cefalo (4) aplikoval 5 pacientům (1984-1995) s postiradiačními osteosarkomy, jenž mají horší prognózu než primární osteosarkomy, vinkristin, metotrexát, cisplatinu a ifosfamid. Všichni nemocní dosáhli kompletní remise onemocnění, pouze u jedné dívky nádor recidivoval a druhé CR dosáhla stejnou kombinací cytostatik. Další skupinou nádorů, kde IFO hraje nezastupitelnou roli je Ewingův sarkom. Ferrari (7) sledoval jedenašedesát pacientů s nemetastatickým Ewingovým sarkomem končetin. Nemocní u kterých byl v indukční fázi zařazen IFO ke konvenčnímu VACA režimu (vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, aktinomycin D) měli významně lepší histologickou odpověď 73 %, EFS 77 % a OS 87 % než skupina nemocných, kteří dostávali IFO jen v udržovací chemoterapii. Jiná studie sledovala 243 pacientů se všemi rizikovými skupinami Ewingova sarkomu, kteří byli léčeni iniciálním protokolem, kde byl zařazen IFO v dávce 9g/m², vinkristin a doxorubicin, po lokální terapii pak IFO v dávce 6 g/m². Pětileté přežití 62 % bylo lepší ve srovnání se 44 % u kontrolní skupiny léčené cyklofosfamidem (6). Magrath a spol. (18) informuje o třinácti nemocných s lymfomy z malých nenáštipnutých buněk a s difúzními obrovskobuněčnými lymfomy, kteří pouze parciálně odpověděli na iniciální léčbu a byli zařazení mezi vysoce rizikové pacienty. V léčebném schématu VIPA (85-C-62) podávali ifosfamid v dávce 1.5 g/m² (d.1-5), cytarabin a VP 16. Čtyři pacienti dosáhli kompletní remise,

pět pacientů parciální remise. Mezi další nádory kde je IFO účinný řadíme dále non-Hodgkinské lymfomy (18) a recidivy vysoce rizikových skupin nádorových onemocnění (20).

Vlastní zkušenosti

Na naší klinice podáváme ifosfamid v léčebných protokolech pro maligní mezenchymální tumory (MMT), Ewingovy sarkomy, maligní non-Hodgkinské lymfomy a dále jako součást protokolu ICE pro recidivy vysoce rizikových solidních nádorů (sarkomů, lymfomů, nádorů CNS). V nedávno publikované studii (26) jsme uveřejnili data 35 pacientů léčených pro MMT dle protokolu SIOP MMT 89, kde byl přiřazen IFO k osvědčené kombinaci vinkristin, aktinomycin D a doxorubicin pro terapii sarkomů středního stupně rizika. Pro terapii sarkomů vysokého stupně rizika kromě IFO podaného ve zvýšené dávce byla zařazena i další cytostatika karboplatina, VP 16 a etoposid. Celkové přežití všech rizikových skupin s mediánem sledování 3.4 roku je námi dosažené celkové přežití OS 66 % a EFS 54 %. Pět let bez známek progresu přežívá 84 % pacientů klinického stadia I, 74 % KS II, 66 % KS III a 28 % KS IV. Studie MMT 89 neprokázala výhodu vyšší dávky IFO 9g ve srovnání se 6 g užívanými v protokolu MMT 84. Naopak kombinace 6 cytostatik v MMT 89 zlepšila statisticky významně prognózu u klinického stadia III 57 % 5 leté OS vs. 42 % v MMT 84. Naše vlastní zkušenosti s MMT 89 ve srovnání s historickou skupinou pacientů jsou dobré. V současné době léčíme nemocné již dle protokolu MMT SIOP 95, kde je více zohledněna histologie, nejen lokalizace a rozsah onemocnění. Jednotlivé protokoly pro rizikové skupiny zahrnují IVE schéma (IFO 9g/m², VCR, VP-16), IVA (IFO 6g/m², VCR, AMD) a CEV (Karboplatina, Epirubicin, VCR).

Další skupinou nádorů, kde zařazení IFO výrazně zlepšilo prognózu je Ewingův sarkom (ES). V období let 1992-1997 jsme léčili 26 pacientů s vysoce rizikovým ES sedmáct dětí standardním protokolem německé (mezinárodní) kooperativní studie (EI)CESS (IFO 2 g/m² d.1-3), 7 pacientů protokolem severoamerické skupiny dětské onkologie (POG) (IFO v dávce 3 g/m² d.1-5) a dvě děti, které byly iniciálně léčeny jinde, zahájily indukční fázi protokolem T11 kde IFO zařazen nebyl. U všech pacientů následovala superkonzolidační léčba. V historické skupině 34 dětí (1979-1995) bylo 16 léčeno protokolem T11, 9 protokolem T2, 7 (EI)CESS a dva kombinací cisplatinu a adriamycinu. Vysokodávkovaná chemoterapie zařazena nebyla. V první skupině žije (OS) 17 dětí (65 %), bez projevu základního onemocnění (EFS) je 15 nemocných (58 %). Medián sledování je 3.9 roku. V historické skupině dosažené celkové přežití (OS) je 21 % (7 pacientů) a EFS je pouze 12 % (4 pac.) s mediánem sledování 6,4 roku (18). V současné době léčíme pacienty s ES dle protokolu POG 9354, kde dávkování IFO 1.8-3 g/m² závisí na rizikové skupině. Vyhodnocení efektivity léčby budeme dělat v časovém odstupu.

Protokol ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid) má široké uplatnění u rekurentních nebo perzistujících pediatrických solidních tumorů (20). Intenzita dávkování ICE protokolu byla dříve limitována výraznou hematotoxicitou. Aplikace růstových faktorů (G-CSF, GM-CSF) umožňuje eskalaci dávek. Na své klinice v současné době aplikujeme dávky IFO 1,8g/m² (d.1-5), karboplatina 400 mg/m² (d.1-2), etoposid 100 mg/m² (d.1-5). Non-Hodgkinské lymfomy B typu léčíme podle protokolu BFM 95, kde je zařazen IFO v dávce 800 g/m² (d.1-5). Je aplikován v závislosti na rizikové skupině v kombinaci s metotrexátem, vinkristinem, dexamethazonem, cytarabinem a etopozidem.

Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) spojené s aplikací IFO patří urotoxicita, za kterou je odpovědný metabolit akrolein. Hemoragické cystitidě lze zabránit preventivním podáním uromitexanu a hyperhydratací.

Mezi další NÚ patří neurotoxicita, která se většinou projeví již během nebo krátce po aplikaci IFO. K jejím hlavním přízna-

kům patří ospalost nebo naopak zvýšená agitovanost, zmatenost, halucinace, dvojité vidění, extrapyramidální dysfunkce, inkontinence, křeče a v ojedinělých případech komatózní stav. Za tyto projevy jsou pravděpodobně odpovědný 2-D-IFO, 3-D-IFO a CCA. Yule (37) měřil koncentraci IFO a CYC v mozkomíšním moku. Poměr likvor: plazma byl větší u IFO proti CYC ($P < 0.001$). Z metabolitů byly nalezeny jen ty, které patřily degradačním produktům IFO. Průnik metabolitů přes mozkomíšní bariéru by mohl být redukován aplikací dexametazonu. Pelgrims (27) uvádí, že aplikace methylenové modří v léčebné denní dávce 6x50 mg iv a v preventivní dávce 4x50 mg iv by mohla redukovat intenzitu nebo zabránit vzniku encefalopatie. Jiné práce upozorňují, že deplece cysteinu, glutathionu a homocysteinu může snížit detoxikaci metabolitů odpovědných za vznik encefalopatie (13). Pacienti s hepatopatií, nízkou hladinou albuminu, s metastatickým postižením pánve a subklinickým postižením ledvin mají vyšší riziko vzniku toxické encefalopatie (14).

Nefrotoxicitu spojenou s podáním IFO poprvé popsal van Dijk (33). Tato toxicita se může projevit i řadu měsíců po ukončení léčby. U pediatrických pacientů převažují různé formy tubulárního a glomerulárního poškození. Tubulopatie jsou častější. Loebstein (15) sledoval 174 pacientů, kteří dostali IFO v různých terapeutických režimech. Mezi hlavní rizikové faktory patřil věk ($p < 0.001$) a dále kumulativní dávka IFO ($p = 0.005$). Děti mladší 3 let, zvláště ty, kterým byla aplikována dávka IFO $> 45 \text{ g/m}^2$, musí mít pravidelně sledovány renální funkce. Rossi (31) pozoroval ifosfamidem indukovanou nefrotoxicitu u 75 pacientů, kteří ukončili léčbu. Střední doba sledování byla 31 měsíců. U pěti pacientů vznikl renální Fanconioho syndrom a dalších 7 pacientů mělo subklinickou tubulopatii. Redukce v reabsorpci aminokyselin vedla u některých pacientů i k redukcí reabsorpce fosfátu spojené s chronickou poruchou ledvin. Kumulativní dávka IFO se pohybovala od 2-95 g/m² - střední hodnota 30 g/m². V další studii sledovali 24 nemocných léčených pro osteosarkom, kteří dostali celkově 54 g/m² ifosfamid, 360 mg/m² cisplatinu, doxorubicin a HD metotrexát. Střední doba sledování byla nejméně 3 měsíce. Žádný z těchto pacientů neměl klinicky signifikantní postižení ledvin. Pouze 2 pacienti měli mírnou aminoacidurii a deset sníženou glomerulární filtraci pod dolní hranici normy maximálně o 22 procent (1). Vzhledem k předcházejícím zkušenostem je však nutné delší screening těchto pacientů.

Ve svém souboru pacientů, léčených IFO se nejčastěji setkáváme s hematologickou toxicitou. U protokolu pro sarkomy Ewingova typu se pohybuje mezi stupněm tři až čtyři. U protokolu ICE je hematologická toxicita čtvrtého stupně. Všichni pacienti potřebují růstové faktory a substituci krevními deriváty. Mezi jednotlivými cykly chemoterapie někteří pacienti vyžadovali substituci ionty pro přechodné tubulopatie, u některých byla zaznamenána přechodná hepatotoxicita maximálně druhého stupně. Tyto nálezy odpovídají klinickým zkušenostem (22). Doposud jsme nezachytili žádného pacienta s chronickým selháním ledvin. Neurotoxicita se projevila pouze u pacientů, kteří dostali vysoké dávky IFO (3.0 g/m² d.1-5). Jeden pacient měl opakovaně záškuby očních svalů, které se při preventivním podání antikonvulziv před dalším podáním IFO již neobjevily. U dvou pacientů se během podání IFO objevila přechodná diplopie. Při správné aplikaci uromitexanu se s projevy hemoragické cystitidy často neseťkáváme. Jedna pacientka, která je v léčbě, má opakovaně po aplikaci IFO alergickou kožní reakci i přes antialergickou premedikaci. Vyhodnocení pozdních následků léčby u našich pacientů, zejména chronické nefrotoxické změny, budeme teprve podrobně analyzovat.

Diskuse

Ifosfamid nalezl široké uplatnění v terapii dětských malignit. Jeho zařazení do léčebných protokolů přineslo zlepšení OS i EFS u řady rizikových skupin nádorů. Výše uvedené studie

potvrzují velmi dobrou účinnost ifosfamidů. Na druhé straně nelze opominout výsledky některých prací, kde zařazení IFO nepotvrdilo očekávané zlepšení léčebných výsledků. Voutě ve studii fáze II neprokázal zlepšení protinádorové odpovědi u 103 pacientů s osteosarkomem, u kterých byl ke klasické kombinaci cisplatinu, doxorubicinu přidán ifosfamid (40). Další práce Bacciho a spol. (38) srovnávala 82 pc. léčených pro lokalizovanou formu Ewingova sarkomu v r. 1988-1991, kdy byl ke klasické kombinaci VACA přidán IFO a VP-16. Pětileté EFS a OS bylo 54 a 59 % při srovnání s historickou skupinou 108 pc. léčených v roce 1983-1988 pouze kombinací VACA byl obdobný výsledek 50 % a 56 %. Tyto výsledky nepotvrdily výše uvedenou práci Ferrariho (7). Dřívější souhrnná publikace Weissého (39), která srovnávala efekt IFO vs. CYC v různých léčebných režimech také neprokázala žádný benefit použití ifosfamidů. Jediným možným řešením pro jednoznačné určení efektivity IFO vs. CYC by byly prospektivní randomizované studie pro celé spektrum doposud používaných léčebných protokolů, kde jsou zařazeny oxazafosforiny, které by sledovaly nejen aktuální protinádorovou odpověď, ale i dlouhodobé přežívání pacientů. Z výše uvedeného však vyplývá, že IFO pro odlišné farmakologické vlastnosti může být účinnější v kombinaci s jinými cytostatiky, zatímco cyklofosfamid může být efektivní i v monoterapii, proto je vytvoření těchto randomizovaných studií obtížné. Řada výše publikovaných prací tedy srovnává efektivitu zařazení IFO do nových léčebných protokolů s historickou skupinou bez ifosfamidů. Z doposud publikovaných prací nelze tedy jednoznačně říci, které cytostatikum je efektivnější. Při použití IFO je třeba počítat i s eventuálními nežádoucími účinky, které mohou být s aplikací spojeny. Tyto projevy většinou závisí na individuální reakci každého pacienta. Větší měrou jsou ohroženi pacienti, kteří dostávají vyšší kumulativní dávku ifosfamidů.

Patofyziologie poškození ledvin indukovaná IFO není plně objasněna. Může být způsobena metabolitem chloracetaldehydem (12) či deplecí glutathionu proximálními tubulárními buňkami kombinací IFO/mesna (13) nebo ještě zcela jiným doposud neznámým mechanismem. Tato nefrotoxicita je potenciálně progresivní onemocnění a vyžaduje dlouhodobější nefrologické sledování viz výše. Mezi rizikové faktory většina autorů řadí věk a kumulativní dávku (15). Doba od ukončení terapie k vzniku Fanconiho syndromu trvá až 3 léta (31). Počet poškozených pacientů není velký. Jak časté kontroly funkce ledvin a které hodnoty by se měly monitorovat k časnému zachytu těchto rizikových pacientů, není zatím plně jasné. Z práce Rossiho (31) vyplývá, že mírná aminocidurie není spojena s pozdější tubulopatií, zatímco vzácná časná fosfaturie je vysoce senzitivním faktorem pozdějšího chronického poškození ledvin. Dále doporučuje sledovat hladinu plazmatického bikarbonátu a patologickou exkreci natria. MacLean (17) uvádí, že ztráta Tamm-Horsfallova proteinu časně po aplikaci IFO, může být prediktivní pro vznik chronické nefroto-

xicity. V literatuře nebyl publikován případ úplného ledvinového selhání na podkladě chronického poškození ledvin ifosfamidem.

Přestože samotný IFO není příliš myelosupresivní, v kombinaci s ostatními cytostatiky, zvláště pak u vysokých dávek IFO, se můžeme setkat s hematologickou toxicitou stupně III-IV. K překonání tohoto nadiru je nutná aplikace růstových faktorů, která je součástí většiny protokolů. Naším pacientům, kteří špatně tolerovali léčbu (hematologická a slizniční toxicita grade IV), jsme také začali podávat cytoprotektivní látku amifostin, která je vychytávána v normálních somatických tkáních. Nádorové buňky nejsou schopny v dostatečné míře tuto látku absorbovat. Amifostin má protektivní účinek na neutrofile a destičky, zvyšuje hladinu cysteinu a glutathionu v plazmě a v krevních buňkách. Nemá však velký vliv na prevenci encefalopatie. Jak jsme zmínili výše aplikace dexametazonu nebo methylenové modři by mohla zmírnit tyto projevy. Je však třeba větší počet pacientů, aby tento účinek byl signifikantně prokázán. V případě projevů neurotoxicity, pokud není současně aplikována látka, která by také mohla alterovat vědomí, je nutné podávání IFO přerušit. V současné době se zkouší stereoizomer R-ifosfamid, který si ponechává antitumorózní aktivitu, ale eliminuje hlavní zdroj neurotoxicity u původního S-ifosfamidů (36).

Cyklofosfamid je používán už 40 let a zůstává efektivním cytostatikem pro široké spektrum nádorů. Proti ifosfamidů jej můžeme aplikovat nejen intravenózně, ale i perorálně. Cyklofosfamid má v porovnání s IFO méně nežádoucích účinků. Není zanedbatelná ani jeho nižší cena (cyklofosfamid 1 ampule a 500 mg - 150 Kč vs. ifosfamid 1 ampule a 500mg - 639 Kč). Vzhledem k odlišnému metabolismu IFO vs. CYC je třeba většího množství IFO k dosažení stejného stupně cytotoxicity jako u cyklofosfamidů. Pro myelosupresivní účinek je lépe CYC podávat v monoterapii. Toho lze s výhodou využít např. u pacientů před plánovanou separací hematopoetických kmenových buněk nebo jako součást superkonsolidací léčby u transplantovaných pacientů. Pro většinu nádorů citlivých na oxazafosforiny zůstává CYC lékem volby, ovšem v případě rezistence nádorových buněk by měl být nahrazen ifosfamidem.

Závěr

Ifosfamid je účinný zejména v kombinaci s ostatními cytostatiky. Právě možnost současné aplikace IFO s dalšími cytostatiky, může výrazně potencionovat jeho protinádorový efekt. Ifosfamid hraje významnou roli především v terapii vysoce rizikových skupin nádorů. Otázkou zůstává jak čelit nežádoucími účinkům, které jsou s aplikací IFO spojeny. Chronické postižení ledvin vyžaduje dlouhodobé nefrologické sledování. K posouzení efektivity preventivních opatření předcházejících neurotoxicitě ifosfamidů jsou nutné další prospektivní studie. V současné době jsou obě cytostatika ze skupiny oxazafosforinů v protinádorové terapii nezastupitelné.

Literatura

- Arndt, C., Morgenstern, B., Hawkins, D., et al.: Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma. *Med. Pediatr. Oncol.*, 32, 1999, s. 93-96.
- Balis, F.M.: General principles of chemotherapy s. 215-258. In: Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo, P.A., Poplack, D.G., 1997, 3rd edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
- Boddy, A., Yule, S., Wyllie, R., et al.: Comparison of continuous infusion and bolus administration of ifosfamide in children. *Eur. J. Cancer*, 31, 1995, s. 785-790.
- Bouffet, E., Baranzelli, M. C., Patte, C., et al.: Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Br. J. Cancer*, 79, 1999, s. 1199-204.
- Cefalo, G., Ferrari, A., Tesoro, T., et al.: Treatment of childhood post-irradiation sarcoma of bone in cancer survivors. *Med. Pediatr. Oncol.*, 29, 1997, s. 568-572.
- Craft, A., Cotterill, S., Malcolm, A., et al.: Ifosfamide containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom

- Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, s. 3628-3633.
- Ferrari, S., Mercuri, M., Rosito, P., et al.: Ifosfamide and actinomycin D, added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's sarcoma of the extremity. *Chemother.*, 10, 1998, s. 484-491.
- Frei, E.: Pharmacologic strategies for high dose chemotherapy. In: Armitage, J.O., Antman, H. H.: High dose cancer therapy. Pharmacology, hematopoietics, stem cell. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, 2nd edition, s. 3-16.
- Frei, E., Canellos, G. P.: Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am. J. Med.*, 69, 1980, s. 585-594.
- Hryniuk, W. M., Bush, H.: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2, 1984, s. 1281-1287.
- Jurgens, H.: Recent advances in childhood cancer. *European Journal of Cancer*, 33, 1997, s. 15-22.
- Klener, P. a spol.: Protinádorová chemoterapie, nakl. Galén, první vydání, Praha 1996, 614 s.

13. Lauterburg, B., Nguyen, T., Hartmann, B., et al.: Depletion of total cysteine, glutathione, and homocysteine in plasma by ifosfamide/ mesna therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 35, 1994, s.132-136.
14. Lewis, L.D., Meanwell, C.A., et al.: Ifosfamide pharmacokinetics and neurotoxicity. *Lancet*, 335, 1990, s.175-176.
15. Loebstein, R., Atanackovic, G., Bishai, T., et al.: Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J.Clin. Pharmacol.*, 39, 1999, s.454-461.
16. Loehrer, P. J., Gonin, R., Nichols, C. R., et al.: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J.Clin. Oncol.*, 16, 1998, s.2500-2504.
17. MacLean, F. R., Skinner, R., Hall, A.G.: Acute changes in urine protein excretion may predict chronic ifosfamide nephrotoxicity: a preliminary observation. *Cancer-Chemother- Pharmacol.*, 41, 1998, s.413-416.
18. Magrath, I., Melissa, A., Sandlund, J., et al.: Ifosfamide in the treatment of high grade recurrent non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol.Oncolog.*, 9, 1991, s.267-274.
19. Mališ, J., Kavan, P., Kabíčková, E., et al.: Léčba dětí a mladistvých s Ewingovým sarkomem vysokého stupně rizika. *Zkušenosti Kliniky dětské onkologie FNŠP v Motole. Čes.slov.Pediatr.*, 55, 2000, s.300-304.
20. Marina, N.M., Rodman, J., Shema, J.S., et al.: Phase I study of escalating tapered doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in children with relapsed solid tumors. *J.Clin.Oncol.*, 11, 1993, s.554-560.
21. Mawla, N. G., Hussein, H. M., Hadi, S.A., et al.: Childhood non-Hodgkin's lymphoma in Egypt: preliminary results of treatment with a new ifosfamide- containing regimen. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 24, 1989, s.20-23.
22. Michelagnoli, M. P., Lewis, I. J., Gattamaneni, H. R., et al.: Ifosfamide/etoposide alternating with high-dose methotrexate: evaluation of a chemotherapy regimen for poor-risk osteosarcoma. *Br.J.Cancer*, 79, 1999, s.1174-1178.
23. Miller, T. W., Young, J. L., Novakovic, B.: Childhood cancer. *Cancer*, 75, 1995, s.394-405.
24. Otten, J., Flamant, F., Rodary, R., et al.: Treatment of rhabdomyosarcoma and other malignant mesenchymal tumours of childhood with ifosfamide + vincristine + dactinomycin (IVA) as front-line therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 24, 1989, s.30-31.
25. Pawinsky, A., Tumolo, S., Hoesel, G. et al.: Cyclophosphamide or ifosfamide in patients with advanced and or recurrent endometrial carcinoma: a randomized phase III study of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group. *Eur.J.Obstet. Gynecol. Reprod.Biol.*, 86, 1999, s.179-183.
26. Pecková, M., Kavan, P., Koutecký, J., et al.: Léčba sarkomů měkkých tkání u dětí a adolescentů protokoly evropské kooperativní studie SIOP MMT 89, Výsledky třetího přežívání na Klinice dětské onkologie. *Klin. onkologie*, 11, 1998, s.118-119.
27. Pelgrims, J., De Vos, F., Van den Brande, J., et al.: Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and review of the literature. *Br. J. Cancer*, 82, 2000, s.291-294.
28. Pratt, B. Ch.: Ifosfamide Studies for Primary or Recurrent Pediatric Malignant solid tumors and leukemia. *Seminars in oncology*, 2, 1990, s.31-40.
29. Pratt, C. B., Douglass, E. C., Etcubanas, E., et al.: Clinical Studies of Ifosfamide/Mesna at St Jude Children's Research Hospital, 1983-1988, *Seminars in Oncology*, 16, 1989, s.51-55.
30. Robert, E., Goldsby, A., Pappin, L., et al.: Impact of neoadjuvant Ifosfamide-Based regimens on the Clinical and Histologic Response of Childhood Osteosarcoma: *International Journal of Pediatr. Hematol./ Oncol.*, 4, 1996, s.143-149.
31. Rossi, R., Pleyer, J., Schafers, P., et al.: Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: Prospective follow up in 75 patients. *Med. Pediatr.Oncol.*, 32, 1999, s.177-182.
32. Schwartzman, E., Scopinaro, M., Angueyra, N., et al.: Phase II study of ifosfamide as a single drug for relapsed paediatric patients. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 24, 1989, s.11-12.
33. Van Dijk, J. J., Fallesen H. C., Van de Merwe, A. M., et al.: Unexpected toxicity in patients treated with ifosfamide. *Cancer Res.*, 32, 1972, s.912-924.
34. Vanhoefer, U., Harstrick, A., Seeber, S., et al.: Effect of 4- hydroperoxyifosfamide on the cellular glutathione pathway. *Onkologie*, 21, 1998, s.5-9.
35. Voute, P.A., van den Berg, H., Behrendt, H., et al.: Ifosfamide in the treatment of pediatric malignancies. *Semin.Oncol.*, 23, 1996, s.8-11.
36. Williams, M.L., Wainer, I.W., et al.: Cyclophosphamide versus ifosfamide: to use ifosfamide or not to use, that is the three-dimensional question. *Curr-Pharm-Des.*, 5, 1999, s.665-672.
37. Yule, S. M., Price, L., Pearson, A. D, et al.: Cyclophosphamide and ifosfamide metabolites in the cerebrospinal fluid of children. *Clin. Cancer Res.*, 3, 1997, s.1985-1992.
38. Bacci, G., Picci, P., Ferrari, S., et al.: Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: no benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase- results of two sequential studies. *Cancer*, 82 (6), 1998, s.1174-1183.
39. Weiss, R. B.: Ifosfamide vs. Cyclophosphamide in Cancer Therapy. *Oncology*, 5, 1991, s.67-75.
40. Voute, P.A., Souhami, R.L., Nooij, M. et al.: A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. *European Osteosarcoma Intergroup (EOI). Ann Oncol* 10(10), 1999, s.1211-1218.