

Nefrotoksyczność pochodnych iperytu azotowego (ifosfamid, cyklofosfamid, trofosfamid) u dzieci

Prezentowana praca stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego nefrotoksyczności powszechnie stosowanych w onkologii dziecięcej pochodnych iperytu azotowego, takich jak: ifosfamid, cyklofosfamid i trofosfamid. Omówiono częstość występowania, patomechanizm, czynniki ryzyka, typ i obraz kliniczny zaburzeń. Przedstawiono różnice w nefrotoksyczności poszczególnych leków, opisano możliwości wczesnego wykrycia zaburzeń, monitorowania ich przebiegu klinicznego i terapii. Wykazano, że choroby nowotworowe u dzieci stanowią czynnik ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz, że leczenie nefroprotektoryjne powinno być rozważane w każdym, indywidualnie ocenianym, przypadku. (NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 247-251)

Nephrotoxicity of nitrogen mustard derivatives (ifosfamide, cyclophosphamide, trofosfamide) in children

This paper presents review of the literature about nephrotoxicity of nitrogen mustard derivatives, such as ifosfamide, cyclophosphamide and trofosfamide, which are commonly used in paediatric oncology. The incidence, patomechanisms, risk factors, type and clinical features of the disorders were described, respectively. The differences of nephrotoxic effect of particular drugs and possibilities of early detection and monitoring of clinical course and therapy were discussed. It was pointed out that neoplastic diseases in children constitute a risk factor to develop chronic kidney disease and nephroprotection should be considered in each case. (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 247-251)

Oksazofosforany, ifosfamid (IFO) i cyklofosfamid (CTX), są lekami cytotoksycznymi szeroko stosowanymi w terapii nowotworów wieku dziecięcego. Należą do grupy leków alkilujących, są pochodnymi iperytu azotowego. Oksazofosforany są nieaktywnymi prolekami, które przed osiągnięciem aktywności alkilującej wymagają biotransformacji z udziałem mikrosomalnych enzymów oksydacyjnych komórek wątroby. Cyklofosfamid jest jednym z najszerzej stosowanych leków przeciwnowotworowych wykazującym wysoką skuteczność w leczeniu ostrych białaczek oraz różnych guzów litych. Ponadto wchodzi w skład protokołów przygotowujących do przeszczepiania komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego i krwi obwodowej oraz jest używany jako lek immunosupresyjny w terapii schorzeń nienowotworowych. Ifosfamid charakteryzuje się wysoką skutecznością w terapii wielu guzów litych wieku dziecięcego, takich jak: mięsaki tkanek miękkich, zwojaki zarodkowe współczulne, nerczaki płodowe, mięsaki Ewinga, mięsaki kościopochodne, guzy zarodkowe, nowotwory złośliwe OUN oraz chłoniaki [4]. Spośród oksazofosforan najmniej znanym cytostatykiem jest trofosfamid (TRO), obecnie stosowany w onkologii dziecięcej tylko w leczeniu podtrzymującym mięsaków tkanek miękkich w

programach terapeutycznych grupy niemieckiej CWS (Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe) [9]. Jednym z głównych działań ubocznych ograniczających zastosowanie tych leków jest nefrotoksyczność. Efekt nefrotoksyczny związany jest głównie z ifosfamidem [28].

1. Ifosfamid (IFO) *Mechanizm nefrotoksyczności IFO*

Uważa się, że uszkodzenie nerek po podaniu IFO jest spowodowane utratą ATP w wyniku wiązania się metabolitów IFO z mitochondrialnym DNA, zablokowaniem procesów regeneracji komórek w wyniku połączenia się metabolitów IFO z jądrowym DNA oraz zablokowaniem przez metabolity IFO mechanizmów zależnego od sodu transportu fosforanów w komórkach cewek nerkowych [24].

Podstawy patofizjologiczne nefrotoksyczności IFO

IFO jest przekształcany w wątrobie do aktywnych metabolitów głównie przy udziale cytochromu P450. Do moczu wydalany jest w postaci nieaktywnych metabolitów i akroleiny. Ocenia się, że zaledwie 20% podanej dawki tego cytostatyku wydalane jest w postaci niezmięnionej [17]. Główną rolę w nefrotoksyczności IFO odgrywają jego metabolity takie jak: 4-hydroksyifosfamid,

Joanna STEFANOWICZ¹

Katarzyna RÜCKEMANN-DZIURDZIŃSKA²

Radosław OWCZUK³

Ewa IŻYCKA-ŚWIESZEWSKA⁴

Anna BALCERSKA¹

¹Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii
Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Balcerska

²Katedra i Zakład Patofizjologii
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Witkowski

³Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Kierownik: prof. dr hab. med. Maria Wujtewicz

⁴Katedra i Zakład Patomorfologii
Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Biernat

Zakład Zarządzania w Pielęgniarstwie,
Katedra Pielęgniarstwa
p.o. Kierownika:
dr n. med. Aleksandra Gaworska-Krzemińska
Gdański Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe:

- nefrotoksyczność
- chemioterapia
- dzieci
- pochodne iperytu azotowego
- ifosfamid
- nefroprotekcja

Key words:

- nephrotoxicity
- chemotherapy
- children
- nitrogen mustard derivatives
- ifosfamide
- nephroprotection

Adres do korespondencji:

Dr med. Joanna Stefanowicz
Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. +48 58 349 28 80; fax. +48 58 349 28 47
e-mail: jstefanowicz@gumed.edu.pl

Tabela I

Opublikowane prace dotyczące późnej nefrotoksyczności ifosfamid (IFO) u dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej.
Recent publications about ifosfamide-induced nephrotoxicity in children's survivors.

Autorzy	N	Czas kontroli (lata)	Całkowita dawka IFO [g/m ²]	% pacjentów z nieprawidłową funkcją kłębuszków nerkowych	% pacjentów z nieprawidłową funkcją cewek nerkowych	Wnioski
Oberlin 2009 [23]	183	10.3 (5-20.7)	54 (18-117)	↓eGFR - 21.5%	tubulopatia - 10.5% ↓HCO ₃ -1%, ↓P -1%, ↓Tmp/GFR -24%, ↓Mg -1.2%, wydalanie: glikozuria -37%, proteinuria -11%, ↑Ca -7%, EMUO<600 mOsm/kg -4%, ↑B2M -34%	Umiarkowana toksyczność nerkowa przy zastosowaniu średniej dawki IFO. Predyktory tubulopatii: dawka IFO, okres obserwacji między zakończeniem leczenia a kontrolą, starszy wiek w czasie leczenia
Stöhr 2007 [41]	593	1.58 (0.67-3) ¹	(18-126)	↑kreatyniny w surowicy (>1.5-3 x ULN) - 0.3%	tubulopatia - 4.6% Częstość tubulopatii w zależności od kumulacyjnej dawki IFO [g/m ²]: ≤24 -0.4%, od 24 do 60 -6.5%, ≥60 -8.0% i wieku [lata]: <5 -14.7%, od 5 do 9.9 -2.4%, od 10 do 14.9 -1.4%, ≥15 -4.2%	Nefrotoksyczność spowodowana IFO dotyczy 4.6% pacjentów. Czynniki ryzyka dla tubulopatii: kumulacyjna dawka IFO [-24-60 g/m ² (HR 5.6), ≥60 g/m ² (HR 18.6)], młodszy wiek w czasie leczenia [<4 lata (HR 8.7)]
Stöhr 2007 [40]	59 ²	4 (1.1-12.9)	51 (15-105)	↑kreatyniny w surowicy (>1.5 mg/dl): wstępna ocena -5%, ostatnia kontrola -14% ↓eGFR _{Sch} : wstępna ocena -29%, ostatnia kontrola -40% zmiany GFR od diagnozy do ostatniego badania: ↓ o 10-12 ml/min/1.73 m ² u pacjentów z umiarkowaną i ciężką tubulopatią	tubulopatia - 100%. Konieczne leczenie (podaż P i HCO ₃) -92% Pacjenci z tubulopatią mieli zahamowane wzrastanie w porównaniu z grupą kontrolną wyleczonych bez cech PChN (średnia różnica wzrostu w czasie ostatniej kontroli 7.3 cm, mediana wzrostu istotnie niższa u pacjentów z PChN)	Zależnie od stopnia dysfunkcji cewkowej pacjenci z nefrotoksycznością spowodowaną IFO wykazują istotnie statystycznie zaburzenia wzrostu i powolne ↓GFR.
Autorzy	N	Czas kontroli (lata)	Całkowita dawka IFO [g/m ²]	% pacjentów z nieprawidłową funkcją kłębuszków nerkowych	% pacjentów z nieprawidłową funkcją cewek nerkowych	Wnioski
Skinner 2003 [33]	12	1 i 10 lat ³	104 (53-153)	po 1 roku -GFR< 60 ml/min/1.73 m ² -8% po 10 latach -GFR< 60 ml/min/1.73 m ² -17% nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między medianami GFR podczas obydwu kontroli	tubulopatia wymagająca leczenia - 33% -nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między medianami stężeń P i HCO ₃ w surowicy oraz Tmp/GFR między obydwoa okresami kontroli,	Znaczna nefrotoksyczność jest obecna 10 lat po zakończeniu leczenia IFO. Funkcja nerek pozostaje niezmienną u pojedynczych pacjentów, funkcja kłębuszków i/lub cewek może ulec pogorszeniu lub poprawie. Czynniki ryzyka tubulopatii: kumulacyjna dawka IFO, wiek w czasie leczenia, uprzednie lub jednoczesne leczenie CDDP, jednostronna nefrektomia
Lee 2001 [16]	8 ⁴	0.7 (0.25-1.8)	41.2±26.5	↓eGFR _{Sch} -50%	↓P -62.5%, ↓HCO ₃ -12.5%, glikozuria -25%, ↑wydalanie B2M -100%	Białkomocz cewkowy rozpoznany na podstawie ↑wydalania B2M jest najbardziej czułym wskaźnikiem nefrotoksyczności IFO. Czynniki ryzyka nefrotoksyczności IFO: dawka kumulacyjna IFO, jednoczesne leczenie CDDP, dawka CDDP
Skinner 2000 [35]	148	0.5 (0.08-3.9)	62 (6.1-165)	↑kreatyniny w surowicy >N -47% ↓GFR _{Sch} <90 ml/min/1.73m ² -50% ↓GFR _{Sch} <60 ml/min/1.73m ² -9% statystycznie istotne ↓GFR stwierdzono u 67 pacjentów, początek i zakończenie leczenia średnie obniżenie o 35.1 (22.1-47.9) ml/min/1.73 m²	↓P -21 %, ↓HCO ₃ -23 %, ↓K -15%, ↓Na -18% ↓Ca -9%, ↓Mg -4 %, ↓kwasu moczowego -5%, ↓Tmp/GFR -44%, ↑FE _P -18%, ↑FE _K -8%, ↑FE _{Na} -2%, ↑FE _{glc} -88%, ↑FE _{kw.mocz.} -6%, ↓EMUO -37%	Przewlekłe uszkodzenie kłębuszków i cewek proksymalnych po IFO jest powszechne. Kumulacyjne dawki IFO >119 g/m ² są związane z bardzo wysokim ryzykiem poważnej toksyczności. Ograniczenie dawki kumulacyjnej IFO do <84 g/m ² zmniejsza częstość nefrotoksyczności.

Tabela I - Skróty:

GFR - glomerular filtration rate, wartość filtracji kłębuszkowej; eGFR_{Sch} - GFR oszacowany wzorem Schwartz
eGFR_{Cocroft-Gault} - GFR oszacowany wzorem Cocroft-Gaulta; EMUO - early-morning urine osmolality, wczesnoranna osmolarność moczu u
Tmp/GFR - the renal tubular threshold for phosphate, cewkowy próg nerkowy dla fosforanów; TP/GFR - tubular phosphate reabsorption, cewkowa reabsorpcja fosforanów
ESRF - end stage renal failure, krańcowe stadium niewydolności nerek; HR - hypophosphatemic rickets, krzywica hipofosfatemiczna
TP/CCrea - fractional phosphate reabsorption, frakcyjna reabsorpcja fosforanów; % TTA - percent amino acid reabsorption, procentowa reabsorpcja aminokwasów
% TGluc - percent glucose reabsorption, procentowa reabsorpcja glukozy; FE... - fractional excretions of..., frakcyjne wydzielanie....
FS - Fanconi syndrome, zespół Fanconi

Tabela II

Klasyfikacja nefrotoksyczności ifosfamidów wg R. Skinner [38].
Grading system of ifosfamide (IFO) nephrotoxicity according R. Skinner [38].

Stopień zaburzeń	GFR	T _{mp} /GFR < 12 miesięcy	T _{mp} /GFR ≥ 1 roku	HCO ₃ < 12 miesięcy	HCO ₃ ≥ 1 roku	≥ 1EMUO
0	≥ 90	≥ 1.10	≥ 1.00	> 18.0	> 20.0	> 600 lub prawidłowa odpowiedź na DDAVP (jeżeli jest badany)
1	60-89	0.90-1.09	0.80-0.99	15.0-17.9	17.0-19.9	500-599
2	40-59	0.70-0.89	0.60-0.79	12.0-14.9	14.0-16.9	400-499
3	20-39	bez objawów, ale 0.60-0.69	0.50-0.59	bez objawów, ale 10.0-11.9	12.0-13.9	bez objawów, ale 300-399 bez odpowiedzi na DDAVP (jeżeli jest badany)
4	≤ 19	HR lub myopatia lub <0.60	< 0.50	HCMA lub < 10.0	< 12.0	NDI lub < 300 bez odpowiedzi na DDAVP (jeżeli jest badany)

Wyjaśnienia, jednostki i definicje.

Każdy pacjent jest oceniany na podstawie występujących zaburzeń i stopnia ich nasilenia. Jest to skala oceny punktowej. Całkowita ilość punktów jest sumą poszczególnych punktów wynikających z oceny następujących parametrów: GFR, T_{mp}/GFR, HCO₃, EMUO. Wyróżnia się następujące stopnie nefrotoksyczności IFO: 0 punktów - bez nefrotoksyczności; od 1 do 3 punktów - niewielka nefrotoksyczność; od 4 do 7 punktów - umiarkowana nefrotoksyczność; ≥ 8 punktów - ciężka nefrotoksyczność. Cztery punkty dla indywidualnego parametru klasyfikacji (np. GFR) stanowią ciężką toksyczność w danym parametrze. T_{mp}/GFR jest wyliczany ze stężeń fosforanów i kreatyniny w osoczu i moczu. Jeżeli pacjent otrzymuje wodorowęglany (lub cytryniany), celem wyrównania kwasicy, ocena ilości punktów powinna być oparta o ostatnie stężenie HCO₃ w osoczu przed rozpoczęciem suplementacji. Zaleca się coroczną ocenę potrzeby kontynuacji leczenia, jeżeli przerywa się suplementację (czasowo lub stale) ocena HCO₃ może być dokonana ponownie. GFR (glomerular filtration rate (ml min⁻¹ 1.73 m⁻²)) - wartość przesączania kłębuszkowego; T_{mp}/GFR (renal threshold for phosphate (mmol/L)) - próg nerkowy dla fosforanów; HCO₃ - stężenie wodorowęglanów w osoczu (mmol/L); EMUO (early morning urine osmolality (mOsm/kg)) - wczesnoranna osmolalność moczu; HR (hypophosphatemic rickets) - krzywica hipofosfatemiczna definiowana biochemicznie (umiarkowana lub ciężka hipofosfatemia: <0.90 mmol/L dla wieku <12 miesięcy, <0.8 mmol/L dla wieku ≥ 1 roku), z objawami klinicznymi lub radiologicznymi lub obydwoma; T_{mp}/GFR = P_p / (P_p × Cr_p/Cr_u), gdzie p - stężenie w osoczu, u - stężenie w moczu, P - fosforany, Cr - kreatynina; HCMA (hyperchloremic metabolic acidosis) - metaboliczna kwasica hiperchloremiczna definiowana biochemicznie (umiarkowana lub ciężka kwasica metaboliczna; HCO₃ <15.0 mmol/L w wieku <12 miesięcy, <17.0 mmol/L w wieku ≥1 roku; zwykle z umiarkowaną lub ciężką hiperchloremią: ≥112 mmol/L), z lub bez objawów klinicznych (np. oddech Kussmaula); NDI (nephrogenic diabetes insipidus) - nefrogena moczówka prosta definiowana jako obecność objawów klinicznych (polidypsja i poliuria, odwodnienie), z lub bez zaburzeń biochemicznych (umiarkowana lub ciężka hipernatremia: >150 mmol/L), z brakiem odpowiedzi na DDAVP (desmopresynę); test z DDAVP - prawidłowa odpowiedź jest definiowana jako osmolalność moczu ≥800 mOsm/kg (niemowlęta <1 roku mają niższą zdolność zagęszczania moczu).

Skinner R., Sharkey I.M., Pearson A.D.J., Craft A.W.: Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. J. Clin. Oncol. 1993, 11, 173 [38], za zgodą

chloroacetaldehyd i akroleina, które są odpowiedzialne za wykorzystanie cewkowego glutationu prowadząc do oksydacyjnego uszkodzenia cewkowych protein transportowych. W patogenezie zespołu *Fanconiego*, oprócz bezpośrednio toksycznego działania metabolitów IFO, istotną rolę odgrywa uszkodzenie enzymów mitochondrialnych i Na⁺-K⁺-ATPazy, które generują elektrochemiczny gradient dla aktywnego transportu [10,21]. W badaniach na szczurach i „in vitro” w hodowlach komórek cewek proksymalnych stwierdzono bezpośrednią toksyczność komórkową spowodowaną lekiem i jego metabolitami [21]. IFO, poza uszkodzeniem struktur nefronu, może również powodować krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Spowodowane jest ono działaniem akroleiny na błonę śluzową pęcherza. Wprowadzenie do protokołów terapii obwiązków nawadniania i jednoczesnego podawania uroprotekcji działającej mesny znacząco zmniejszyło częstość występowania tego powikłania z 40-60% do niespełna 5% [13,38].

Czynniki ryzyka nefrotoksyczności IFO

Do najistotniejszych czynników ryzyka nefrotoksyczności IFO zalicza się kumulacyjną dawkę (>80 g/m²) [16,26,33,37], młody wiek dziecka (mniej niż 3 lata, w niektórych badaniach mniej niż 5 lat) dla tubulopatii [33,36,41], starszy wiek dziecka dla obniżenia wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR - estimated glomerular filtration rate) [23], jednoczesne lub poprzednie leczenie cisplatyną (CDDP) i innymi lekami nefrotoksycznymi [16,26,27,33], obecność wcześniejszej dysfunkcji nerek oraz jednostronną nefrektomię [2,18,27,33,35]. Spośród nich najważniejszym czynnikiem ryzy-

ka wydaje się być kumulacyjna dawka IFO [15,19,35,37]. Wg *Skinnera* i wsp. ograniczenie kumulacyjnej dawki IFO do dawki <84 g/m² zmniejsza częstość występowania klinicznie istotnej nefrotoksyczności, podczas gdy dawki >119 g/m² są związane z wysokim ryzykiem poważnej toksyczności [35]. Wg *Loebsteina* i wsp. całkowite dawki IFO ≥60 g/m² [19], u dzieci młodszych poniżej 3 roku życia ≥45 g/m² [18], stanowią najsilniejszy czynnik ryzyka nefrotoksyczności. Chociaż wyższe dawki kumulacyjne są związane z większym prawdopodobieństwem nefrotoksyczności, do chwili obecnej bezpieczna dawka IFO nie została jednoznacznie określona [20]. Dane z piśmiennictwa dotyczące wieku jako czynnika ryzyka są sprzeczne. Większość doniesień podaje, że dzieci młodsze, poniżej 3-5 roku życia, mają większe ryzyko nefrotoksyczności IFO [18,36], ale biologiczny mechanizm tego zjawiska nie został poznany [1]. Wg *Dubourg* i wsp. cewki proksymalne izolowane zarówno od dzieci poniżej 5 roku życia, jak i dorosłych wykazują taką samą podatność na działanie chloroacetaldehydu (nefrotoksyczny metabolit IFO) [11]. Badanie *McCune* i wsp. wykazało, że dzieci i dorośli, którzy otrzymali IFO w dawce >20 g/m² wykazują podobną podatność na nefrotoksyczność tego cytostatyku [20]. Badania *Loebsteina* i wsp. wykazały, że toksyczność nerkowa IFO jest potencjalizowana przez kumulacyjną dawkę CDDP, która powoduje obniżenie GFR. To może prowadzić do zmniejszenia klirensu IFO, szczególnie jego toksycznych metabolitów. Ponadto, uszkodzenie cewek wywołane CDDP może spowodować zmniejszenie skutecznej sekrecji cewkowej metabolitów IFO lub osłabienie konwersji mesny do jej wolnej formy tiolowej [18]. W badaniu *Rossi* i wsp. najważniejszym pojedynczym

czynnikiem ryzyka nefrotoksyczności IFO była jednostronna nefrektomia (iloraz szans dla rozwoju zespołu *Fanconi* wyniósł 11.4) [27]. W ostatnich latach podkreśla się, że nefrotoksyczność IFO charakteryzuje się indywidualną zmiennością uzależnioną od niezidentyfikowanych jeszcze genetycznych czynników ryzyka [20].

Charakterystyka kliniczna nefrotoksyczności IFO

Nefrotoksyczność spowodowana IFO obejmuje subkliniczną cewkową utratę glukozy, fosforanów, dwuwęglanów, aminokwasów i protein, objawowy nerkowy zespół *Fanconiego* i rzadkie przypadki niewydolności nerek [18,33]. IFO może spowodować ostrą dysfunkcję nerek oraz przewlekłe uszkodzenie kłębków i cewek (proksymalnych i dystalnych) o różnym stopniu nasilenia zmian od postaci subklinicznych, jak np. izolowana glikozuria, po jawne klinicznie zaburzenia funkcji nerek [15]. Przewlekła nefrotoksyczność spowodowana IFO dotyczy 30-60% dzieci leczonych tym cytostatykiem [33,38]. Istnieje duża międzyosobnicza zmienność w początku, naturze i ciężkości przewlekłej nefrotoksyczności IFO u dzieci [33]. Najczęstszą manifestacją nefrotoksyczności IFO jest dysfunkcja cewek proksymalnych, rzadziej obniżenie GFR, które może wystąpić wtórnie do uszkodzenia cewek [23,33,37]. Wg *Skinnera* i wsp. częstość występowania poważnej przewlekłej nefrotoksyczności IFO wynosi 30% [38], w dużych wielośrodkowych badaniach ocenia się, że dotyczy do 11% leczonych IFO pacjentów [16,18,35]. U pacjentów leczonych IFO powszechne jest przewlekłe uszkodzenie cewek proksymalnych [33]. W wielu przypadkach dysfunkcja cewek jest bezobjawowa [15]. Może manifestować się

bezbójawowymi zaburzeniami takimi jak: subkliniczna glikozuria (90% pacjentów), aminoacyduria (28% pacjentów), zaburzenia reabsorpcji fosforanów (20-30%), kalcio-ria, magnezuria, sporadycznie natriuria oraz zwiększone wydalanie białek niskocząsteczkowych i antygenów cewek proksymalnych [13,28,29,33,35]. Najpoważniejsze manifestacje kliniczne uszkodzenia cewek to krzywica hipofosfatemiczna i kwasica cewkowa proksymalna, których częstość występowania ocenia się między 5 a nawet ponad 25% w mniejszych jednośrodkowych badaniach [35,37]. Jako odległe następstwa krzywicy hipofosfatemicznej mogą rozwinąć się zaburzenia wzrostu [37,40], występujące zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci [33]. Do rozwoju zaburzeń wzrastania w nerkowym zespole *Fanconiego* dochodzi w zasadzie w wyniku 2 mechanizmów: nerkowej utraty fosforanów oraz nerkowej kwasicy cewkowej [14,40]. Wg *Skinnera* i wsp. IFO może spowodować rzadko występujące uszkodzenie cewek dystalnych, klinicznie objawiające się zaburzeniami zdolności zakwaszania i zagęszczania moczu. Poważne następstwa, takie jak moczoówka nerkopochodna, występują sporadycznie [37]. Uszkodzenie kłębuszków po IFO nie jest tak częste jak cewek i występuje wtórnie do rozwoju dysfunkcji cewek [18,25,33,37]. Obniżenie GFR jest dobrze opisanym zjawiskiem w chorobach cewek, w których płynący dośrodkowo do kłębuszka prąd krwi jest hamowany przez aparat przykłębuszkowy i aktywność układu renina-angiotensyna. Jednakże u niektórych pacjentów, szczególnie dorastających, uszkodzenie kłębuszków może być główną cechą toksyczności IFO. W literaturze opisano postępujące uszkodzenie kłębuszków po IFO, ale bardzo rzadko konieczne jest w tych przypadkach leczenie nerkozastępcze [25]. W opublikowanych doniesieniach częstość występowania mającej znaczenie kliniczne przewlekłej toksyczności kłębuszkowej u dzieci ocenia się na 1,4 do 45% [37], a nawet do 50%, w następstwie podania większej ilości konwencjonalnych dawek IFO, zależnie od grupy pacjentów [35]. Powszechne jest nieznaczne upośledzenie filtracji kłębuszkowej (GFR>80 ml/min/1.73 m²pc) [37]. Ocenia się, że po zakończonej terapii IFO stwierdza się obniżenie GFR o 35 ml/min/1.73 m² p.c. [35].

Mało wiadomo na temat przebiegu odległej nefrotoksyczności spowodowanej IFO [33]. Większość prac dostępnych w piśmiennictwie dotyczy małych grup pacjentów lub krótkiego okresu obserwacji i donosi o normalizacji, poprawie oraz pogorszeniu parametrów funkcji nerek [3,33,41]. Funkcja cewek nerkowych może ulec pogorszeniu nawet po zaprzestaniu leczenia przeciwnowotworowego (w okresie do 3 lat) [29]. Stopień odwracalności nefrotoksyczności IFO pozostaje nieprzewidywalny [26]. Wg *Skinnera* po wielu latach od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego możliwa jest poprawa funkcji nerek, a nawet całkowite ustąpienie zaburzeń biochemicznych i objawów klinicznych ciężkiego zespołu *Fanconiego* [33]. Z drugiej strony funkcja zarówno kłębuszków [25,33,37], jak i cewek [33] może ulec pogorszeniu nawet po zakończeniu leczenia. Chociaż skuteczność prowadzonego leczenia onkologicznego powinna

być ostrożnie równoważona z toksycznością, powinno unikać się stosowania IFO w dawce kumulacyjnej 100 g/m² lub wyższej. Ogólnie przyjęte zalecenia i rekomendacje pozwalają na kontynuację terapii IFO kiedy stwierdza się zmniejszenie ciężkości nefrotoksyczności. Jednakże, powszechność subklicznej cewkowej toksyczności, nawet u pacjentów, którzy otrzymali niskie całkowite dawki, sugeruje, że istnieją indywidualne różnice w metabolizmie IFO, które pozwalają wyjaśnić, przynajmniej częściowo, zmienną toksyczność w poszczególnych grupach pacjentów [37].

Tak szeroki zakres podawanej częstości występowania uszkodzenia kłębuszków i cewek nerkowych w różnych pracach wynika z kilku czynników. Badane grupy nie były jednorodne pod względem doboru pacjentów, prowadzone badania kliniczne różniły się metodami służącymi do oceny funkcji nerek oraz brakiem jednolitych kryteriów oceny nefrotoksyczności, co niewątpliwie utrudnia porównywanie wyników. Poszczególne, ostatnio opublikowane prace dotyczące tego zagadnienia zestawiono w tabeli I.

Ocena stopnia nefrotoksyczności IFO u dzieci

W 1993 roku *Skinner* i wsp. zaproponowali skalę stopniowego systemu oceny nefrotoksyczności IFO odnoszącą się do wieku pacjenta (tabela II) [38]. Skala ta umożliwia szczegółową ocenę stanu nefrologicznego dziecka. Obejmuje sumę stopni 4 indywidualnie ocenianych parametrów funkcji nerek (GFR, Tmp/GFR, HCO₃, EMUO), z których każdy jest określany w 5 stopniach ciężkości. Na tej podstawie nefrotoksyczność IFO można ocenić jako: brak (0), łagodną (1-3), umiarkowaną (4-7), ciężką (≥8) [35,38]. Badacze niemieccy, *Stöhr* i wsp., posługują się uproszczoną i bardziej praktyczną klasyfikacją oceny nefrotoksyczności spowodowanej IFO wyróżniając tubulopatię umiarkowaną - przy wstępnej diagnozie obecne przynajmniej 2 z następujących zaburzeń: hipofosfatemia, proteinuria, glikozuria oraz ciężką - przy wstępnej diagnozie stwierdza się przynajmniej 3 z następujących zaburzeń: hipofosfatemia, glikozuria, proteinuria, niskie stężenie dwuwęglanów oraz podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy [41]. Mimo to skala *Skinnera* została zawarta w standardach postępowania protokołu leczenia mięsaków tkanki miękkich grupy CWS [9].

Działanie nefroprotektoryjne

Zakres działań nefroprotektoryjnych zapobiegających wystąpieniu uszkodzenia nerek przez IFO obejmuje nawadnianie w ilości 3 l/m²/24 h, prowadzone do 48 godzin po zakończonej wlewie IFO, podaż Mesny oraz wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej w czasie wlewu IFO [9]. Należy pamiętać, że pacjenci z rozpoznaniem guza *Wilmsa* stanowią grupę chorych w sposób szczególny zagrożonych incydentami ostrego uszkodzenia nerek oraz narazonych na wystąpienie przewlekłej choroby nerek. Dlatego też onkolog prowadzący leczenie powinien zwrócić szczególną uwagę na działania nefroprotektoryjne. Działania oszczędzające nerkę widoczne jest również w strategiach terapeutycznych programów

leczenia nerczaka płodowego grupy SIOP (*International Society of Paediatric Oncology*). W ostatnim programie terapii nerczaka płodowego wysokiego ryzyka z cytostatyków o udowodnionej nefrotoksyczności stosuje się karboplatinę (CBDCA) i cyklofosfamid (CTX). W latach wcześniejszych zgodnie z zaleceniami programu stosowane były CBDCA i IFO [22].

Nefrotoksyczność IFO u dorosłych i dzieci

Ocenia się, że IFO powoduje przewlekłe uszkodzenie nerek u około 9.5% pacjentów dorosłych [20]. Większość badań sugeruje, że przewlekła nefrotoksyczność IFO jest bardziej powszechna u dzieci niż u dorosłych. Być może wynika to z faktu, że dzieci otrzymują wyższe pojedyncze i kumulacyjne dawki IFO [38]. Wg *McCune* i wsp. dzieci i dorośli, którzy otrzymują IFO w dawce >20 g/m² mają porównywalną podatność i wrażliwość na nefrotoksyczne działanie IFO [20].

2. Cyklofosfamid (CTX)

Cytostatyk ten jest stosowany w onkologii dziecięcej od wielu lat. Znany jest z małej nefrotoksyczności. Może mieć bezpośredni wpływ na cewki nerkowe skutkując retencją wody [4,5,7]. Jednym z głównych skutków ubocznych CTX jest krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego [28,39]. Czynnikiem przyczynowym jest akroleina, która powstaje w czasie aktywacji leku w systemie P-450 w hepatocytach. Mesna ma zdolność wiązania akroleiny i skutecznie zapobiega krwotocznym zapaleniom pęcherza moczowego [4,8]. Obecnie przy terapii CTX obowiązuje profilaktyczne nawadnianie oraz podaż Mesny. Odległym, rzadko spotykanym następstwem stosowania CTX są nowotwory złośliwe pęcherza moczowego [30].

3. Trofosfamid (TRO)

Nie ma doniesień o nefrotoksyczności TRO, mimo, że jest metabolizowany przede wszystkim do IFO [6,28]. Brak doniesień o nefrotoksyczności TRO jest prawdopodobnie związany z faktem, że lek ten jest stosowany w niskich dawkach podawanych doustnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego lub paliatywnego [42].

Podsumowanie

U dzieci ostre i przewlekłe uszkodzenie nerek o ciężkim przebiegu spowodowane chemioterapią opisywane jest rzadko [34,43]. W terapii guzów litych wieku dziecięcego powszechnie stosowane są pochodne iperytu azotowego. Spośród nich największy efekt nefrotoksyczny wykazuje ifosfamid [15,34], po zastosowaniu którego może dojść do rozwoju przewlekłej choroby nerek (PChN). Cyklofosfamid i ifosfamid powodują również krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Najmniej nefro- i urotoksyczny w omawianej grupie leków jest trofosfamid. Ocena funkcji nerek w czasie aktywnego leczenia przeciwnowotworowego i po jego zakończeniu stanowi ważny element postępowania diagnostycznego umożliwiając wczesne rozpoznanie skutków ubocznych prowadzonego leczenia. Pamiętajmy, że choroba nowotworowa i jej leczenie należą do czynników ryzyka PChN, stąd

w każdym przypadku należy rozważyć działanie nefroprotektoryjne. Wśród pediatrycznych pacjentów onkologicznych zwłaszcza dzieci z guzem Wilmsa stanowią grupę chorych predysponowaną do rozwoju PChN. Prowadzone leczenie skojarzone, zgodne z protokołami SIOP (*International Society of Paediatric Oncology*) i NWTS (*National Wilms Tumor Study*), doprowadziło do znacznego wzrostu liczby osób wyleczonych sięgającej obecnie 80-90%. Dzieci po terapii obejmującej nefrektomię, chemioterapię z zastosowaniem IFO oraz radioterapię mogą rozwinąć wtórny zespół *Fanconiego*.

Pacjenci ci wymagają kontroli czynności jedynej nerki. Onkolog kontrolując swojego pacjenta po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym w pierwszym roku powinien badać go co miesiąc, w drugim roku co 2 miesiące, w trzecim i czwartym co najmniej raz na 6-12 miesięcy. Podczas badań kontrolnych należy ocenić jedyną nerkę w badaniu USG i śledzić jej czynność wydalniczą wyliczając wartość przesączania kłębuszkowego, kontrolując białkomocz oraz mierząc ciśnienie krwi. EGFR, ze względu na dokładność, można oszacowywać z surowiczego stężenia cystatyny C postępując się wzorem *Fillera* [12] lub nowym równaniem *Schwartz*a dla dzieci z PChN, które uwzględnia surowicze stężenia cystatyny C, kreatyniny i mocznika [32]. Należy jednak pamiętać, że zgodnie z zaleceniami *National Kidney Foundation* w praktyce klinicznej do oceny eGFR u dzieci rekomendowany jest klasyczny wzór *Schwartz*a, uwzględniający stężenie kreatyniny w surowicy i wzrost dziecka [31,44].

Podsumowując dzieci i młodsi dorośli po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym wymagają nie tylko stałej kontroli onkologicznej, ale również monitorowania odległych następstw prowadzonego leczenia, w tym stałej obserwacji w kierunku PChN, a w przypadku jej rozpoznania również opieki nefrologa.

Piśmiennictwo

1. Aleska K., Ito S., Goren G.: Developmental renal toxicity. A hypothetical framework and experimental approaches. *Cur. Therap. Workshop* 2001, 62, 930.
2. Aleksa K., Woodland C., Koren G.: Young age and the risk for ifosfamide-induced nephrotoxicity: a critical review of two opposing studies. *Pediatr. Nephrol.* 2001, 16, 1153.
3. Ashraf M.S., Skinner R., English M.W. et al.: Late reversibility of chronic ifosfamide-associated nephrotoxicity in a child. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997, 28, 62.
4. Balis F.M., Holcenberg J.S., Blaney S.M.: General principles of chemotherapy. [W:] Pizzo A.P., Poplack D. (red.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2002, 237.
5. Bode U., Seif S.M., Levine A.S.: Studies on the anti-diuretic effect of cyclophosphamide: vasopressin release and sodium excretion. *Med. Pediatr. Oncol.* 1980, 8, 295.
6. Boos J., Kùpker F., Blaschke G., Jùrgens H.: Trofosfamide metabolism in different species - ifosfamide is the predominant metabolite. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1993, 33, 71.
7. Bressler R.B., Huston D.P.: Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch. Intern. Med.* 1985, 145, 548.
8. Burket H.: Clinical overview of mesna. *Cancer Treat. Rev.* 1983, 10(suppl A), 175.
9. CWS-2006 protocol, Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe CWS der GPOH in cooperation with the European paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG, version 1.3 vom 15.12.2006, 248.
10. Di Cataldo A.D., Palumbo M., Pitala D. et al.: Deletions in the mitochondrial DNA and decrease in the oxidative phosphorylation activity of children with Fanconi syndrome, secondary to antineoplastic therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 98.
11. Dubourg L., Taniere P., Cochat P. et al.: Toxicity of chloroacetaldehyde is similar in adult and pediatric kidney tubules. *Pediatr. Nephrol.* 2002, 17, 97.
12. Filler G., Lepage N.: Should Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 981.
13. Fujieda M., Matsunaga A., Hayashi A. et al.: Children's toxicology from bench to bed - drug-induced renal injury. Nephrotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children. *J. Toxicol. Sci.* 2009, 34, SP251.
14. Haffner D., Weinfurth A., Manz F. et al.: Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron* 1999, 83, 250.
15. Jones D., Spunt S., Green D., Springate J.: Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2008, 51, 724.
16. Lee B.S., Lee J.H., Kang H.-G. et al.: Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr. Nephrol.* 2001, 16, 796.
17. Li Y.F., Fu S., Hu W. et al.: Systemic anticancer therapy in gynecological cancer patients with renal dysfunction. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007, 17, 739.
18. Loebstein R., Atanackovic G., Bishai R., et al.: Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J. Clin. Pharmacol.* 1999, 39, 454.
19. Loebstein R., Koren G.: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics* 1998, 101, E8.
20. McCune J.S., Friedman D.L., Schuetze S. et al.: Influence of age upon ifosfamide-induced nephrotoxicity. *Pediatr. Blood Cancer* 2004, 42, 427.
21. Mohrmann M., Ansoorge S., Schimich U. et al.: Toxicity of ifosfamide, cyclophosphamide and their metabolites in renal tubular cells in culture. *Pediatr. Nephrol.* 1994, 8, 157.
22. Nephroblastoma clinical trial and study SIOP 2001. SIOP 2001 protocol 2001, 53.
23. Oberlin O., Fawaz O., Rey A. et al.: Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 5350.
24. Patzer L., Hernando N., Ziegler U. et al.: Ifosfamide metabolites CAA, 4-OH-Ifo and Ifo-mustard reduce apical phosphate transport by changing NaPi-Ha in OK cells. *Kidney Int.* 2006, 70, 1725.
25. Prasad V.K., Lewis I.J., Aparicio S.R. et al.: Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med. Pediatr. Oncol.* 1996, 27, 149.
26. Rossi R., Danzebrink S., Hillenbrand D. et al.: Ifosfamide-induced subclinical nephrotoxicity and its potentiation by cisplatin. *Med. Pediatr. Oncol.* 1994, 22, 27.
27. Rossi R., Godde A., Kleinebrand A. et al.: Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12, 159.
28. Rossi R., Kleta R., Ehrlich J.H.H.: Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr. Nephrol.* 1999, 13, 153.
29. Rossi R., Pleyer J., Schäfers P. et al.: Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999, 32, 177.
30. Samra Y., Hertz M., Lindner A.: Urinary bladder tumors following cyclophosphamide therapy: a report of two cases with a review of the literature. *Med. Pediatr. Oncol.* 1985, 12, 86.
31. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A.: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 1987, 34, 571.
32. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F. et al.: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 629.
33. Skinner R.: Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003, 41, 190.
34. Skinner R.: Nephrotoxicity - what do we know and what don't we know? *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011, 33, 128.
35. Skinner R., Cotterill S.J., Stevens M.C.: Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: A UKCCSG Late Effects Group Study. *United Kingdom Children's Cancer Study Group. Br. J. Cancer* 2000, 82, 1636.
36. Skinner R., Greenberg M., Geary D., Koren G.: The influence of age on nephrotoxicity following chemotherapy in children. *Br. J. Cancer* 1992, 66, 532.
37. Skinner R., Pearson A.D.J., English M.W. et al.: Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996, 348, 578.
38. Skinner R., Sharkey I.M., Pearson A.D.J., Craft A.W.: Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11, 173.
39. Stillwell T.J., Benson R.C.: Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer* 1988, 61, 451.
40. Stöhr W., Patzer L., Paulides M. et al.: Growth impairment after ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr. Blood Cancer* 2007, 48, 571.
41. Stöhr W., Paulides M., Bielack S. et al.: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr. Blood Cancer* 2007, 48, 447.
42. Wagner A., Hempel L., Boos J.: Trofosfamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the oral treatment of cancer. *Anticancer Drugs* 1997, 8, 419.
43. Zachwieja K., Kwinta-Rybicka J., Wilkosz K. i wsp.: Przewlekła niewydolność nerek (PNN) oraz zespół *Fanconiego* po chemioterapii przeciwnowotworowej u 2 nastolatków - opis przypadków. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13, 266.
44. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm - ostatnie wejście na stronę 08.09.2011