

Renální toxicita vysokých dávek ifosfamidů u pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET

Lucia Kútníková¹, Michal Kýr¹, Peter Múdry¹, Andrea Fabryová², Tomáš Kepák¹, Jaroslav Štěrbá¹

¹Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno – Dětská nemocnice

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, 6. ročník studia, obor všeobecné lékařství

Celkové přežití dětských onkologických pacientů s Ewingovým sarkomem/primitivním neuroektodermálním tumorem (ES/PNET) úzce koreluje s použitím vysokých dávek alkylací. S vysokými dávkami jednoho z nich – ifosfamidů – souvisí poškození ledvinných funkcí jeho toxickými metabolity. Renální toxicita léčby pacientů s ES/PNET je předmětem zájmu i vzhledem k nutnosti konkomitantního podávání dalších nefrotoxických léků v průběhu léčby. Do této observační retrospektivní studie bylo zahrnuto 20 pacientů léčených dle protokolu Euro Ewing 99, kteří dosáhli kumulativní dávky ifosfamidů nad 60 g/m². Hodnotili jsme poruchu glomerulární filtrace (GF), tubulární funkce a známky Fanconiho syndromu. Zjistili jsme signifikantně sníženou GF vypočtenou dle Schwartz (p = 0.001) i poruchu tubulárních funkcí ledvin (p = 0.001). Minimální známky Fanconiho syndromu se vyskytly u poloviny pacientů. Přestože nikdo ve sledovaném souboru nedosáhl renální toxicity 3. nebo 4. stupně dle „Common Toxicity Criteria of Adverse Events“ (CTCAE), je v našem souboru statisticky signifikantně zřetelné poškození ledvinných funkcí po dosažení kumulativních dávek ifosfamidů oproti výchozím hodnotám.

Klíčová slova: Ewingův sarkom/PNET, ifosfamid, renální funkce, toxicita.

Renal toxicity of high cumulative doses of ifosfamide in patients with Ewing sarcoma/PNET

Overall survival in pediatric oncology patients with Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor correlates with cumulative doses of alkylating agents. Especially high doses of ifosfamide, one of those alkylating agents, induce renal impairments that are caused by its toxic metabolites. Renal toxicity in patients suffering from ES/PNET is the subject of interest mainly due to the need for many concomitant nephrotoxic drugs during the treatment. Total of 20 patients on EE 99 protocol who received cumulative dose of ifosfamide above 60 g/m² were included in this observational retrospective study. Renal toxicity was determined on the basis of glomerular filtration (GF) rate, tubular functions and minimal signs of Fanconi syndrome. We found significant decrease in GF using Schwartz's formula (p = 0.001). Half of the patients developed minimal signs of Fanconi syndrome. Regardless of the fact that the post treatment values did not reach grade 3 and 4 toxicity according to Common Toxicity Criteria of Adverse Events (CTCAE), significant renal impairment was detected.

Key words: Ewing sarcoma/PNET, ifosfamide, renal functions, toxicity.

Onkologie 2009; 3(4): 224–226

Úvod

Ifosfamid jako alkylační cytostatikum je užíván v léčbě solidních tumorů dětského i dospělého věku již od roku 1970 (1). Jeho zavedení do praxe významně prodloužilo celkové přežití onkologických pacientů s lokalizovaným ES/PNET (2). Z akutních toxicit jsou nejčastější hemoragická cystitida a reverzibilní encefalopatie. Pozdní toxické účinky metabolitů ifosfamidů se projevují hlavně poškozením tubulárních funkcí ledvinných glomerulů.

Farmakodynamika ifosfamidů

Ifosfamid je podáván intravenózně ve formě prekurzoru („prodrug“), který je následně metabolizován za pomoci monoxygenázového systému cytochromu P450 (izoenzym CYP3A4) na aktivní metabolit 4-hydroxy-ifosfamid a akrolein, který je zodpovědný za urotoxicitu. Tento nežádoucí účinek je preventabilní konkomitantním podáváním uroprotektiva MESNA (2-merkaptotansulfonát). Kromě hydroxylace

se 25–60 % ifosfamidů metabolizuje dealkylací chloroetylbočního řetězce (katalýza za pomoci izoenzymu CYP3A4/5 a CYP2B6) za vzniku 2-dechloroetylifosfamidů a 3-dechloroetylifosfamidů a toxického chloroacetaldehydu, který se kumuluje v kůře ledvin (3).

Pozdní toxicita metabolitů ifosfamidů

Právě tvorba chloroacetaldehydu a jeho kumulace v kůře ledvin je zřejmě příčinou ireverzibilního poškození ledvinných tubulů přímo úměrného kumulativní dávce ifosfamidů (4). Klinikou manifestací tubulárního poškození je Fanconiho syndrom (FS) charakterizovaný renální ztrátou glukózy, fosfátů i jiných elektrolytů, bikarbonátů a proteinů o nízké molekulární hmotnosti. Důsledkem chronické ztráty fosfátů dochází ke chronické hypofosfatemii, která, pokud zůstává neřešena, vede ke změnám v kostním metabolismu, jež mají za následek rozvoj osteomalacie až vitamin D rezistentní rachitidy (5). Neadekvátní substituce fosfátů

může na druhé straně vést k rozvoji sekundární hyperparatyreózy (6). Renální ztráty bikarbonátů mají za následek vznik renální tubulární acidózy. Zhoršení renálních funkcí ve smyslu snížení glomerulární filtrace je sekundárním důsledkem fibrotizace chronicky poškozených glomerulů (7). Klinicky významné poškození glomerulů dle některých autorů nastává při kumulativních dávkách ifosfamidů větších než 60 g/m² (8), kumulativní dávka u pacientů s ES/PNET standardního rizika léčených podle protokolu Euro Ewing 99 (EE 99) bez redukce je 109 g/m².

Pacienti a metody

Observační retrospektivní studie, do které bylo zahrnuto 20 pacientů léčených na Klinice dětské onkologie FN Brno – Dětská nemocnice – 9 děvčat a 11 chlapců, kteří dosáhli kumulativní dávky ifosfamidů 60 g/m². Ke stanovení poruchy renálních funkcí jsme sledovali parametry glomerulární filtrace (GFR), tubulárních funkcí a známky Fanconiho syndromu.

Sledované parametry byly: sérová hladina kreatininu (S-kreat), sérová hladina fosfátů (S-P), odpady kreatininu do moči za 24 hodin (U-kreat), GFR počítaná metodou dle Schwartze: (F*výška)/S-kreat, GFR ze 24 hodinového sběru moči, odpady fosfátů moči za 24 hodin (dU-P), frakce tubulární reabsorpce fosfátů (TPR), $TPR = (U-P \cdot S-kreat) / (S-P \cdot U-kreat)$, standardizovaný tubulární práh pro fosfáty (Tp/Ccreat), $Tp/Ccreat = (S-P) - (U-P \cdot S-kreat) / U-kreat$, odpady bílkovin moči za 24 hodin (dU-CB) a známkami Fanconiho syndromu (FS) – přítomnost bílkoviny a cukrů v biochemickém vyšetření moči. Hodnocení renálních funkcí bylo provedeno před zahájením léčby a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů nad 60 g/m².

Výsledky byly zpracovány pomocí softwaru Statistica for Windows 7.1. Hodnocené parametry byly testovány pomocí párového neparametrické Wilcoxon testu. Hladina významnosti byla stanovena na $\alpha = 0.05$.

Výsledky

Medián věku v době diagnózy byl 11,7 roku. Medián doby sledování od stanovení diagnózy byl 1,2 roku. Medián kumulativní dávky ifosfamidů byl 87 g/m². Statisticky významné rozdíly oproti vstupním hodnotám se projevíly: v míře tubulární reabsorpce fosfátů (měřené Tp/Ccreat i TPR), ve zvýšené exkreci fosfátů moči za 24 hodin, GFR vypočtené dle Schwarze, hladině kreatininu v séru, hraničně signifikantní byly zvýšené ztráty bílkovin do moče. Hodnoty sérové hladiny fosfátů a GFR počítané ze sběru moče neměly statisticky významné rozdíly v době před a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů. Výsledky přehledně sumarizuje **tabulka 1 a grafy 1–5**. Známký Fanconiho syndromu se rozvinuly u 9 ze 17 (53 %) pacientů. Nikdo z pacientů v tomto souboru nedosáhl toxicity 3. či 4. stupně dle CTCAE.

Diskuze

Většina pacientů léčených dle protokolu EE 99 nedosáhla doporučené kumulativní dávky ifosfamidů 109 g/m² hlavně z důvodu redukce dávek, resp. výměny ifosfamidů za méně nefrotoický cyklofosfamid při patologických hodnotách parametrů renálních funkcí daných protokolem (GFR dle Schwarze, Tp/Ccreat, S-P, HCO₃⁻). I přesto u těchto pacientů došlo k trvalému poškození ledvinných funkcí. Zvýšené ztráty fosfátů moči jsou při klinicky významné hypofosfatemii substituovány, což vysvětluje normální hladiny fosfatemie i po ukončení léčby. Z ostatních výsledků vyplývá, že sérová

hladina kreatininu je málo citlivým ukazatelem tubulárních funkcí, což je v souladu se známým faktem, že hladiny kreatininu se v séru zvyšují při postižení více než 50 % glomerulů. GFR počítaná ze sběru moče je zřejmě zatížená velkou mírou variability v závislosti na aktuálním stavu hydratace, aktivity, výživy pacienta a lidským faktorem (chybný sběr, „compliance“ pacienta). V těchto případech mohou být nápomocné jiné vyšetřovací metody, např. vyšetřování GFR pomocí značených radioizotopů (DTPA), stanovení β2-mikroglobulinu z moče, sérové hladiny cystatinu C.

S ohledem na krátkou dobu sledování nebylo možné v naší studii hodnotit z dlouhodobého hlediska poměrně důležité parametry kostního metabolismu (např. denzitometrie, hladina parathormonu). Stejně tak, vzhledem k nedostatku dat, nebyly v naší studii hodnoceny ukazatele renální tubulární acidózy. Přes tyto nedostatky naše studie potvrzuje přítomnost poruchy renálních funkcí po kumulativní dávce ifosfamidů nad 60 g/m² i možnost jejího včasného zachy-

cení, ještě před dosažením klinicky významného stupně postižení. Je také zřejmé, že některé parametry jsou v tomto smyslu citlivější (GFR dle Schwartze, TPR).

Míra poškození renálních funkcí je individuálně značně variabilní bez ohledu na věk či pohlaví (9). Polymorfismus izoenzymu CYP3A5 a jeho vliv na interindividuální rozdíly v produkci toxického chloracetaldehydu je předmětem studií (10). Analýza tohoto genu by prospektivně mohla vést k ozřejnění, event. genetické predispozice k poškození ledvin ifosfamidem. Předmětem současných studií je i potenciální efekt antioxidantu N-acetylcysteinu v prevenci ifosfamidem indukované nefropatie (11, 12).

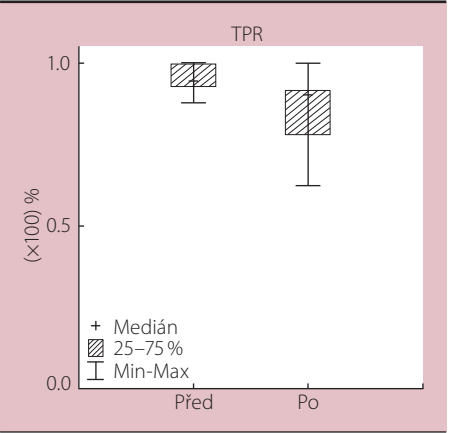
Renální poškození může mít za následek chronické postižení ostatních orgánů a i samotná renální insuficience může významně limitovat kvalitu života vyléčených pacientů. Proto je kromě efektivity léčby nutné soustředit pozornost i na nežádoucí následky léčby a případně otevřít otázku modifikace léčby ES/PNET. V Evropě je standardem léčby ifosfamid ve vysokých ku-

Tabulka 1. Hodnocené parametry renálních funkcí před léčbou a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů nad 60 mg/m²

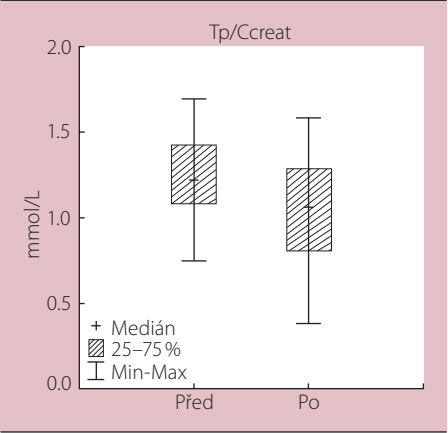
Parametr	Před		Po		p
	n	Median (min – max)	n	Median (min – max)	
GFR Schwartz (ml/s)	20	2.7 (1.7–3.7)	19	2.2 (1.3–3.2)	0.001
GFR (ml/s)	19	2.3 (1.2–4.5)	20	1.9 (1.1–5)	0.227
Tp/Ccreat (mmol/l)	18	1.2 (0.7–1.7)	18	1.1 (0.4–1.6)	0.026
TPR (×100 %)	18	0.95 (0.88–1.0)	18	0.9 (0.62–1)	0.001
S-Kreatinin (μmol/l)	20	48 (22–81)	19	57.1 (25.2–107)	< 0.001
S-P (mmol/L)	19	1.3 (0.9–1.8)	18	1.2 (0.6–1.7)	0.287
dU-P (mmol/24 h)	12	11.9 (5.4–26.4)	18	25.1 (5.7–63.3)	0.008
dU-CB (g/24 h)	12	0.11 (0.01–0.6)	15	0.43 (0.1–1.21)	0.051

Vysvětlivky: GFR Schwartz – glomerulární filtrace podle Schwartze; GFR – glomerulární filtrace ze sběru moči/24 hodin; Tp/CCreat – renální práh pro fosfáty; TPR – tubulární reabsorpce fosfátů, S-kreatinin – sérový kreatinin; S-P – sérový fosfor; dU-P – odpady fosfátu do moči/24 hodin; dU-CB – odpady bílkovin do moči/24 hodin

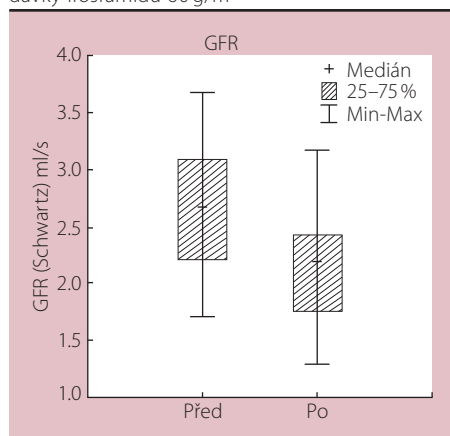
Graf 1. Počítaná hodnota frakce tubulární reabsorpce fosfátů (TPR) před léčbou a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů 60 g/m²



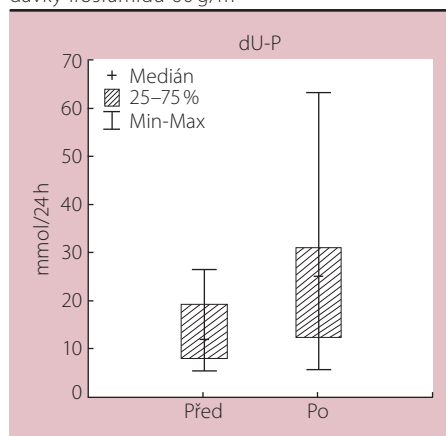
Graf 2. Počítaná hodnota tubulárního prahu pro fosfáty (Tp/Ccreat) před léčbou a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů 60 g/m²



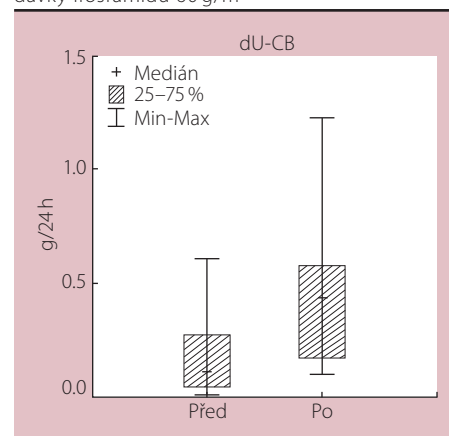
Graf 3. Glomerulární filtrace (GFR) počítaná metodou dle Schwarze před léčbou a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů 60 g/m²



Graf 4. Odpady fosfátů močí za 24 hodin (dU-P) měřené před léčbou a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů 60 g/m²



Graf 5. Odpady bílkovin močí za 24 hodin (dU-CB) měřené před léčbou a po dosažení kumulativní dávky ifosfamidů 60 g/m²



mulativních dávkách, důvodem jeho zachování v léčebných schématech je nižší hematologická toxicita a nižší chronické poškození testikulárních funkcí ve srovnání s cyklofosfamidem (13, 14). Severoamerické protokoly jsou postaveny na alteraci bloků obsahujících cyklofosfamid a ifosfamid. V dlouhodobém přežití u pacientů s lokalizovaným ES/PNET není zřetelný rozdíl mezi evropskými a severoamerickými daty (14, 15). Dlouhodobé výsledky léčby lokalizovaných ES/PNET podle protokolů severoamerické skupiny „Children's Oncology Group“ jsou z hlediska celkového přežití a přežití bez události srovnatelné s evropským konceptem podle EE 99, přestože nepoužívají ifosfamid v takové míře. Randomizace ifosfamid verus cyklofosfamid v EE 99 dosud nepřinesla jednoznačné výsledky. Výběr léčebného protokolu by tedy měl zohlednit nejen „historické“ zvyklosti jednotlivých pracovišť, ale i aktuální výsledky léčby a data o dlouhodobé toxicitě v recentních studiích. Přesná a včasná diagnostika poškození renálních funkcí a výběr jejich citlivých a specifických ukazatelů musí být samozřejmou součástí péče o pacienty s ES/PNET.

Závěr

Zjistili jsme statisticky významné rozdíly sledovaných parametrů ledvinných funkcí v období před a po léčbě, kdy byla dosažena vysoká kumulativní dávka ifosfamidů. Klinické

hodnoty měřené po léčbě nepřesáhly stupeň 2 nefrotoxicity. Míra glomerulární filtrace neklesla pod dolní hranici referenční meze, sérová hladina kreatininu signifikantně stoupla, ale taktéž zůstala v mezích normy. Poškození renálních funkcí se projevilo hlavně statisticky významným poklesem tubulární reabsorpce fosfátů, v korelaci s tím byly i významně vyšší ztráty fosfátů močí. Klinické známky Fanconioho syndromu se ve sledované skupině za 1,2 roku vyvinuly u 53 % pacientů.

Práce částečně vznikla s podporou GAČR 406/07/1384.

Literatura

1. Skinner R, Sharkey IM, Pearson ADJ. Ifosfamide, Mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin. Oncol* 1993; 11: 173–190.
2. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003; 348: 694–701.
3. Aleksa K, Matsell D, Krausz K, et al. Cytochrome P450 3A and 2B6 in the developing kidney: implications for ifosfamide nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 872–885.
4. Itzhak N, Oksana H, Yevgeny D, et al. Ifosfamide-Induced Nephrotoxicity: Mechanism and Prevention. *Cancer Res* 2006; 66: 7824–7831.
5. Church DN, Hassan AB, Harper SJ. Osteomalacia as a late metabolite complication of ifosfamide chemotherapy in young adults: Illustrative cases and review of the literature. *Sarcoma* 2007; 2007: 1–6.
6. Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, Moragues C, et al. Tertiary hyperparathyroidism after long-term phosphate supplementation in adult-onset hypophosphataemic osteomalacia. *Br J Rheumatol*. 1996; 35: 598–600.

7. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MCG. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG late effects group study. *British Journal of Cancer* 2000; 82: 1636–1645.

8. Loebstein R, Koren G. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: Critical review of predictive risk factors. *Pediatrics* 1998; 101: e8.

9. Aleksa K, Woodland C, Koren G, et al. Young age and the risk for ifosfamide-induced nephrotoxicity: a critical review of two opposing studies. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 1153–1158.

10. McCune JS, Risler LJ, Phillips BR, et al. Contribution of CY-P3A5 to hepatic and renal ifosfamide N-dechloroethylation. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33: 1074–1081.

11. Chen N, Aleksa K, Woodland C, et al. N-Acetylcysteine prevents ifosfamide-induced nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol.* 2008; 153: 1364–1372.

12. Hanly L, Chen N, Rieder M, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in children: a mechanistic base for pharmacological prevention. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8: 155–168.

13. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385–4393.

14. Ridola V, Fawaz O, Aubier F, et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide – and cyclophosphamide-based regimens. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 814–818.

MUDr. Lucia Kútníková

*Klinika dětské onkologie
FN Brno – Dětská nemocnice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
lucia.kutnikova@fnbrno.cz*