

Ifosfamid jest cytostatykiem stosowanym coraz szerzej w terapii nowotworów narządów płciowych. Znalazł zastosowanie w leczeniu zaawansowanych postaci i nawrotów raka szyjki macicy, jak też w chemioterapii raka jajnika. W ostatnich latach trwają próby nad przydatnością leku w terapii neoadjuwantowej, jak też w tzw. megaterapii wysokodawkowej połączonej z przeszczepem autologicznym szpiku kostnego. W artykule przedstawiono wyniki własne zastosowania ifosfamidu w leczeniu raka jajnika.

Słowa kluczowe: rak jajnika, ifosfamid, chemioterapia.

*Ifosfamide is an antineoplastic drug, which is used in chemotherapy of gynecological cancers. Special place has ifosfamide in the treatment of ovarian cancer, both in singleagent therapy and in combination with cisplatin. More recently, trials have been conducted to study the use of ifosfamide in high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation.*

*In this article results of chemotherapy with ifosfamide as a second line treatment in advanced ovarian cancer are presented.*

Key words: ovarian cancer, ifosfamide, chemotherapy

# Zastosowanie Ifosfamidu w leczeniu raka jajnika

## *Ifosfamide in the treatment of ovarian cancer*

Anna Obrębowska, Stefan Sajdak

Klinika Ginekologii Operacyjnej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu

### WSTĘP

Ifosfamid jest cytostatykiem z grupy leków alkilujących. Aktywność metaboliczną uzyskuje w następstwie procesu hydroksylacji w układzie mikrosomalnym hepatocytów, gdzie powstaje 4-hydroksyifosfamid i aldoifosfamid, który z kolei ulega przemianie do musztardzianu ifosfamidu i akroleiny.

W badaniach porównujących skuteczność terapeutyczną ifosfamidu i cyklofosfamidu wykazano, że 4-hydroksyifosfamid jest aktywniejszy od 4-hydroksycyklofosfamidu i ma zdecydowanie dłuższy okres półtrwania (4-8 godz). Wyniki te znajdują swoje implikacje kliniczne. Coraz częściej w schematach terapeutycznych zastępuje się cyklofosfamid ifosfamidem.

Z metabolitów ifosfamidu najbardziej aktywny jest musztardzian, który łączy się z podwójną helisą DNA hamując przyłączanie tymidyny i w rezultacie doprowadza do rozerwania komórki. Lek działa na wszystkie komórki znajdujące się w cyklu życiowym bez względu na fazę.

Toksyczność ifosfamidu związana jest przede wszystkim z układem moczowym,

ze względu na łączenie się akroleiny z nabłonkiem pęcherza moczowego. Skutkiem tego jest krwotoczne zapalenie pęcherza (częstomocz, krwiomocz, dysuria). To niepożądane działanie uboczne ograniczało przez stosunkowo długi czas stosowanie leku. Jednak wykazano, że stosowanie łącznie z ifosfamidem preparatu mukolitycznego – mesna działa wybitnie uroprotekcyjnie i zapobiega objawom dysurycznym.

Z innych objawów ubocznych może wystąpić (typowa dla wszystkich leków alkilujących) neutropenia, rzadko anemia i trombocytopenia, a także stałym objawem jest łysienie.

Ifosfamid znalazł zastosowanie w leczeniu wielu nowotworów, zarówno tkanek miękkich, jak i układu krwiotwórczego. Do najistotniejszych należą:

- ▀ rak płuc (drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy);
- ▀ nowotwory jądra;
- ▀ mięsaki;
- ▀ rak piersi;
- ▀ rak jajnika;
- ▀ rak szyjki macicy;
- ▀ chłoniaki złośliwe i białaczki.

**Tabela 1. Wyniki uzyskane przez różnych autorów po zastosowaniu ifosfamidu w formie zarówno mono-, jak i politerapii u chorych na raka jajnika**

IFOSFAMID (g/m <sup>2</sup> /dzień)	FORMA TERAPII	CR + PR	CR + PR (proc.)	AUTOR
1,2 -1,5 dzień 1-5	mono	3 + 5	22	Sutton (1989)
2,0 dzień 1-5	mono	2 + 3	33	Yazigi (1984)
5,0 dzień 1 – stała infuzja	mono	2 + 5	17	Willemse (1989)
1,0 dzień 1-5	+ VP-16 (Etoposid)	1 + 5	25	Kaern (1989)
4,0 dzień 1	+ CCDP (Cisplatin)	4 + 5	45	Green and Slater (1989)
5,0 dzień 1 – stała infuzja	+ CCDP (Cisplatin)	3 + 4	63	Araujo (1987)

Tabela 2. Mianownictwo odpowiedzi w leczeniu onkologicznym

CR ( <i>complete response</i> )	całkowita odpowiedź – brak zmian i dolegliwości przez okres co najmniej 3 miesięcy
PR – ( <i>partial response</i> )	częściowa odpowiedź – zmniejszenie się nacieków o 50 proc. przez co najmniej 3 miesiące
SD – ( <i>stable disease</i> )	nie stwierdza się ani zmniejszenia wielkości guza o 50 proc., ani zwiększenia o 25 proc.
PD – ( <i>progress disease</i> )	zwiększenie wielkości guza o 25 proc. lub pojawienie się nowych ognisk

Zakres stosowania chemioterapii w raku jajnika jest bardzo szeroki. Kwalifikują się do niej chore po operacji radykalnej, z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem lub z nawrotami po uprzednim leczeniu i z przerzutami odległymi. W chwili obecnej najskuteczniejszym cytostatykiem w chemioterapii raka jajnika wydaje się być cisplatyna. Podawanie jej w skojarzeniu z dwoma lub trzema innymi chemioterapeutykami (najczęściej cyklofosfamidem, adriamycyną i heksametylomelaniną) daje odsetek remisji wynoszący około 40 proc. W pozostałych przypadkach (a także w tych, w których dochodzi do nawrotu procesu nowotworowego) konieczne jest zastosowanie chemioterapii tzw. II-rzutowej. Podjęto w związku z tym badania nad wypracowaniem skutecznego schematu, który w przypadkach początkowej oporności lub nawrotów dawałby jakąkolwiek odpowiedź. Próby stosowania różnych innych cytostatyków zarówno w formie mono-, jak i politerapii okazują się jednak mało skuteczne, gdyż współczynnik śmiertelności w raku jajnika należy stale do najwyższych.

Jednym z leków stosowanych w II-rzutowej chemioterapii raka jajnika jest ifosfamid.

Wydaje się, że złe wyniki leczenia raka jajnika są spowodowane powstawaniem oporności klonów komórkowych na konwencjonalne dawki leków. Najważniejszym czynnikiem limitującym wysokość stosowanych dawek oraz czas leczenia jest supresja szpiku kostnego pojawiająca się w trakcie leczenia.

Od 1987 roku, kiedy rozpoczęto pierwsze próby kliniczne, poświęca się coraz więcej uwagi tzw. chemioterapii wysokodawkowej, w której autologiczny przeszczep szpiku umożliwia odpowiednią eskalację dawek cytostatyków.

W raku jajnika dotychczas stosowano w tej formie terapii:

Carboplatynę	– zwiększając dawki do 2-2,5 g/m <sup>2</sup> ;
Ifosfamid	– zwiększając dawki do 12-15 g/m <sup>2</sup> ;
Etoposid	– zwiększając dawki do 1,5-1,8 g/m <sup>2</sup> .

Z nielicznych dotychczas doniesień klinicznych wynika, że współczynnik remisji wynosił średnio 56 proc. (12 proc. CR), u pacjentów opornych na leczenie dawkami konwencjonalnymi.

W Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 3 Akademii Medycznej w Poznaniu przeprowadzono w latach 1995-1997 badania nad zastosowaniem ifosfamid u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika.

Grupę badaną stanowiło 15 chorych w wieku 45-67 lat z rozpoznaniem złośliwym nowotworem nabłonkowym jajnika w stopniu klinicznym II-IV. U wszystkich pacjentek przeprowadzono zabieg operacyjny, jednak aż u 9 chorych ograniczył się on tylko do laparotomii zwiadowczej, ze względu na duże zaawansowanie procesu nowotworowego. Następnie wszystkie pacjentki zostały poddane chemioterapii według schematu PAC (Cisplatyna, Adriamycyna, Cyklofosfamid) – 11 chorych lub PC (Cisplatyna, Cyklofosfamid) – 4 chore.

Kuracje prowadzono w odstępach 28-dniowych przez 8 miesięcy.

II-rzutowe leczenie cytostatykami zastosowano po okresie 3-7 miesięcy po zakończeniu pierwszego leczenia i było one wynikiem:

- braku odpowiedzi na terapię pierwszorazową (9 chorych z nieoperacyjnym rakiem);
- pojawienia się wodobrzusza w czasie 3 miesięcy od zakończenia leczenia, u pacjentek z całkowitą remisją (4 chore);
- pojawienia się wznowy nad szczytem pochwy w czasie 4-6 miesięcy po zakończeniu leczenia (2 chore).

W kuracji zastosowano ifosfamid w postaci mono- i politerapii:

- w formie monoterapii u 5 chorych – w dawce 3,5 g/m<sup>2</sup>/dobę w połączeniu z mesną (60 proc. dawki ifosfamid);
- w formie politerapii u 10 chorych w dawce: If 3,5 g/m<sup>2</sup>/dobę + mesna CCDP 50 mg/m<sup>2</sup>.

Leczenie stosowano przez 6 miesięcy. W trakcie trwania terapii 2 pacjentki zmarły z powodu progresji procesu nowotworowego.

U pozostałych 13 zaobserwowano następujące wyniki:

CR	– 0;
PR	– 5;
SD	– 4;
PD	– 4;

co daje współczynnik odpowiedzi (CR+ PR) – 38 proc.

Biorąc pod uwagę zastosowany schemat leczenia, najkorzystniejszym okazało się połączenie ifosfamid z cysplatyną (w 4 przypadkach uzyskano częściową odpowiedź).

Wydaje się, że mimo wszystko uzyski-

wane wyniki leczenia są nadal złe i być może rozpoczęcie leczenia wysokimi dawkami cytostatyków poprawi ogólną przeżywalność.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Araujo C. E., De Marco M., Saporiti M.: 1. *Congreso Iberoamericano de Oncologia*. Madrid, Nov. 3-6, 1985. *Oncologia Iberoamericana* 1987, 782-88.
2. Green J. A., Slater A. J.: *Gynecol. Oncol.* 32, 1989, 233-35.
3. Kaern J. i wsp.: *Proc. ECCO-5*, London 1989, Abstr. P-1118.
4. Sutton G. i wsp.: *J. Clin. Oncol.* 7, 1989, 1672-76.
5. Yazigi R. i wsp.: *Obstet. Gynecol.* 63 1984, 163-66.
6. Willemse P. H. B. i wsp.: 1. *IGCS Meeting 1987 and ECCO-5*, London 1989.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Anna Obrębowska  
Klinika Ginekologii Operacyjnej  
Katedry Ginekologii i Położnictwa AM w Poznaniu  
ul. Polna 33  
60-533 Poznań