

Obok ostrej białaczki limfoblastycznej i pierwotnych guzów mózgu, chłoniaki stanowią najczęstszą grupę nowotworów u dzieci. Prawie wszystkie z nich charakteryzują się agresywnym i bardzo agresywnym przebiegiem. W przeciwieństwie do dorosłych, u dzieci dominują postaci pozawęzłowe, ze szczególnie częstymi lokalizacjami w jamie brzusznej czy śródpiersiu. Z uwagi na kinetykę procesu nowotworowego leczenie powinno być włączone tak szybko, jak tylko pozwala na to proces diagnostyczny i stan chorego dziecka. Pomimo olbrzymiego postępu, jaki dokonał się w diagnostyce i leczeniu chłoniaków u ok. 20–30 proc. dzieci choroba ma charakter nawrotowy bądź nie reaguje na leczenie pierwszego rzutu. Rokowanie w tej grupie pacjentów jest złe. Stąd też stałe poszukiwania nowych leków i modeli leczenia w u tych chorych. Już od ponad 23 lat w onkologii dziecięcej jest stosowany ifosfamid. Ma ustabilizowaną pozycję w terapii mięsaków tkanek miękkich. Wielu autorów podkreśla jego wysoką skuteczność w połączeniu z wepezydym i cytarabiną w leczeniu chłoniaków u dzieci. Niestety, jest to lek toksyczny, zaburzenia odporności oraz przejściowe zahamowanie funkcji szpiku kostnego wymagające stosowania czynników wzrostu, a ponadto krwotoczne zapalenie pęcherza należą do głównych powikłań. Należy pamiętać również o jego nefro- i neurotoksyczności, zwłaszcza po przekroczeniu określonej wartości dawki jednorazowej lub sumacyjnej.

Słowa kluczowe: chłoniaki u dzieci, chemioterapia, ifosfamid.

Zastosowanie ifosfamidu w leczeniu chłoniaków u dzieci

Ifosfamide in the treatment of childhood lymphomas

Piotr Rzepecki, Tomasz Sarosiek, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Ośrodek Przeszczepiania Szpiku, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Chłoniaki złośliwe (ziarnice – HD i nieziarnicze – NHL) są trzecią co do częstości występowania, po ostrej białaczce limfoblastycznej i guzach mózgu, grupą nowotworów złośliwych u dzieci. Wśród młodzieży w wieku 15–18 lat częstsza jest ziarnica złośliwa, podczas gdy chłoniaki nieziarnicze dominują u dzieci poniżej 15. roku życia. Istnieje zdecydowana różnica pomiędzy chłoniakami wieku dziecięcego a tymi, które pojawiają się u dorosłych. U dzieci dominującym obrazem jest rozlany naciek pozawęzłowy, podczas gdy u dorosłych choroba umiejscawia się głównie w węzłach chłonnych. Prawie wszystkie chłoniaki wieku dziecięcego należą do agresywnych lub bardzo agresywnych. U dzieci istnieją szczególne lokalizacje zmian chorobowych, np. znacznych rozmiarów guz śródpiersia czy guz jamy brzusznej, które przesądzają o ciężkości przebiegu choroby i jej leczeniu. Nowotwory te są rzadkie u dzieci poniżej 3. roku życia. Chłoniaki złośliwe występują 2–3 razy częściej u chłopców i są częstsze u rasy czarnej. Przyczyny tego zjawiska nie są znane. Dzieci z wrodzonymi zespołami braku odporności, tj. zespołem ataksja-telangiektazja, zespołem limfoproliferacyjnym sprzężonym z chromosomem X czy zespołem Wiskotta-Aldricha mają zwiększone ryzyko rozwoju NHL. *The National Cancer*

Institute (NCI) Working Formulation, klasyfikacje: *Revised European-American Lymphoma (REAL)* oraz *World Health Organization (WHO)* wyróżniają 3 główne podtypy chłoniaków u dzieci: chłoniak Burkitta, limfoblastyczny oraz wielkokomórkowy (*large cell lymphoma*) [1–4, 6]. Pełną klasyfikację chłoniaków występujących u dzieci zawiera tab. 1.

Nowoczesne leczenie nowotworów tego typu jest ściśle związane z typem histologicznym i stopniem zaawansowania nowotworu [2, 3, 12]. Stopnie zaawansowania chłoniaków u dzieci przedstawiono w tab. 2.

W latach 60. XX w. tylko ok. 10 proc. dzieci miało szansę na długoletnie przeżycie, obecnie odsetek ten zbliżył się do wartości 50–80 proc. Analiza stosowanych aktualnie programów leczenia chłoniaków wykazała, iż 85–95 proc. dzieci uzyskuje całkowitą remisję, a szansę na przedłużenie czasu przeżycia w postaciach rozsianych NHL ma 30–50 proc. chorych. Należy podkreślić, że odsetek wyleczeń w zlokalizowanych postaciach chłoniaka (I° i II° kliniczny) waha się od 90 do 100 proc. Dominująca rola w leczeniu dziecięcych postaci chłoniaków przypadła chemioterapii. Leczeniem z wyboru chłoniaków B-komórkowych jest program LMB-89 oparty na doświadczeniach francu-

Malignant lymphomas are the third most common type of childhood cancer, after acute lymphoblastic leukemias (ALL) and brain tumors. Children's lymphomas typically present with a diffuse extranodal disease, in contrast to adults, among whom the primary nodal disease is more common. Additionally, the pediatric non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are typically high-grade tumors. The NHLs of childhood are growing very rapidly.

Therefore it is imperative that the diagnosis be established as soon as possible so that appropriate therapy can be started. There have been significant improvements in the treatment outcome for children with newly diagnosed NHL over the past 20 years. In the case of approximately 20-30% of children with NHL frontline therapy fails as manifested by either recurrent or, less commonly, refractory disease. The prognosis for these groups has generally been believed to be quite poor. New drugs are still searched for to improve results in childhood lymphomas. Approximately 23 years ago ifosfamide was introduced in the pediatric oncology arena, especially for the treatment of pediatric soft tissue sarcoma. Several combination chemotherapy regimens including ifosfamide are used to treat NHLs. Although ifosfamide is considered highly effective in lymphomas it is also very toxic, resulting in myelosuppression and immunosuppression and requiring colony-stimulating factors to be incorporated in the treatment regimen. Hemorrhagic cystitis, nephrotoxicity and neurotoxicity can also occur when ifosfamide is used as part of treatment.

Key words: childhood lymphomas, chemotherapy, ifosfamide.

Tab. 1. Klasyfikacja chłoniaków nieziarnicznych u dzieci wg Światowej Organizacji Zdrowia [1, 2]
Table 1. World Health Organization Classification of Pediatric Non-Hodgkin's Lymphomas [1, 2]

Często występujące:

B-komórkowe

prekursorowy B-limfoblastyczny chłoniak/białaczka,
chłoniak Burkitta,
chłoniak rozlany z dużych komórek B,
chłoniak śródpiersia z dużych komórek B

T-komórkowe

prekursorowy T-limfoblastyczny chłoniak/białaczka,
chłoniak anaplastyczny z dużych komórek,
chłoniak z obwodowych limfocytów T, *unspecified*

Rzadziej występujące u dzieci:

chłoniak grudkowy,
wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy,
pozawęzłowy B-komórkowy chłoniak strefy brzeżnej (tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową przewodu pokarmowego, chłoniak typu MALT)

Rzadko występujące u dzieci:

ziarniniak grzybiasty,
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma,
T-komórkowa białaczka/chłoniak typu dorosłych/białaczka/chłoniak związana z typem 1 ludzkiego wirusa białaczki T-komórkowej)
pierwotny skórny CD30+ chłoniak T-komórkowy
pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T

skiej grupy SFOP kierowanej przez prof. C. Patte. W chłoniakach nie-B-komórkowych stosuje się niemiecki program BFM-90. Chłoniaki wielkokomórkowe leczy się na podstawie programu LCAL-93 [1-6].

Od ponad 20 lat ifosfamid jest stosowany w leczeniu nowotworów u dzieci. Okazał się skutecznym lekiem w terapii mięsakomięśniaków poprzecznie prążkowanych, innych mięsaków tkanek miękkich, tj. mięsaka Ewinga, guza Wilmsa, a ponadto w leczeniu guzów zarodkowych, nerwiaka zarodkowego i rdzeniaka zarodkowego. Coraz częściej jest również stosowany w programach terapeutycznych, mających zastosowanie w leczeniu chłoniaków u dzieci [7, 8]. Wchodzi w skład leczenia pierwszorazowego chłoniaków wielkokomórkowych (program

LCAL), a właśnie jego zastosowanie w tej grupie chorych pozwoliło na uzyskanie najwyższego odsetka odpowiedzi [2, 7].

Grupa badaczy niemieckich, w latach 1986-1990 stosowała schematy chemioterapii z użyciem ifosfamidu w leczeniu pierwszoliniowym chłoniaków u dzieci - badanie ALL/NHL-BFM 86. Rodzaj stosowanej terapii zależał od wyniku badania histologicznego i stopnia zaawansowania nowotworu. Programem badawczym objęto 302 chorych w wieku od 0,6 do 17 lat z nowo rozpoznanym chłoniakiem nieziarnicznym. W leczeniu chłoniaków B-komórkowych obejmujących chłoniaka Burkitta oraz większość przypadków chłoniaków wielkokomórkowych podano 3 (w stopniu I i II) lub 6 kursów chemioterapii (w stopniu III i IV) 5-dniowej zawie-

rającej deksametazon, metotreksat, ifosfamid, cytarabinę i etopozyd na zmianę z cyklofosfamidem i dokso-rubicyną. Dodatkowo stosowano leczenie dokanałowe. W grupie chłoniaków nie-B-komórkowych, obejmującej chłoniaki limfoblastyczne i pleomorficznego chłoniaka T-komórkowego zastosowano chemioterapię wg protokołu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej: Berlin-Frankfurt-Munster, również zawierającego w składzie ifosfamid. Prawdopodobieństwo 7-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych wynosiło dla całej grupy 80±2 proc., 81±3 proc. dla grupy chłoniaków B-komórkowych i 78±5 proc. dla chłoniaków nie-B w czasie trwania obserwacji wynoszącej 3,6 do 7 lat (mediana 5 lat) [4].

Pomimo wielomiesięcznej terapii (18 mies.) dzieci z zaawansowanymi chłoniakami nieziarniczymi nielimfoblastycznymi leczone wg wcześniejszych protokołów badawczych *Children's Cancer Group* miały prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia mniejsze niż 60 proc. W kolejnym badaniu ww. grupy Cairo i wsp. badali skuteczność programu bardziej intensywnego i jednocześnie trwającego tylko kilka, a nie jak poprzednie kilkanaście miesięcy (*Orange*). 39 dzieci otrzymało leczenie indukcyjne oparte na schemacie CHOP, leczenie konsolidujące składające się z ifosfamidem i wepezydym, intensyfikację DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina, L-asparaginaza) oraz 1 lub 2 kursy leczenia podtrzymującego remisję. Wyróżniono 2 grupy chorych: o standardowym i wysokim ryzyku. W grupie o lepszym rokowaniu czas trwania terapii wynosił 5 mies., a w grupie wysokiego ryzyka 7 mies. Czynnikiem wysokiego ryzyka było: zajęcie szpiku kostnego, centralnego układu nerwowego, *bulky disease* w śródpiersiu, wartości LDH przekraczające 2-krotnie górną granicę normy. Uzyskane wyniki porównano z uzyskanymi w badaniu CCG-503. 16 chorych miało ryzyko standar-

Tab. 2. Stopnie zaawansowania chłoniaków nieziarniczych u dzieci [1, 2]
Table 2. Stages of non-Hodgkin's Lymphomas in children [1, 2]

Stopień I

pojedynczy guz (pozewęzłowy) lub zajęcie jednego obszaru anatomicznego (węzłowy), z wyłączeniem śródpiersia i jamy brzusznej

Stopień II

pojedynczy guz (pozewęzłowy) z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, zajęcie dwóch lub więcej obszarów węzłowych po tej samej stronie przepony, dwa pojedyncze (pozewęzłowe) guzy z lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony, pierwotny guz przewodu pokarmowego (zwykle umiejscowiony w okolicy krętniczo-pątniczej) z lub bez zajęcia regionalnych węzłów kręzkowych, kwalifikujący się do doszczętnego usunięcia

Stopień III

dwa pojedyncze guzy (pozewęzłowe) po obu stronach przepony, dwa lub więcej zajętych obszarów węzłowych po obu stronach przepony, jakiegokolwiek pierwotny guz wewnątrz klatki piersiowej (śródpiersia, opłucnej, grasicy), rozległa choroba pierwotnie umiejscowiona w jamie brzusznej, która nie może być usunięta chirurgicznie, wszystkie guzy okołordzeniowe lub nadoponowe z lub bez zajęcia innych obszarów

Stopień IV

jakiegokolwiek guz z powyższych z wyjściowym zajęciem centralnego układu nerwowego i/lub szpiku kostnego

dowe, a 23 ryzyko wysokie. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych wyniosło 77±7 proc., a całkowitego przeżycia 80±7 proc. W grupie chorych standardowego ryzyka współczynniki te sięgały 100 proc., a u pacjentów z wysokim ryzykiem 61 i 65 proc. Chorzy z podwyższonymi ponaddwukrotnie wartościami LDH mieli najgorsze rokowanie. We wnioskach autorzy podkreślali wyższość tego schematu leczenia nad uprzednio stosowanymi i sugerowali jego zastosowanie u dzieci w III stopniu zaawansowania z wartościami LDH <2 razy norma [9].

Celem badania NHL-BFM 90 była odpowiedź na następujące pytania:

1) czy u chorych, u których w całości usunięto chirurgicznie nowotwór możliwe jest zredukowanie liczby kursów chemioterapii z 3 do 2,

- 2) czy można uzyskać poprawę wyników w grupie chorych w stopniu III z dużym guzem w jamie brzusznej poprzez zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii,
- 3) czy można osiągnąć lepsze wyniki w grupie chorych, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po leczeniu wstępnym poprzez intensyfikację leczenia,
- 4) czy zastosowanie leczenia dokomorowego może poprawić wyniki u chorych z zajęciem centralnego układu nerwowego.

W skład badanego programu leczniczego wchodził również ifosfamid. Osiągnięte współczynniki przeżycia pozwoliły na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na pytania 1., 3. oraz 4. Optymalne postępowanie u chorych, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji po leczeniu indukcyjnym wymaga dalszych badań [10].

Rezultaty programów badawczych NHL-BFM 83, 86 i 90, zawierających kursy chemioterapii pierwszoliniowej, w skład których wchodził również ifosfamid, potwierdziły ich wysoką skuteczność w leczeniu Ki-1-anaplastycznych wielkokomórkowych chłoniaków. Współczynniki całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych przez 9 lat wyniosły odpowiednio 83 i 81 proc. Jedynym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w tych badaniach okazało się zajęcie skóry [5]. Advani w Indiach u chorych z różnymi chłoniakami niezziarniczymi [11] oraz Spreafico we Włoszech [6] wykazali wysoką skuteczność oraz bardzo dobre współczynniki całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych po zastosowaniu intensywnych, ale krótkotrwałych programów leczenia pierwszorzutowego zawierających w swoim składzie ifosfamid.

Pomimo olbrzymiego postępu, jaki dokonał się w ciągu ostatnich 20 lat w leczeniu chłoniaków u dzieci, uwzględniającego typ histologiczny, immunofenotyp oraz stopień zaawansowania choroby, w ok. 20–30 proc. przypadków pierwszy rzut terapii kończy się niepowodzeniem, definiowanym jako nawrót lub rzadziej jako pierwotna oporność. Rokowanie w tej grupie chorych jest złe. Leczeniem z wyboru u tych chorych są różne schematy drugiego rzutu, często połączone z wysokodawkową chemioterapią wspartą auto- bądź allogeniczną transplantacją komórek macierzystych krwiotworzenia. Najczęściej stosowane zestawy lecznicze drugiego rzutu to [1, 2, 4, 7, 13, 14]: DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon); MIV (mitoksantron+ifosfamid+etopozyd); IMVP-16 (ifosfamid+metotretksat+etopozyd); VP-I-P (etopozyd+ifosfamid+cisplatyna); HAM (cytarabina+mitoksantron); CIEP (cisplatyna+etopozyd+prednison); DICE (deksametazon+ifosfamid+cisplatyna+etopozyd).

Kung i wsp. zastosowali schemat ICE (ifosfamid+karboplatyna+etopozyd) u dzieci z nawrotowym bądź opornym na chemioterapię chłoniakiem złośliwym. Odsetek pozytywnych odpowiedzi wyniósł 80 proc. (CR+PR) [13].

Kobrinsky i wsp. oceniali skuteczność chemioterapii DECAL (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, L-asparaginaza) podanej pacjentom z nawrotowym chłoniakiem złośliwym, w tym z ziarnicą złośliwą. Po dwóch kursach tej chemioterapii chorzy otrzymywali bądź transplantację szpiku kostnego lub 4 kursy chemioterapii podtrzymującej: DECAL na zmianę z ifosfamidem w połączeniu z wepezydem. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych wyniósł w tym badaniu dla ziarnicy złośliwej 26±9 proc. i 23±5 proc. dla chłoniaków niezziarniczych [4].

W 1998 r. Adde i wsp. opublikowali rezultaty leczenia dzieci z zaawansowanymi chłoniakami B-komórkowymi programem składającym się z dwóch naprzemiennie stosowanych kursów chemioterapii: CODOX-M (cyklofosfamid, dokso-rubicyna, winkrystyna, wysokie dawki metotretksatu) i IVAC (ifosfamid, etopozyd, wysokie dawki cytarabiny). Chorzy otrzymywali po 2 ww. schematy leczenia. Współczynnik przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych wyniósł 85 proc., przy czasie obserwacji 12–96 mies. w grupie chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję. Dodatek IVAC do protokołu CODOX-M zdecydowanie poprawił wyniki leczenia w grupie chorych z zaawansowanymi chłoniakami z linii B [7].

Podsumowując, należy podkreślić wysoką skuteczność ifosfamidu w leczeniu pierwszorzutowym i terapii chorych z nawrotem choroby czy opornością na leczenie pierwszej linii. Niestety, lek jest również bardzo toksyczny, powodując znaczny stopień immunosupresję oraz mielosupresję wyma-

gającą podawania czynników wzrostu, przede wszystkim dla linii granulocytarnej. Do innych groźnych powikłań należy krwotoczne zapalenie pęcherza. Stąd konieczność stosowania odpowiedniej ilości płynów i profilaktycznego podawania mesny podczas leczenia ifosfamidem. Dzieci z zespołem ataksja-telangiektazja mają zwiększone ryzyko rozwoju krwotocznego zapalenia pęcherza po zastosowaniu cyklofosfamidu czy ifosfamidu, stąd też konieczność zastosowania w tej grupie rozbudowanego programu zapobiegającego rozwojowi tego typu powikłań. Neurotoksyczne działanie leku objawia się zaburzeniem funkcji nerwów czaszkowych i obwodowych ruchowych. Może dojść do powikłań ze strony centralnego układu nerwowego najczęściej po przekroczeniu jednorazowej dawki 5 g/m² (zaburzenia świadomości, śpiączka, drgawki, zaburzenia mózdkowe). Ifosfamid jest nefrotoksyczny. Szczególną ostrożność należy zachować u dzieci <5. roku życia i nie przekraczać dawki sumacyjnej >60–100 g/m² z uwagi na ryzyko rozwoju ostrych i przewlekłych, czasami o charakterze postępującym, nefro- i tubulopatii. Podobne ryzyko jest zwiększone również u osób z pierwotnymi chorobami nerek [15–18].

PIŚMIENNICTWO

1. Orzechowska-Juzwenko K (red.). *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*. Volumed sp. z o.o., Wrocław 2000.
2. Behm FG. *Non-Hodgkin lymphomas in children*. W: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Green JP, Foerster J (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2004.
3. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. *Non-Hodgkin lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group*. *J Clin Oncol* 1995; 13: 359-72.
4. Kobrinsky NL, Spoto R, Shah R, et al. *Outcomes of treatment of children*

- and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2390-96.
5. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. *Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies.* *J Clin Oncol* 1994; 12: 899-908.
 6. Spreafico F, Massimino M, Luksch R, et al. *Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children.* *J Clin Oncol* 2002; 20: 2783-88.
 7. Adde M, Shad D, Venzon D, et al. *Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas.* *Semin Oncol* 1998; 25: 33-39.
 8. Voute PA, van den Berg H, Behrendt H, et al. *Ifosfamide in the treatment of pediatric malignancies.* *Semin Oncol* 1996; 23: 8-11.
 9. Cairo MS, Krailo MD, Morse M, et al. *Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose methotrexate ("Orange") in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a children's cancer group report.* *Leukemia* 2002; 16: 594-600.
 10. Reiter A, Schrappe M, Yakisan E, et al. *Therapiestudie NHL-BFM 90 zur Behandlung maligner non-hodgkin-lymphome bei kindern und jugendlichen.* *Klein Papiadr* 1994; 206: 242-52.
 11. Advani S, Pai S, Adde M, et al. *Preliminary report of an intensified, short duration chemotherapy protocol for the treatment of pediatric non-Hodgkin's lymphoma in India.* *Ann Oncol* 1997; 8: 893-97.
 12. Motti H, Bajciová V, Nemeč J, et al. *High survival rate in childhood non-Hodgkin lymphoma without CNS involvement: results of BFM 95 study in Kuwait.* *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 103-10.
 13. Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al. *Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study.* *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 265-69.
 14. Cairo MS, Shen V, Krailo MD, et al. *Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: a children's cancer group report.* *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 30-8.
 15. Skinner R, Pearson DJ, English MW, et al. *Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children.* *Lancet* 1996; 348: 578-80.
 16. Lee BS, Lee JH, Kang HG, et al. *Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients.* *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 796-99.
 17. 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: 454-61.
 18. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MCG. *Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study.* *Br J Cancer* 2000; 82: 1636-45.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Plotr Rzepecki**

Klinika Onkologii

Ośrodek Przeszczepiania Szpiku

Centralny Szpital Kliniczny

Ministerstwa Obrony Narodowej

Wojskowy Instytut Medyczny

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa