

Nowotwory zarodkowe (GCT – *germ cell tumors*) charakteryzują się względnie dobrym rokowaniem. Niestety, w grupie wysokiego i pośredniego ryzyka GCT wg klasyfikacji *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) wyleczenie z użyciem terapii standardowej jest udziałem zaledwie ok. 50% chorych. Autorzy omówili wyniki dotychczas przeprowadzonych badań, mających na celu poprawę efektów leczenia w grupie chorych z GCT. Zwrócono uwagę na potencjalną rolę intensyfikowanych, ale niemieloablacyjnych, schematów chemioterapii naprzemiennej/sekwencyjnej, stosowanych u pacjentów ze źle rokującym GCT. Leczenie chemioterapią wysokodawkowaną z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku nie dało w 2 ukończonych dotychczas badaniach III fazy poprawy przeżyć w stosunku do terapii standardowej. Optymalizacja postępowania u pacjentów ze źle rokującym GCT wymaga zatem dalszych badań.

Słowa kluczowe: rak zarodkowy, czynniki prognostyczne, chemioterapia, chemioterapia wysokodawkowana.

Źle rokujący rak jądra – czy tylko BEP?

Testicular cancer with poor prognosis – only BEP?

Grzegorz Świątoniowski¹, Szymon Brużewicz²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

²Instytut Nauk o Zdrowiu, Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej w Warszawie

Wstęp

Nowotwory zarodkowe (GCT – *germ cell tumors*) dzięki zastosowaniu leczenia skojarzonego, w którego składzie chemioterapia pełni rolę kluczową, są dziś grupą o względnie dobrym rokowaniu. W przeciwieństwie do innych nowotworów narządowych, większość chorych na GCT w stadium rozsiewu zostaje wyleczonych.

Niemniej jednak pojawiają się przynajmniej 3 grupy istotnych problemów, związanych z leczeniem GCT:

- 1) próba poprawy wyników leczenia pierwszego rzutu w grupie chorych obarczonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi,
- 2) optymalizacja leczenia uzupełniającego we wczesnych stadiach nowotworu (niebezpieczeństwo obciążającego, niepotrzebnego leczenia chorych wyleczonych z raka przez zabieg orchidektomii),
- 3) postępowanie z chorobą nawrotową.

Niniejszy artykuł dotyczy pierwszego z zasygnalizowanych problemów.

Standard

Standard terapii rozsianego nienasieniaka jądra obejmuje chemioterapię BEP (*bleomycyna, etopozyd, cisplatyna*) z chirurgicznym usunięciem ewentualnych zmian resztkowych [1]. W grupie wysokiego i pośredniego ryzyka GCT wg klasyfikacji *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*, wyleczenie z użyciem terapii standardowej dotyczy zaledwie ok. 50% chorych [2, 3]. Ponieważ guzy zarodkowe (poza postaciami z dominującym utkaniem dojrzałego potworniaka) charakteryzują się dużą chemiowrażliwością, toteż w poszukiwaniu metod polepszających niesatysfakcjonujący efekt leczenia postaci wysokiego ryzyka, naturalnym wyjściem wydaje się zastosowanie chemioterapii o większej niż standard intensywności. Jednak kliniczne potwierdzenie, nawet najbardziej teoretycznie uzasadnionych hipotez sprawia zwykle wiele trudności. Tak też jest w przypadku prób intensyfikowania pierwszorzutowej chemioterapii w GCT o złym (i pośrednim) rokowaniu.

Terapia niemieloablacyjna

Próba zwiększenia intensywności BEP przez podwyższenie dawki cisplatyny (ze 100 mg/m² do 200 mg/m²) nie dała spodziewanego zysku terapeutycznego, skutkowałą natomiast niewątpliwym wzrostem toksyczności [4]. W omawianym wskazaniu nie zaobserwowano też poprawy wyników po zastosowaniu schematów z ifosfamidem, przy czym podkreślana jest względnie wysoka toksyczność takiego postępowania [5–7].

Wśród wielu metod zwiększania intensywności pierwszorzutowej chemioterapii GCT o złym i pośrednim rokowaniu, szczególnie obiecujące wydają się być schematy chemioterapii naprzemiennej/sekwencyjnej:

- C-BOP/BEP (cisplatyna, karboplatyna, winkrystyna, bleomycyna i 3 cykle BEP – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) [8, 9],
- POMB/ACE (POMB – cisplatyna, winkrystyna, metotreksat w średniej daw-

Relatively good prognosis is characteristic for the germ cell tumors (GCT). Nevertheless, successful treatment with standard therapy is observed only in 50% of patients with high- and intermediate-risk GCT according to the classification of Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The results of recent studies oriented towards the improvement of therapeutic results in GCT patients are described in present paper. We have underlined the potential importance of the intensive, non-myeloablative, protocols of alternate chemotherapy used in poor-prognosis GCT patients. Recent two III phase trials revealed that treatment with high-dose chemotherapy with subsequent autologous hematopoietic stem-cell rescue did not improve the survivals compared to conventional therapy. Consequently, there is a need for further studies on the optimization of treatment in poor-prognosis GCT patients.

Key words: germ cell tumor, prognostic factors, chemotherapy, high-dose chemotherapy.

ce, bleomycyna; ACE – daktynomycyna, cyklofosfamid, etopozyd; odstęp pomiędzy cyklami – 2 tyg.) [10, 11] oraz

- BOMP/EPI (BOMP – bleomycyna, winkrystyna, metotreksat w średniej dawce, cisplatyna; EPI – etopozyd, ifosfamid, cisplatyna) [12].

Niemniej dopiero potwierdzenie ich przydatności w badaniach III fazy, porównujących standard (BEP) z ramieniem badanym, może być podstawą formułowania wiążących wniosków.

Badanie Christiana i wsp. [8] obejmowało 54 chorych ze źle rokującym rakiem zarodkowym, leczonych w latach 1989–2000. Analiza nie objęła pacjentów uwzględnionych w badaniu EORTC 30948. W leczeniu stosowano program C-BOP/BEP, obejmujący 6-tygodniową terapię C-BOP (cisplatyna, karboplatyna, winkrystyna, bleomycyna) i 3 cykle BEP. W wyniku prowadzonego leczenia 16 chorych (29,6%) uzyskało odpowiedź całkowitą (CR – *complete response*). U 15 z nich dokonano wycięcia zmian resztkowych bez utkania żywego nowotworu złośliwego, a u 1 chorego po chemioterapii nie pozostały żadne masy resztkowe. 32 chorych (59,3%) uzyskało normalizację poziomu biologicznych markerów nowotworowych (BMN), z możliwością częściowej resekcji zmian resztkowych. 2 pacjentów z wyjściowo prawidłowymi poziomami BMN uzyskało odpowiedź częściową (PR – *partial response*), u 2 progresja wystąpiła w trakcie leczenia, a u 1 – bezpośrednio po leczeniu. 1 chory zmarł na skutek powikłań prowadzonej terapii. Mediana obserwacji wyniosła 48,5 mies. W 83,2% przypadków osiągnięto 3- i 5-letni czas wolny od nawrotu (RFS – *relapse free survival*), a 3- i 5-letnie przeżycia całkowite (OS – *overall survival*) wyniosły odpowiednio 91,5 i 87,6%. Tak dobre wyniki leczenia okupione były jednak dość wysoką toksycznością – u ponad 40% pacjentów rozwinęła się neutropenia i trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu wg WHO, istotna klinicznie okazała się również toksyczność płucna i neurotoksyczność. Na uwagę zasługuje fakt, że w całym okresie obserwacji, z powodu toksyczności zależnej od leczenia, zmarło aż 3 chorych:

- 1 – w obrazie neutropenii powikłanej *pneumonitis* po bleomycynie,
- 1 – z powodu wtórnej białaczki mieloblastycznej i
- 1 – na skutek powikłań radioterapii centralnego układu nerwowego [8].

We wzmiankowanym już badaniu EORTC 30948 [9] oceniono wyniki leczenia przy użyciu programu C-BOP/BEP 66 chorych z grupy wysokiego (n=29) i pośredniego (n=37) ryzyka raka zarodkowego. Uzyskano 68,2% całkowitych remisji. Całkowite przeżycia 2-letnie wyniosły 84,5%, a roczne przeżycia wolne od progresji – 81,8%. Autorzy sugerują użycie programu C-BOP/BEP jako alternatywy dla BEP w raku zarodkowym o złym rokowaniu [9].

Badanie Bowera i wsp. [10] obejmowało niejednorodną grupę pacjentów z nienasieniakiem. Włączono do niego 135 pacjentów, w tym 42 wcześniej leczonych chemioterapią bądź radioterapią. Do grupy wysokiego ryzyka wg klasyfikacji IGCCCG należało 31% spośród uprzednio nieleczonych chorych. Z użyciem naprzemiennego programu POMB/ACE uzyskano 75% całkowitych przeżyć 3-letnich [10].

Nieco gorsze wyniki przyniosło badanie hiszpańskie [12]. 38 pacjentów z GCT o złym rokowaniu poddano terapii schematem BOMP/EPI. Program zakładał naprzemiennie stosowanie schematu BOMP oraz EPI. Odstęp pomiędzy ramieniem BOMP a EPI wynosił 2 tyg., natomiast pomiędzy EPI a kolejnym BOMP – 3 tyg. U 18 (47%) chorych uzyskano CR w wyniku samej chemioterapii, u 4 pacjentów wykonano resekcję zmian resztkowych z utkaniem nowotworu, kolejnych 4 chorych uzyskało remisję markerową przy istnieniu nieresekcyjnych resztkowych mas nowotworu. 2-letnie OS wyniosło 64%, RFS – 58%. Toksyczność leczenia była znaczna (u 70% leczonych wystąpiła neutropenia 4. stopnia wg WHO) [12].

Leczenie wspomagane przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku

Daleko idące nadzieje związane z leczeniem mieloablacyjnym wyraźnie osłabły po opublikowaniu długiego oczekiwanych wyników badania III fazy Mot-

zera i wsp. [13]. Porównywano w nim standardowe leczenie GCT o złym i pośrednim rokowaniu (4×BEP) z eksperymentalnym (2×BEP + 2 cykle chemioterapii wysokodawkowanej, zawierającej karboplatynę, etopozyd i cyklofosfamid z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku). Do badania włączono 219 pacjentów – 111 w ramieniu standardowym i 108 w eksperymentalnym. Charakterystyki chorych były zbliżone, z wyjątkiem wyższej mediany poziomu choriongonadotropiny w ramieniu eksperymentalnym. Przy medianie obserwacji wynoszącej 51 mies., w obu badanych grupach nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciach całkowitych i czasie do progresji (TTP – *time to progression*). Toksyczność (zwłaszcza uszkodzenie przewodu pokarmowego) była wyższa w ramieniu eksperymentalnym. Na podkreślenie zasługuje standardowe użycie hematopoetycznych czynników wzrostu (G-CSF) w obu badanych ramionach. W trakcie leczenia zmarło 6 pacjentów w ramieniu eksperymentalnym (z tego 4 już w trakcie dwóch wstępnych cykli BEP) i 4 w ramieniu standardowym. Autorzy stwierdzili lepsze odpowiedzi i przeżycia u pacjentów z szybkim spadkiem poziomu BMN w trakcie pierwszych dwóch cykli leczenia. W grupie chorych nieuzyskujących takiego spadku, lepsze wyniki leczenia zaobserwowano w ramieniu eksperymentalnym. Podkreślenia wymaga fakt, że w ramieniu eksperymentalnym zaplanowane leczenie chemioterapią wysokodawkowaną otrzymało ostatecznie tylko 77% chorych. Pozostała część nie otrzymała takiego leczenia – głównie z powodu progresji występującej w trakcie leczenia wstępnego, bądź otrzymania dalszych cykli leczenia konwencjonalnego w skutek decyzji badaczy [13].

W świetle powyższych wyników rysują się następujące problemy:

- właściwy dobór pacjentów do procedur z użyciem chemioterapii wysokodawkowanej,
- optymalizacja schematu chemioterapii wstępnej, poprzedzającej wysokodawkowaną,
- optymalizacja chemioterapii wysokodawkowanej,
- optymalizacja czasu i (ewentualnie) sekwencji leczenia chorych ze źle rokującym GCT.

Wątpliwości te mogą być rozstrzygane tylko przy udziale kolejnych randomizowanych badań klinicznych III fazy.

Również wcześniejsze randomizowane badanie Chevreau i wsp. [14] nie wykazało poprawy przeżyć po zastosowaniu leczenia wysokodawkowanego w źle rokującym GCT. Na uwagę zasługuje także wysoka toksyczność leczenia wysokodawkowanego źle rokujących postaci GCT, obserwowana przez badaczy francuskich [15].

Istnieją jednak przesłanki sugerujące rozważenie wysokodawkowanej chemioterapii u chorych z GCT o złym rokowaniu, przy czym niewątpliwie konieczne są dalsze badania randomizowane III fazy. Wstępne badania Motzera i wsp. [16, 17], obejmujące ocenę kilkudziesięciu chorych ze źle rokującym GCT, leczonych z użyciem wysokodawkowanej chemioterapii (karboplatyna + etopozyd ± cyklofosfamid), wykazały poprawę przeżyć w porównaniu z tzw. grupą historyczną. W innym badaniu (I/II faza) prawie u 200 chorych z GCT o złym rokowaniu wg IGCCCG zastosowano leczenie wysokodawkowanym schematem VIP (etopozyd,

ifosfamid, cisplatyna) z następowym autoprzeszczepieniem komórek macierzystych szpiku [2]. Pięcioletnie RFS osiągnięto u 68% chorych. Równie zachęcające wyniki osiągnięto w badaniu 20 chorych z zaawansowanym nienasieniakiem wysokiego ryzyka, leczonych w pierwszej linii standardowym schematem BEP z następową wysokodawkowaną chemioterapią CEC (karboplatyna, etopozyd, cyklofosfamid) i autoprzeszczepem komórek macierzystych szpiku [18]. Na podkreślenie zasługuje dobry profil bezpieczeństwa badanej procedury terapeutycznej. W innym badaniu, 22 chorych z pozajądrową postacią nienasieniaka o złym rokowaniu zostało poddanych leczeniu wysokodawkowaną chemioterapią (w większości przypadków – karboplatyna, etopozyd, cyklofosfamid). Przy 50-miesięcznej medianie obserwacji osiągnięto 68% przeżyć bez objawów choroby [19]. Rzeczywista ocena efektów takiego postępowania jest jednak niezwykle utrudniona poprzez nierandomizowany charakter badań, małą liczebność i niejednorodność grup (chorzy z nawrotem i chorzy z pierwotnie źle rokującym nowotworem zarodkowym) oraz niejednorodność stosowanych procedur terapeutycznych.

Rola leczenia chirurgicznego

Omawiając znaczenie leczenia operacyjnego, należy zdać sobie sprawę z niehomogenności grupy chorych na GCT. Czynniki ryzyka tej grupy chorób nowotworowych wg klasyfikacji *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) nie obejmują potencjalnej resekcyjności zmian przerzutowych, która może zasadniczo wpłynąć na losy chorego. Bywa to szczególnie istotne w przypadku przetrwania struktur dojrzałego potworniaka. Analiza leczenia 442 mężczyzn, u których wykonano pozaotrzewnową limfadenektomię (o charakterze usunięcia zmian resztkowych, bądź ratunkową – przy pojawieniu się zmian w przestrzeni pozaotrzewnowej po radykalnym leczeniu GCT), wykazała – w grupie z usunięciem zmian resztkowych (n=330) – 87% powodzeń takiego postępowania. U 4% chorych nie udało się wykonać zabiegu doszczętnego, natomiast w 9% przypadków jego charakter był niepewny [20].

Leczenie chirurgiczne zmian resztkowych gorzej niż chemioterapia poddaje się standaryzacji, niezbędnej w ocenie wyników (zarówno w codziennej praktyce, jak i w ramach badań klinicznych). Może to dodatkowo utrudniać ocenę porównywanych metod leczenia skojarzonego.

Podsumowanie

Medycyna oparta o dowody naukowe nie daje podstaw do zmiany standardu postępowania w grupie chorych na GCT. Trzeba jednak przyznać, że w porównaniu do innych sytuacji klinicznych w onkologii liczba tych (negatywnych) dowodów nie jest wielka. Wpływają na to przede wszystkim dwa fakty. Po pierwsze – względna rzadkość występowania raka jądra. Po drugie – użycie w badanych procedurach terapeutycznych stosunkowo niedrogich leków, co skutkuje brakiem zainteresowania ze strony ewentualnych sponsorów. Niemniej, dopiero kolejne doświadczenia kliniczne III fazy, uwzględniające wieloaspektowy charakter problemu, mogą skutkować optymalizacją leczenia chorych ze źle rokującym GCT. W chwili obecnej,

na postawione w tytule pracy pytanie, nadal najwłaściwszą odpowiedzią jest – *nie wiadomo*.

Piśmiennictwo

1. Borówka A, Siedlecki P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Krzakowski M (red.). Polska Unia Onkologii, Warszawa 2003; 268-77.
2. Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, et al. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4083-91.
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
4. Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM, Jacob J, Ostchega Y, Young RC. A randomized trial of standard chemotherapy v a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1031-40.
5. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Harstrick A, et al. A phase I/II study of a stepwise dose-escalated regimen of cisplatin, etoposide and ifosfamide plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with advanced germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2225-31.
6. Blanke C, Loehrer PJ, Nichols CR, Einhorn LH. A phase II trial of VP-16, ifosfamide, cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced germ-cell tumors. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 487-91.
7. Nichols CR, Catalano P, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors; an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287-93.
8. Christian JA, Huddart RA, Norman A, et al. Intensive induction chemotherapy with CBOP/BEP in patients with poor prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 871-7.
9. Fossa SD, Paluchowska B, Horwich A, et al. Intensive induction chemotherapy with C-BOP/BEP for intermediate- and poor-risk metastatic germ cell tumours (EORTC trial 30948). *Br J Cancer* 2005; 93: 1209-14.
10. Bower M, Newlands ES, Holden L, Rustin GJ, Begent RH. Treatment of men with metastatic non-seminomatous germ cell tumours with cyclical POMB/ACE chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 477-83.
11. Bhala N, Coleman JM, Radstone CR, Horsman JM, George J, Hancock BW, Hatton MQ, Coleman RE. The management and survival of patients with advanced germ-cell tumours: improving outcome in intermediate and poor prognosis patients. *Clin Oncol* 2004; 16: 40-7.
12. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Tabernero JM, Sanchez M, Aparicio J, Alba E, Barnadas A. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCC poor-prognosis germ-cell tumors: the Spanish Germ-Cell Cancer Group experience (GG). *Ann Oncol* 1999; 10: 289-93.
13. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247-56.
14. Cherveau C, Droz J, Pico J, et al. Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the first line treatment of poor risk non-seminomatous germ cell tumors. *Eur Urol* 1993; 23: 213-8.
15. Flechon A, Biron P, Droz JP. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell support in germ-cell tumor patient treatment: the French experience. *Int J Cancer* 1999; 83: 844-7.
16. Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, Bajorin DF, Lyn P, Vlamis V, Bosl GJ. Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1828-35.
17. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2546-52.
18. Decatris MP, Wilkinson PM, Welch RS, Metzner M, Morgenstern GR, Dougall M. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic support in poor risk non-seminomatous germ cell tumours: an effective first-line therapy with minimal toxicity. *Ann Oncol* 2000; 11: 427-34.
19. Rosti G, De Giorgi U, Wandt H, et al. First-line high-dose chemotherapy for patients with poor prognosis extragonadal germ cell tumours: the experience of the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Solid Tumors Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 1033-7.
20. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, Horwich A. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002; 94: 1668-76.

Adres do korespondencji

dr med. **Grzegorz Świątoniowski**
 Klinika Chorób Wewnętrznych
 Oddział Chemioterapii Onkologicznej
 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką
 ul. Weigla 5
 50-981 Wrocław
 tel. +48 71 766 05 07
 e-mail: grzegorzsl@gazeta.pl