

Chemioterapia wysokodawkowa i autologiczny przeszczep szpiku (BMT) lub komórek macierzystych hemopoezy izolowanych z krwi obwodowej (PBSCT), staje się coraz częstszą opcją terapeutyczną w leczeniu ratującym u pacjentów z opornymi na leczenie lub nawrotowymi guzami zarodkowymi (GCT). Leczenie takie może dać ok. 26–57 proc. trwałych, całkowitych remisji, co stanowi pewien postęp w stosunku do tradycyjnej chemioterapii ratującej, która jest w stanie wyleczyć zaledwie 25 proc. takich pacjentów. Również w chemioterapii pierwszego rzutu, u chorych z grupy o złym rokowaniu, zastosowanie takiego intensywnego leczenia powinno dawać nawet o 20 proc. więcej wyleczeń. Takie przynajmniej są wnioski z badań klinicznych II fazy i retrospektywnych analiz porównujących pacjentów leczonych obydwiema metodami (matched-pair analysis). Jednak badania kliniczne III fazy, jak do tej pory nie potwierdziły tej przewagi – ani w przypadku leczenia ratującego, ani chemioterapii pierwszego rzutu. Jakie jest więc w tej chwili miejsce chemioterapii wysokodawkowej i autotransplantacji w leczeniu guzów zarodkowych? Autorzy starają się odpowiedzieć na to pytanie, analizując wyniki opublikowanych badań klinicznych – od pierwszych prób przeprowadzonych jeszcze w latach 70., po zakończone niedawno prospektywne, randomizowane międzynarodowe badanie III fazy IT94. Przedstawiają także własny dorobek – wyniki leczenia chemioterapią wysokodawkową u 15 pacjentów ze źle rokującymi guzami zarodkowymi, którzy otrzymali autologiczny przeszczep szpiku w Klinice Onkologii CSK WAM.

Słowa kluczowe: guzy zarodkowe, chemioterapia wysokodawkowa, autologiczny przeszczep szpiku lub komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej.

Chemioterapia wysokodawkowa guzów zarodkowych – koniec czy początek drogi?

High-dose chemotherapy of germ-cell tumors

– is it the end of the road?

Tomasz Sarosiek, Jakub Żołnierek, Przemysław Langiewicz, Krzysztof Leśniewski-Kmak, Wojciech Z. Pawlak, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Centralny Szpital Kliniczny, Wojskowa Akademia Medyczna w Warszawie

Guzy zarodkowe (GCT – *Germ Cell Tumors*) stanowią niewiele ponad 1 proc. wszystkich nowotworów złośliwych. Jednak w grupie mężczyzn pomiędzy 20. i 35. rokiem życia są one najczęściej rozpoznawanymi nowotworami z grupy guzów litych [1]. Od chwili wprowadzenia schematu BEP jako standardowego leczenia pierwszego rzutu, rokowanie u pacjentów z tą chorobą, nawet w zaawansowanym stadium (IIB–IIIB), jest jednym z najlepszych w onkologii [2, 3, 4]. Szacuje się, że szansę na wyleczenie ma nawet 90 proc. wszystkich chorych, z tego 75–80 proc. z nich uzyskuje trwałą całkowitą remisję już po leczeniu pierwszego rzutu. Jednak nie wszyscy pacjenci mają równie dobre rokowanie. W ocenie rokowania i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych z guzami zarodkowymi ważną rolę odgrywa podział na grupy prognostyczne, opracowany przez IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*) (tab. 1.). U pacjentów z grupy niskiego ryzyka powszechnie przyjętym standardem jest obecnie podanie 3 kursów chemioterapii BEP, co

pozwala na uzyskanie 95 proc. całkowitych remisji. Chorzy, u których stwierdza się niekorzystne czynniki prognostyczne (grupa średniego i wysokiego ryzyka) powinni otrzymać 4 kursy chemioterapii BEP. Pozwala to jednak na wyleczenie tylko 50–65 proc. tych pacjentów. Dodatkowo, w obu grupach, standardowe leczenie obejmuje resekcję pozostałych po chemioterapii zmian resztkowych (jednak tylko przy normalizacji markerów i oczywiście jedynie wtedy, gdy taki zabieg jest wykonalny). W świetle najnowszych doniesień, uzupełniające leczenie chirurgiczne w istotny sposób zwiększa odsetek wyleczeń [5, 6, 7, 8, 9].

Poważny problem terapeutyczny stanowią chorzy, u których, pomimo zastosowania standardowej chemioterapii (i ew. leczenia operacyjnego), nie udało się uzyskać całkowitej remisji. Stanowią oni ok. 5 proc. pacjentów z grupy z dobrym rokowaniem i aż 35–50 proc. z grupy z niepomyślnymi czynnikami prognostycznymi. Przy obecnie stosowanych schematach chemioterapii II rzutu, mają oni zale-

High dose chemotherapy supported with autologous bone marrow (BM) or peripheral blood stem cells transplantation (PBSCT) is becoming an increasingly considered option for salvage treatment in patients with disease resistant to platinum-based chemotherapy regimens or recurrent germ cell tumours (GCT). According to published data coming from retrospective matched-pair analyses or phase I-II clinical trials such approach can produce approximately 26–57% of durable complete responses. It is a strong promise of certain progress that is going to be achieved in the closest future as we are able to cure only about 25% of such patients with standard-dose salvage chemotherapy schedules. The next emerging problem is the treatment of so-called poor prognosis patients who are suffering from non-seminomatous GCT with: mediastinal primary tumour location and/or non-pulmonary visceral metastases and/or with defined elevation in b-HCG/AFP/LDH levels. It seems that the introduction of high dose chemotherapy as the first line treatment for this group of patients should result in a 20% increase of cure-rate, when compared to the standard treatment. Although these conclusions can already be drawn from phases II trials, there is a strong need to support them with randomised multi-center phase III clinical trials. However, to date, the phase-III clinical trials had failed to confirm the superiority of high-dose chemotherapy – neither in the salvage nor in the first line treatment. Why is it so? While taking IT-94 under consideration one can risk the hypothesis that it is due to rather small differences in dose-levels and -intensity of cytotoxic agents between arms of the trial, therefore much longer follow-up periods are needed to show benefits coming from such treatment approach. So where is the place of high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow/periphe-

dwie ok. 20–25 proc. szans na wyleczenie [10, 11].

Oddzielnym zagadnieniem i wyzwaniem jest terapia chorych ze wznową po leczeniu pierwszego rzutu. Choć zastosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie, ifosfamidzie i vinblastynie (VeIP), w połączeniu z chirurgicznym usuwaniem zmian rezydualnych, pozwala na uzyskanie u takich chorych do 60 proc. całkowitych remisji, to jedynie 20–30 proc. takich pacjentów udaje się w efekcie wyleczyć [12, 13, 14]. Szczególnie złe rokowanie mają w tej grupie chorzy z pierwotnie pozajądrową, a zwłaszcza śródpiersiową, lokalizacją guza. Ponadto działania niepożądane związane z leczeniem II rzutu są już znaczne – wyraźnie zaznacza się mielotoksyczność (70 proc. chorych z neutropenią III–IV^o wg WHO) i nefrotoksyczność (8 proc. chorych) u osób poddanych takiej terapii.

CHEMIOTERAPIA WYSOKODAWKOWA W LECZENIU RATUJĄCYM

Jak widać, istnieje duża grupa pacjentów, z reguły młodych i w dobrym stanie ogólnym (bez poważnych dodatkowych obciążeń internistycznych), dla których konieczne jest opracowanie nowych strategii leczenia ratującego – bardziej efektywnych i mniej toksycznych od dotychczas stosowanych. Próby rozwiązania tego problemu idą obecnie w dwóch kierunkach. Pierwszy to próba wprowadzenia nowych skojarzeń cytostatyków (np. schematy zawierające paclitaxel lub gemcytabinę) [15, 16]. Konkurencyjną strategią jest intensyfikacja leczenia z wykorzystaniem starych leków, które mają dobrze udokumentowane działanie w I i II rzucie leczenia. W tym przypadku przełamanie istniejącej oporności wymaga podawania cytostatyków w wysokich mieloablacyjnych dawkach, po których ko-

nieczne jest odtworzenie układu krwiotwórczego. Czyni się to poprzez przeprowadzenie przeszczepu autologicznego szpiku lub komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej. Czasem też, obie strategie są z powodzeniem łączone – np. wprowadza się schematy leczenia, które kojarzą chemioterapię mieloablacyjną z podawaniem konwencjonalnych dawek taksanów w leczeniu indukcyjnym przed przeszczepem [17].

Badania I i II fazy

Cytostatyki, które mają udokumentowaną skuteczność w leczeniu guzów zarodkowych to grupa nieliczna. Zalicza się do nich sole platyny, oxazofosforany (cyklofosfamid oraz ifosfamid), vinblastynę, bleomycynę, etopozyd, a z nowszych leków paclitaxel i gemcytabinę. Z tej grupy vinblastyna, bleomycyna i paclitaxel nie nadają się do intensyfikacji leczenia, ze względu na kumulującą się toksyczność, rosnącą wraz z dawką. Podobnie wygląda sytuacja z cisplatyną, w przypadku której obserwuje się znaczny wzrost nefrotoksyczności i ototoksyczności po przekroczeniu dawki 150 mg/m². Tak więc do wykorzystania w chemioterapii wysokodawkowej pozostaje niewiele leków – pochodne iperytu azotowego (cyklofosfamid i ifosfamid), karboplatyna (mniej toksyczna od cisplatyny) i etopozyd.

Pierwsze próby intensyfikacji chemioterapii w guzach zarodkowych przeprowadzili już w I połowie lat 70. Buckner i wsp., którzy do kondycjonowania przed przeszczepem używali mieloablacyjnych dawek cyklofosfamidu [18]. W późniejszych próbach, na początku lat 80., wykorzystywano wysokodawkowy etopozyd, skojarzenia etopozydu z cyklofosfamidem, lub etopozydu z melfalanem [19, 20, 21]. W tym samym czasie, wprowadzenie cisplatyny do standardowej chemioterapii guzów za-

ral blood stem cell transplantation in the contemporary treatment of germ cell tumours? What are potential options for future coming? These are questions, authors of this review article are trying to answer by analysing the published clinical data – from the first experiments in early seventies, till the recently completed randomised international phase III study IT-94. The authors' own experience – results of HDC treatment in fifteen patients with poor-prognosing GCT is revealed as well.

Key words: high dose chemotherapy, autologous bone marrow of stem cell transplantation, germ cell tumors.

rodkowych przyniosło znaczącą poprawę wyników leczenia. Wykazano też, że odsetek odpowiedzi i długotrwałych przeżyć rośnie wraz ze zwiększaniem całkowitej dawki tego leku w schemacie [22, 23]. Jednak po pierwszych próbach, ze względu na dość szybki wzrost toksyczności przy zwiększaniu dawek cisplatyny, miejsce w schematach kondycjonowania znalazł jej analog – karboplatyna [24, 25].

Schematy dwulekowe

Pierwszym, który przeprowadził badanie kliniczne i ocenił wyniki leczenia pacjentów z guzami zarodkowymi schematem opartym na wysokich dawkach karboplatyny był Nichols [26]. Było to badanie I/II fazy, którym objęto 33 chorych z potwierdzonymi histologicznie GCT, ze stwierdzoną wcześniej opornością na leczenie (definiowaną poprzez brak całkowitej remisji po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii zawierających cisplatynę lub progresję choroby, stwierdzoną w ciągu 4 tyg. od podania ostatniego cyklu chemioterapii). W większości byli to chorzy dość ciężko przeleczeni. Za źródło komórek macierzystych do odbudowy hemopoezy po HDC służył szpik kostny, pobierany operacyjnie przed rozpoczęciem leczenia. Kondycjonowanie składało się z etopozydu w stałej dawce 1 200 mg/m² i karboplatyny w dawkach rosnących od 900 mg/m² do 2 000 mg/m². Dwudziestu chorych otrzymało drugi kurs chemioterapii wysokodawkowej (ze stałą dawką karboplatyny 1 500 mg/m²) i kolejny przeszczep. Toksyczność leczenia, w porównaniu z wynikami współcześnie publikowanych badań, była znaczna. Wbrew obawom autorów główny profil działań niepożądanych nie przejawiał się, w neuro-, nefro- czy ototoksyczności, lecz w znacznej toksyczności hematologicznej. U wszystkich chorych wystąpiła neutropenia

i trombocytopenia IV^o wg WHO. Wszystkim procedurom towarzyszyła też gorączka neutropeniczna, której w 30 proc. przypadków towarzyszyła potwierdzona laboratoryjnie bakteriemia. Czas trwania neutropenii z poziomem PMC <500 komórek/mcl wynosił średnio aż 24 dni. Z innych częstszych działań niepożądanych odnotowano niezbyt nasilone *enterocolitis* i *muco-sitis*, zaś u 8 pacjentów obserwowano toksyczne uszkodzenie wątroby. Z powodu powikłań bezpośrednio związanych z leczeniem zmarło siedmiu chorych (21 proc.), w tym pięciu miało udokumentowaną posocznicę, a jeden VOD. Wszystkie zgony wystąpiły w fazie neutropenii po przeszczepie. Obiektywną odpowiedź udało się uzyskać u 14 pacjentów, w tym całkowite remisje u 8. Z tej grupy, 4 chorych miało wznowę choroby w okresie 12 mies. od przeszczepu. Z 4 pozostałych 1 zmarł w 22. mies. z powodu związanej z leczeniem ostrej białaczki, zaś 3 udało się prawdopodobnie wyleczyć (co daje mniej niż 10 proc. skuteczności). Zatem pierwszych prób zastosowania chemioterapii wysokodawkowej w leczeniu ratującym u chorych z guzami zarodkowymi, żadną miarą nie można zaliczyć do udanych. Trzeba jednak podkreślić, że pacjenci kwalifikowani do tego historycznego badania byli w większości ciężko przeleczeni (50 proc. z nich otrzymało wcześniej co najmniej 3 schematy chemioterapii), zaś 67 proc. miało udokumentowaną oporność na cisplatynę. Kolejnym czynnikiem, który zwiększał śmiertelność około-przeszczepową było stosowanie szpiku kostnego, jako źródła komórek macierzystych. Nie zniechęceni tymi dość słabymi rezultatami, Nichols i badacze zrzeszeni w ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) zainicjowali kolejne wieloośrodkowe badanie II fazy [27]. Kryteria kwalifikacji i schemat kondycjonowania były takie same.

Tab. 1. Czynniki rokownicze u pacjentów z guzami zarodkowymi - klasyfikacja *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCG)*

Nienasieniaki	Nasieniaki
dobre rokowanie	
pierwotna lokalizacja: jądro/przestrzeń zaotrzewnowa brak przerzutów do narządów mięsaszowych (za wyjątkiem przerzutów do płuc) dobry poziom markerów: AFP < 1000 ng/ml oraz BHCG < 5000 iu/l oraz LDH < 1,5 raza górna granica normy	każda pierwotna lokalizacja brak przerzutów do narządów mięsaszowych (za wyjątkiem przerzutów do płuc) prawidłowy poziom AFP, dowolny poziom BHCG i LDH
56 proc. nienasieniaków 5-letni PFS = 89 proc. 5-letni OS = 92 proc.	90 proc. nasieniaków 5-letni PFS = 82 proc. 5-letni OS = 86 proc.
średnie rokowanie	
pierwotna lokalizacja: jądro/przestrzeń zaotrzewnowa brak przerzutów do narządów mięsaszowych (za wyjątkiem przerzutów do płuc) stwierdzenie podwyższenia poziomu któregośkolwiek z markerów: AFP ≥ 1 000 ng/ml ale ≤ 50 000 ng/ml lub BHCG ≥ 5 000 iu/l ale ≤ 50 000 iu/l lub LDH ≥ 1,5 raza ale ≤ 10 razy górna granica normy	każda pierwotna lokalizacja obecne przerzuty do narządów mięsaszowych (za wyjątkiem przerzutów do płuc) prawidłowy poziom AFP, dowolny poziom BHCG i LDH
28 proc. nienasieniaków 5-letni PFS = 75 proc. 5-letni OS = 80 proc.	10 proc. nasieniaków 5-letni PFS = 67 proc. 5-letni OS = 72 proc.
złe rokowanie	
pierwotna lokalizacja: śródpiersie przerzuty narządów mięsaszowych (oprócz płuc) stwierdzenie podwyższenia poziomu któregośkolwiek z markerów: AFP > 10 000 ng/ml lub BHCG > 50 000 iu/l (10 000 ng/ml) lub LDH > 10 razy górna granica normy	nie ma takich pacjentów
16 proc. nienasieniaków 5-letni PFS = 41 proc. 5-letni OS = 48 proc.	

Wyjątek stanowiło zastosowanie stałej dawki karboplatyny 1 500 mg/m². Tę bowiem dawkę uznano, na podstawie wyników poprzedniego badania, za bezpieczną. Ogółem zakwalifikowano 40 pacjentów, z czego 22 otrzymało 2 kursy chemioterapii wysokodawkowej. Toksyczność i wyniki były bardzo podobne, jak w pierwszym badaniu – 5 (13 proc.) pacjentów zmarło z powodu komplikacji po leczeniu. Uzyskano 8 częściowych i 9 całkowitych remisji. U 5 pacjentów z grupy, która uzyskała CR, odnotowano długotrwałe przeżycia (ponad 2 lata). Natomiast u wszystkich chorych z częściową odpowiedzią stwierdzono progresję choroby – średnio w ciągu 2,5 mies. od przeszczepu. Na uwagę

zasługują wyjątkowo złe wyniki leczenia u chorych z pierwotną śródpiersiową lokalizacją guza – z 11 pacjentów uczestniczących w badaniu, żaden nie uzyskał całkowitej remisji. Mądrzejsi o te doświadczenia Nichols i pozostali badacze z *Indiana University* zaplanowali kolejne badanie [28]. Tym razem zastosowano znacznie surowsze kryteria kwalifikacji. Do programu włączani byli jedynie chorzy z nowotworami wywodzącymi się pierwotnie z jądra i tylko w nawrocie po chemioterapii I rzutu (wykluczono wszystkich pacjentów z opornością na leczenie). Po między sierpniem 1992 r. a kwietniem 1998 r. zakwalifikowano 65 pacjentów. Choć stanowili oni stosunkowo jednorodną grupę pod

względem rozpoznania, to w zależności od okresu, w którym kwalifikowano ich do programu, otrzymywali nieco inne schematy leczenia. 56 pacjentów przed rozpoczęciem chemioterapii wysokodawkowej otrzymało jeden (n=40) lub dwa (n=16) kursy chemioterapii konwencjonalnej. Z reguły był to VeIP, ale podawano też BEP, PVB i VIP. Kondycjonowanie przed przeszczepem składało się z karboplatyny w całkowitej dawce 2 100 mg/m² i etopozynu w dawce 2 250 mg/m². 58 chorych (89,2 proc.) otrzymało drugi kurs takiej chemioterapii i drugi przeszczep. Materiał do przeszczepu stanowił autologiczny szpik kostny (u pierwszych 25 chorych) lub hematopoetyczne ko-

Tab. 2. Wstępne wyniki badania EBMT IT-94

Odsetek	Ramię A (standardowe)	Ramię B (wysokodawkowe)
całkowitych odpowiedzi (CR)	41 proc.	44 proc.
częściowych odpowiedzi (PR)	17 proc.	18 proc.
12-miesięcznych przeżyć wolnych od choroby (PFS)	48 proc.	52 proc.
3-letnich przeżyć całkowitych (OS)	53 proc.	53 proc.
zgonów związanych z leczeniem (TRM)	2	9

mórki macierzyste z krwi obwodowej (u pozostałych 40). U ostatnich 10 chorych zastosowano terapię genową – autologiczne komórki CD 34+, uzyskane w drodze leukoferezy, przed przetoczeniem były transdukowane genem *mdr-1* (*multi-drug resistance*). Gen ten koduje glikoproteinę GP-170, która działa jak pompa błonowa – wykorzystując energię zgromadzoną w ATP aktywnie transportuje cząsteczki leków (w tym cytostatyków) poza komórkę. Po drugim przeszczepie pacjenci z tej ostatniej grupy otrzymywali jeszcze 3-miesięczne leczenie konsolidujące doustnym etopozydem (50 mg/m²/dobę przez 21 dni w miesiącu). Podobne leczenie konsolidujące otrzymało również 16 wcześniejszych pacjentów. Ogólna toksyczność była akceptowalna – odnotowano 57 epizodów gorączki neutropenicznej (w tym 11 z dodatnimi posiewami krwi). Biegunka III lub IV^o wg WHO była drugim najczęstszym powikłaniem i towarzyszyła 32 cyklom chemioterapii wysokodawkowej (w tym w 5 przypadkach wykryto obecność *C. difficile* w kale). U 6 chorych doszło do uszkodzenia nerek z poziomem kreatyniny powyżej 2,0 mg/dl. Nie odnotowano jednak żadnych zgonów związanych bezpośrednio z leczeniem.

Ciekawostką jest fakt, że ostatnich 12 pacjentów w badaniu było leczonych w trybie ambulatoryjnym, z tego tylko 6 wymagało przyjęcia do szpitala z powodu komplikacji po przeszczepie. Jeśli chodzi o wyniki, to rezygnacja

z kwalifikowania pacjentów poprzednio leczonych wieloma schematami chemioterapii i z gorzej rokującą pierwotną lokalizacją guza, przyniosła oczekiwane rezultaty – u 42 chorych uzyskano CR, z tego u 29 po samej chemioterapii, a kolejnych 13 po chirurgicznym usunięciu zmian resztkowych. Z tej grupy 37 pacjentów (57 proc. całej populacji) miało długie okresy przeżycia wolnego od choroby – średnio 39 mies. Wyniki tego badania po raz pierwszy jasno pokazały, że jeżeli leczenie chemioterapią wysokodawkową i autologicznym przeszczepem ma mieć jakikolwiek sens, to powinno być proponowane pacjentom możliwie jak najwcześniej – najlepiej zaraz po chemioterapii I rzutu.

Schematy trójlekowe

Mniej więcej w tym samym czasie co Nichols (czyli w 1986 r.) grupa włoskich badaczy skupionych wokół Giovanniego Rostiego (*Italian Cooperative Group*) rozpoczęła wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy o podobnych założeniach [29, 30]. Kwalifikowano do niego pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej remisji w przebiegu chemioterapii I i II rzutu, chorych u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia oraz pacjentów ze wznową po leczeniu I rzutu. W kondycjonowaniu stosowano początkowo schemat zawierający etopozyd (w dawce 1 800–2 400 mg/m²) i karboplatynę (w dawce 1 350–1 800 mg/m²). W późniejszym okresie do kondycjonowania dołączono wysokodawkowy ifosfamid. Do 2000 r. 84

chorych (średnia wieku 29 lat) otrzymało w sumie 105 kursów chemioterapii wysokodawkowej. Długotrwałe przeżycia wolne od choroby odnotowano u 28 pacjentów (33 proc.). Komplikacje związane z procedurą przyczyniły się do zgonu 10 chorych.

Najbardziej popularny dziś w Europie schemat kondycjonowania chorych z CGT, czyli trójlekowy CarboPEC (lub CEC), został opracowany na początku lat 90., równolegle we Francji (*Institute Gustave-Roussy*) i Stanach Zjednoczonych (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York*) [31, 32, 33].

W schemacie tym do stosowanych już wcześniej karboplatyny i etopozydu dołączono wysokodawkowy cyklofosfamid. W wyniku badań I fazy określono bezpieczne dawki leków w tym skojarzeniu na 1 750 mg/m² dla etopozydu, 6 400 mg/m² dla cyklofosfamidu i 1 600 mg/m² dla karboplatyny. Do 1996 r. w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* schemat Carbo-PEC otrzymało w sumie 58 chorych, z opornymi na leczenie I rzutu guzami zarodkowymi [34]. Źródłem komórek macierzystych do przeszczepu był u większości z tych chorych szpik kostny. Uzyskano 23 całkowite remisje (40 proc.), w tym 12 długotrwałych (średni czas obserwacji wynosił 28 mies.). Siedmiu pacjentów zmarło z powodu powikłań związanych z leczeniem.

Po drugiej stronie oceanu większą popularnością cieszył się początkowo konkurencyjny schemat kondycjonowania – zawierający oprócz karboplatyny i etopozydu

Tab. 3. Toczące się randomizowane badania III fazy, oceniające skuteczność HDC w I rzucie leczenia guzów zarodkowych, u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (z grupy wysokiego ryzyka)

Kraj	Grupy	Ramię standardowe	Ramię wysokodawkowe	Rekrutacja
USA	SWOG ECOG CALB	4 razy BEP	2 razy BEP + 2 x CarboPEC	170/220
Europa	EOTRC GUG German TCSG Spanish GCCSG	4 razy BEP	raz VIP + 3 x HD-VIP	34/222
Włochy	NCI Milan	4 razy BEP	2 razy BEP + raz HDS	30/100

(w podobnych dawkach) wysokodawkowy ifosfamid (w dawce 6 000–12 500 mg/m²) zwany Carbo-PEI, CEI lub ICE. Margolin i wsp. [35] podawali 2 sekwencyjne cykle takiej chemioterapii u 18 pacjentów i po 1 cyklu u 2 kolejnych chorych. Nie było poważniejszych działań niepożądanych i żaden pacjent nie zmarł z powodu powikłań po leczeniu. Średni czas obserwacji wynosił 45 mies. Dziewięciu chorych (45 proc.) uzyskało długotrwałe całkowite remisje, utrzymujące się od 23 do 70 mies. po przeszczepie. W kilku innych badaniach I i II fazy, pomimo wysokiej skuteczności, skojarzenie wysokodawkowego ifosfamidu z wysokimi dawkami karboplatyny okazało jednak się znacznie bardziej nefrotoksyczne od schematu zawierającego cyklofosfamid [36, 37, 38].

W ostatnich latach podejmowane są działania mające na celu zwiększenie skuteczności chemioterapii wysokodawkowej w leczeniu ratującym u pacjentów z GCT. Dlatego w badaniach klinicznych przeważa tendencja do podawania dwóch, lub większej liczby cykli takiego leczenia, w krótkich odstępach. Próby tego typu prowadzone są w Indianapolis (wspomniany wcześniej Nichols) i w kilku ośrodkach europejskich [39]. Rhodenhuis i wsp., w badaniu obejmującym chorych z pierwszą, drugą, a nawet trzecią wznową guza zarodkowego, stosowali sekwencyjne 2 cykle chemioterapii w dawkach standardowych i 2 w dawkach mieloablacyjnych [40]. Pierwszy cykl, który wykorzystywany był też jako mobilizacja ko-

mórek macierzystych do przeszczepu, składał się z ifosfamidu (4 g/m² d1) i etopozydu (100 mg/m² d1-d3). Następnie podawano G-CSF (w dawce 10 mcg/kg/dobę) aż do momentu, gdy w wyniku zabiegów leukoferezy zgromadzono niezbędną liczbę komórek CD34. Drugi kurs zawierał karboplatynę (AUC10 mg. ml-1 min d1) i etopozyd (500 mg/m² d1-d3). Gdy tylko chorzy zdążyli odbudować się hematologicznie po drugim kursie, otrzymywali 2 sekwencyjne kursy chemioterapii wysokodawkowej CTC zawierającej cyklofosfamid (6 g/m²), thiotepę (480 mg/m²) i karboplatynę (AUC 20 mg. ml-1 min). Z 35 pacjentów zakwalifikowanych do programu, drugi kurs HDC otrzymało 25 chorych. Toksyczność była akceptowalna – z poważniejszych działań niepożądanych wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza (u 3 chorych) i VOD (u 4). To ostatnie powikłanie stało się przyczyną śmierci jednego z pacjentów. Długotrwałe przeżycia wolne od choroby odnotowano u 19 chorych (54 proc.), przy średnim czasie obserwacji 26 mies. W grupie 29 pacjentów, którzy nie mieli negatywnych czynników prognostycznych (takich jak oporność na cisplatynę, wysoki poziom markerów czy lokalizacja śródpiersiowa), odsetek długotrwałych remisji wynosił aż 65 proc.

Zastosowanie nowych cytostatyków

Inną strategią, mającą poprawić wyniki leczenia, zwłaszcza u chorych ze stwierdzoną opornością

na cisplatynę, jest włączanie do schematów chemioterapii nowych cytostatyków (głównie paclitaxelu). Istotnym czynnikiem w doborze nowych cytostatyków jest brak oporności krzyżowej z dotychczas stosowanymi lekami. Znajduje to zastosowanie zarówno w chemioterapii standardowej, jak i w wysokodawkowej. W przypadku wysokiej dawki, postępowanie takie mogłoby poprawić wyniki leczenia u pacjentów intensywnie przeleczonych lub ze stwierdzoną opornością na cisplatynę.

Motzer i wsp. opracowali program, w którym chorzy z GCT otrzymywali 2 kursy chemioterapii indukcyjnej, składającej się z paclitaxelu z ifosfamidem w konwencjonalnych dawkach oraz 3 sekwencyjnych kursów karboplatyny z etopozydem w dawkach ablacyjnych [17]. Chemioterapia standardowa podawana była w odstępach 14-dniowych, podczas gdy cykle chemioterapii wysokodawkowej, ze wsparciem hematologicznym w postaci komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej – co 14–21 dni. Zakwalifikowano 37 chorych – wszyscy mieli udokumentowaną oporność na cisplatynę i przynajmniej jeden niekorzystny czynnik rokowniczy, prognozujący gorszą odpowiedź na leczenie. Dwudziestu jeden chorych uzyskało całkowite remisje, a piętnastu (41 proc.) – długotrwałe przeżycia wolne od choroby (przy średnim czasie obserwacji 30 mies.). Wyniki leczenia były lepsze niż przy zastosowaniu tradycyjnej chemio-

terapii wysokodawkowej, która u takich źle rokujących chorych daje zaledwie 15 do 25 proc. trwałych remisji [41, 42].

Rick i wsp. stosowali podobny schemat leczenia, podając najpierw 3–4 cykle chemioterapii konwencjonalnej TIP, zawierającej paclitaxel, ifosfamid i cisplatynę, a następnie 1 kurs chemioterapii wysokodawkowej CET (karboplatyna 1 500 mg/m², etopozyd 1 800 mg/m², thiotepa 450–750 mg/m²) [43]. Do programu zakwalifikowano 80 pacjentów. 62 spośród nich otrzymało chemioterapię wysokodawkową. W tej grupie uzyskano 32 proc. długotrwałych przeżyć wolnych od choroby, przy średnim czasie obserwacji równym 3 lata (22–46 mies.). Toksyczność była akceptowalna – 1 pacjent zmarł z powodu powikłań związanych z leczeniem, a u pozostałych głównym działaniem niepożądanym była polineuropatia obwodowa (29 proc.) i toksyczność skórna (15 proc.).

W badaniu przeprowadzonym przez Shamasha i wsp., po zastosowaniu schematu TIP u 30 pacjentów w leczeniu indukcyjnym przed chemioterapią wysokodawkową, uzyskano 47 proc. trwałych remisji (przy średnim czasie obserwacji 40 mies.) [44].

Badania III fazy

Pod koniec lat 90., pomimo dużej liczby badań II fazy, wciąż nie było bezpośrednich dowodów na przewagę chemioterapii wysokodawkowej nad standardową chemioterapią II rzutu w leczeniu ratującym pacjentów GCT. Pewne wnioski co do większej skuteczności takiego leczenia można wyciągnąć z opublikowanych niedawno wyników retrospektywnej analizy porównawczej (*matched-pair analysis*) [45]. Do porównania wybrano 74 pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię wysokodawkową. Dopasowano do nich, odpowiadających im pod względem rozpo-

znania, pierwotnej lokalizacji guza, poziomu markerów i odpowiedzi na leczenie I rzutu chorych, którzy otrzymali standardowe leczenie ratujące. Wyniki analizy sugerowały, że zastosowanie HDC może poprawić o ok. 6 do 12 proc. całkowite 2-letnie przeżycia (OS) i o ok. 9–11 proc. 2-letni PFS. Przewidywana korzyść z zastosowania chemioterapii wysokodawkowej była jednak mniejsza niż wynikałoby to z badań klinicznych II fazy. Dlatego sporo emocji towarzyszyło oczekiwaniu na zakończenie badania IT-94 – pierwszego i jak do tej pory jedynego, dużego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania III fazy. Celem badania IT-94 (*International Study for Salvage Treatment of Germ Cell Tumors*), przeprowadzonego pod egidą EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), miała być definitywna odpowiedź na pytanie, czy w leczeniu ratującym u pacjentów z GCT chemioterapia wysokodawkowa jest rzeczywiście lepsza od konwencjonalnej. Do programu kwalifikowano pacjentów z guzami zarodkowymi (również *seminoma*), wywodzącymi się z jądra lub o etiologii pozajądrowej, leczonych w I rzucie schematem chemioterapii opartym na cisplatynie, którzy mieli wznowę po takim leczeniu lub nigdy nie uzyskali całkowitej remisji. Czynnikiem dyskwalifikującymi była oporność na cisplatynę, definiowana jako powiększanie się zmian nowotworowych lub wzrost poziomu markerów w trakcie lub w ciągu miesiąca po zakończeniu chemioterapii. Przerzuty do OUN nie stanowiły przeciwwskazania do włączania pacjentów do badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali najpierw 2 kursy chemioterapii indukcyjnej w dawkach standardowych – VeIP lub PEI. Schemat VeIP (vinblastyna, ifosfamid, cisplatyna) stosowano u chorych, którzy w chemioterapii I rzutu otrzymywali etopozyd, natomiast PEI (etopo-

zyd, ifosfamid, cisplatyna) podawano tym, którzy wcześniej leczyli się vinblastyną. W ciągu 21 dni po drugim kursie wykonywano badania kontrolne – jeśli na tym etapie stwierdzano oporność na leczenie, pacjent był wyłączany z programu. Chorzy, którzy odpowiedzieli na 2 kursy leczenia indukcyjnego, podlegali randomizacji do dwóch ramion. Pacjenci w ramieniu A otrzymywali jeszcze 2 kursy chemioterapii standardowej (VeIP lub PEI), zaś tym z ramienia B podawano 1 cykl chemioterapii standardowej, a następnie 1 kurs wysokodawkowej chemioterapii CarboPEC i autologiczny przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych hemopoezy izolowanych z krwi obwodowej. W kondycjonowaniu wykorzystywano schemat CarboPEC. Składał się on z 1 800 mg/m² etopozynu, 6 400 mg/m² cyklofosfamidu oraz dawki karboplatyny zależnej od klirensu EDTA (zakres dawek od 1 000 do 22 000 mg/m²). Wszystkie leki podawano w czasie 4-dniowego schematu chemioterapii. Ewentualne zmiany resztkowe, pozostałe po leczeniu, były usuwane chirurgicznie – udaną resekcją wszystkich pozostałości po guzie kwalifikowano jako CR. W wypadku uzyskania jedynie częściowej odpowiedzi lub stwierdzenia żywych komórek nowotworowych w usuniętym materiale, dozwolone było dalsze leczenie systemowe – drugi kurs chemioterapii wysokodawkowej i drugi przeszczep lub chemioterapia w dawkach standardowych – wedle uznania lekarza prowadzącego. Pomiędzy 15 stycznia 1995 r. a 31 stycznia 2001 r. w 43 zrzeszonych w EBMT ośrodkach onkologicznych z 11 krajów europejskich zrandomizowano w sumie 280 pacjentów, w tym 233 z przerzutowymi guzami jądra, 23 z ogniskiem pierwotnym w przestrzeni zaotrzewnowej i 24 o pierwotnie śródpiersiowej lokalizacji guza. 35 proc. pacjentów zakwalifikowanych

do badania miało wznowę choroby po chemioterapii I rzutu, zaś 65 proc. stanowili chorzy, u których w trakcie leczenia I rzutu nie udało się uzyskać całkowitej remisji. Średni czas obserwacji wynosił 41 mies. Wstępne, będące przykrym zaskoczeniem dla entuzjastów chemioterapii wysokodawkowej wyniki badania zostały przedstawione na zjeździe ASCO w maju 2002 r. [46]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwoma ramionami w odsetkach całkowitych i częściowych odpowiedzi, ani pod względem odsetka 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS: 48 proc. vs 52 proc.) i całkowitych przeżyć po 3 latach (OS 53 proc. vs 53 proc. – patrz tab. 2). Jedyną zauważalną różnicą dotyczyła liczby zgonów związanych z komplikacjami po leczeniu – 2 przypadki w grupie otrzymującej standardową chemioterapię i 9 w ramieniu wysokodawkowym. Ze strony statystycznej badanie zostało zaprojektowane w taki sposób, aby z 80-procentową czułością wykryć 15-procentową różnicę w odsetkach 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS) pomiędzy ramionami, przy założeniu, że dla ramienia standardowego parametr ten wynosić będzie 25 proc. (alfa 0.05). Czym tłumaczyć gorsze od oczekiwanych wyniki w ramieniu wysokodawkowym? Prawdopodobnie przyczyną była zbyt mała różnica w intensywności chemioterapii pomiędzy ramieniem wysokodawkowym i standardowym. Jeśli porównać całkowite dawki cytostatyków w obu ramionach, to chorzy w ramieniu B otrzymali zaledwie o 75 proc. więcej pochodnych platyny, o 95 proc. większą dawkę etopozyd i zaledwie o 55 proc. wyższą dawkę oxazofosforanów (IFO i CTX). O ile w większości wcześniejszych badań fazy II, pacjenci otrzymywali 2 sekwencyjne kursy chemioterapii wysokodawkowej, to z niejasnych wzglę-

dów autorzy badania zdecydowali się na podanie tylko jednego kursu. Aby oddać im sprawiedliwość, trzeba jednak powiedzieć, że zastosowana w trialu standardowa chemioterapia VeIP sama w sobie jest leczeniem dość intensywnym, a wyniki zarówno w ramieniu standardowym, jak i wysokodawkowym były i tak 2-krotnie lepsze, od tych podawanych w literaturze (tylko 21–23 proc. trwałych całkowitych remisji w leczeniu II rzutu). Być może w kolejnych raportach z badania, w miarę jak będą wydłużać się czasy obserwacji, niewielka różnica na korzyść chemioterapii wysokodawkowej stanie się bardziej znamieną. Już w tej chwili można też pomyśleć o badaniu, w którym chorzy zakwalifikowani do ramienia wysokodawkowego zamiast 1 otrzymają 2 kursy chemioterapii mieloablacyjnej – z licznych badań klinicznych, jak też skromnych doświadczeń naszego ośrodka wynika, że taka intensyfikacja leczenia jest dobrze tolerowana i może poprawić wyniki leczenia.

HDC W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU

Historycznie, chemioterapię wysokodawkową w leczeniu I rzutu guzów zarodkowych zaczęto stosować znacznie później niż w leczeniu ratującym. Populacją, u której zastosowanie HDC mogłoby przynieść poprawę wyników leczenia, są chorzy należący do zdefiniowanej przez IGCCCG grupy o złym rokowaniu (tab. 1.). Zastosowanie tradycyjnych metod leczenia pozwala na uzyskanie trwałych 5-letnich remisji u zaledwie 41 proc. takich pacjentów. Podejrzewano, że chemioterapia wysokodawkowa mogłaby poprawić te wyniki – teza ta znalazła też potwierdzenie w kilku późniejszych badaniach klinicznych II fazy. Jednak pierwsze doświadczenia były złe. Przeprowadzone w pod koniec lat 80. w *Institute Gustave Roussy*

(IGR) randomizowane badanie T87, porównujące 4 cykle konwencjonalnej chemioterapii PVeBV z 2 cyklami zmodyfikowanej PVeBV i 1 kursem wysokodawkowej chemioterapii PEC (cisplatyna, etopozyd, cyklofosfamid), dało więcej 2-letnich przeżyć w ramieniu konwencjonalnym (80 proc. *versus* 60 proc.) [47]. Jednak do wyników tego badania należy podchodzić z pewną ostrożnością. Pomimo dość dużej populacji zakwalifikowanych pacjentów (57 chorych w każdym ramieniu), było ono krytykowane za błędy metodyczne – przede wszystkim całkowita dawka cisplatyny u chorych w ramieniu wysokodawkowym była taka sama lub nawet niższa niż u pacjentów z ramienia konwencjonalnego, a PVeBV nie może być uznawany za standardowy schemat leczenia I rzutu. Ponadto 30 proc. pacjentów z ramienia wysokodawkowego nie dokończyło leczenia z powodu działań niepożądanych. Pierwszymi, którzy wykazali, że HDC w leczeniu pierwszego rzutu może rzeczywiście zwiększać odsetek wyleczeń byli Motzer i wsp. [48]. U pacjentów spełniających kryteria IGCCCG co do złego rokowania, podawali oni najpierw 2 kursy standardowej chemioterapii VAB-6 (VBL, aktynomycyna-D, bleomycyna, CTX, cisplatyna). Jeśli po takim leczeniu utrzymywał się podwyższony poziom markerów, pacjenci otrzymywali 1 lub 2 kursy wysokodawkowej chemioterapii CE (karboplatyna + etopozyd). W przeciwnym przypadku kontynuowano standardową chemioterapię, aż do podania łącznie 4 kursów VAB-6. Schemat wysokodawkowy otrzymało 22 pacjentów, co pozwoliło na uzyskanie trwałych całkowitych remisji u połowy z nich. W 1997 r. ci sami autorzy opublikowali wyniki badania o podobnych założeniach, w którym pacjenci otrzymywali 4 kursy chemioterapii VIP, albo – w przypadku utrzymywania się podwyższonego poziomu mar-

kerów – 2 kursy VIP i 1 lub 2 cykle wysokodawkowej chemioterapii CEC (Carbo-PEC) [49]. Czternastu pacjentów otrzymało chemioterapię wysokodawkową (w sumie 23 cykle), a 16 chorych – tradycyjne leczenie. Połowa pacjentów z grupy wysokodawkowej pozostawała w całkowitej remisji po 30 mies. od przeszczepu. W obu badaniach wyniki leczenia chemioterapią wysokodawkową były nieco lepsze niż u pacjentów, którzy otrzymali leczenie konwencjonalne. Problem w tym, że wg współcześnie obowiązujących kryteriów, również schematu VAB-6 ani VIP nie można uznać za standardowe leczenie pierwszego rzutu.

Dopiero opublikowanie w 1999 r. przez Bokemeyera i wsp. retrospektywnej wieloczynnikowej analizy, porównującej 147 pacjentów leczonych 3 lub 4 kursami sekwencyjnej wysokodawkowej chemioterapii VIP (cisplatyna, etopozyd ifosfamid) z 309 pacjentami, którzy otrzymali standardową chemioterapię VIP lub BEP [50], wykazało, że zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej już w pierwszym rzucie leczenia może przynieść istotną korzyść w grupie pacjentów ze złym rokowaniem. Wszyscy chorzy poddani analizie uczestniczyli w 3 różnych prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych na terenie Niemiec lub w Stanach Zjednoczonych, dzięki czemu stanowili dość jednorodną grupę, dobrze skorelowaną pod kątem czynników ryzyka uwzględnionych w klasyfikacji IGCCCG. Analiza statystyczna wyników wykazała znamienne przewagę chemioterapii wysokodawkowej, gdy brano pod uwagę 2-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS 75 proc. dla grupy HD, 59 proc. dla SD) i ogólnego przeżycia (OS: 82 proc. HD, 71 proc. SD). Po 3 latach w grupie wysokodawkowej żyło 81 proc.,

a w grupie standardowej 61 proc. pacjentów. Ważnym spostrzeżeniem było też odkrycie, że zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepu szpiku, jako leczenia ratującego u tych pacjentów, których nie udało się wyleczyć chemioterapią I rzutu, nie poprawiało odsetka ogólnych przeżyć w tej grupie. Opublikowanie tych rezultatów stało się impulsem do opracowania trzech dużych randomizowanych, prospektywnych badań III fazy (tab. 3.) [47]. W Stanach Zjednoczonych trwa badanie prowadzone wspólnie przez 3 duże grupy – SWOG (*Southwest Oncology Group*), ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) i CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*). Pacjenci są randomizowani do leczenia 4 kursami chemioterapii BEP lub 2 BEP i 2, podawanymi sekwencyjnie, wysokodawkowymi Carbo-PEC. Pierwsze wyniki tego badania będą opublikowane prawdopodobnie na ASCO w 2003 r. W Europie prowadzone są aktualnie 2 badania. Międzynarodowe, pod patronatem EORTC porównuje 4 kursy chemioterapii BEP z 1 kursem chemioterapii VIP w dawkach standardowych i 3 sekwencyjnymi cyklami wysokodawkowego HD-VIP. Grupa włoska, skupiona wokół Narodowego Instytutu Rakowego w Mediolanie, testuje dość skomplikowany program leczenia, w którym podawane są 2 kursy standardowego BEP, a następnie sekwencyjnie: 1 kurs wysokodawkowego cyklofosfamidu, 1 kurs BEP z wysokodawkowym etopozydem i 2 kursy wysokodawkowej karboplatyny.

DOŚWIADCZENIE KLINIKI ONKOLOGII CSK WAM

Pomiędzy 6 listopada 1999 r. a 13 czerwca 2002 r. przeprowadzono w sumie 21 procedur chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych hemopoezy u 15

pacjentów ze źle rokującymi, nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami zarodkowymi. Średni wiek pacjentów wynosił 32 lata (zakres 18–49 lat). Dwunastu chorych miało rozpoznane guzy zarodkowe o charakterze nienasieniaka (*ca. embryonale, choriocarcinoma, teratoma immaturum, yolk sac tumor* lub mieszane).

U 3 występowało czyste utkanie nasieniaka. Dwóch pacjentów zgłosiło się ze wznową, natomiast 13 nigdy nie uzyskało całkowitej remisji. Wcześniejsze leczenie składało się z jednego rzutu u 6, dwóch rzutów u kolejnych 6 i aż trzech rzutów chemioterapii u dalszych 3 pacjentów. Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej leczenie oparte na cisplatynie – najczęściej schemat BEP lub VeIP.

Każdy pacjent zakwalifikowany do programu, który zgłosił się ze wznową lub był tylko po I rzucie leczenia, otrzymywał najpierw chemioterapię indukcyjną – od 2 do 4 kursów VeIP. Z indukcji rezygnowano u pacjentów z oporną chorobą, przeleczonych więcej niż jednym schematem chemioterapii. Jeśli jednak od zakończenia poprzedniego leczenia minęło więcej niż 30 dni, to przed mobilizacją i separacją komórek macierzystych otrzymywali oni pojedynczą dawkę cyklofosfamidu (4 g/m²). U wszystkich chorych komórki do przeszczepu uzyskiwano z krwi obwodowej poprzez wykonanie leukoferezy aparatem Cobe Spectra (od 2 do 7 zabiegów, średnio 4 separacje). U 1 pacjenta pobrano dodatkowo szpik kostny. Do mobilizacji komórek macierzystych wykorzystywano G-CSF, podawane podskórnie w dawce 10 mcg/kg/dobę. Mobilizację za pomocą czynników wzrostowych rozpoczynano w okresie nadiru po drugim cyklu chemioterapii VeIP lub po cyklofosfamidzie. Datę pierwszego zabiegu leukoferezy wyznaczało na podstawie morfologii (pierwszy dzień w którym WBC przekro-

czyło 2 tys. /mm³) lub badania krwi obwodowej w kierunku komórek CD34 (co najmniej 4 razy 10⁴ kom CD34/mL). Średnio udało się uzyskać 2,66 razy 10⁶/kg komórek CD34 na przeszczep (zakres od 1,51 do 4,57). Materiał był zamrażany w oparach ciekłego azotu (-196° C), po wymieszaniu w stosunku 1:1 z płynem konserwującym, składającym się z 20-procentowego roztworu DMSO w 5-procentowej albuminie. W kondycjonowaniu stosowano schemat Carbo-PEC (w czasie 16 procedur) i Carbo-PEI (w czasie 5 procedur). Całkowita podana dawka karboplatyny wynosiła od 1 500 do 2 200 mg/m², etopozyny 1 800 mg/m², cyklofosfamidu 6 400 mg/m², a ifosfamidu 10 g/m² na jeden kurs chemioterapii wysokodawkowej. Osłowo stosowano mesnę (8 000 mg/m²), leki przeciwwymiotne (ondansetron, dexamethason) i odpowiednie nawodnienie (3 000 ml/m²/dobę). Leczenie było stosunkowo dobrze tolerowane, ale 14 procedurom towarzyszyły trudne do opanowania nudności i wymioty. Reinfuzji komórek macierzystych dokonywano w odstępie 48 godz. od ostatniej dawki chemioterapii. Po przeszczepie u wszystkich pacjentów wystąpiła przejściowa pancytopenia z agranulocytozą, niedokrwistością i trombocytopenią. Wszyscy

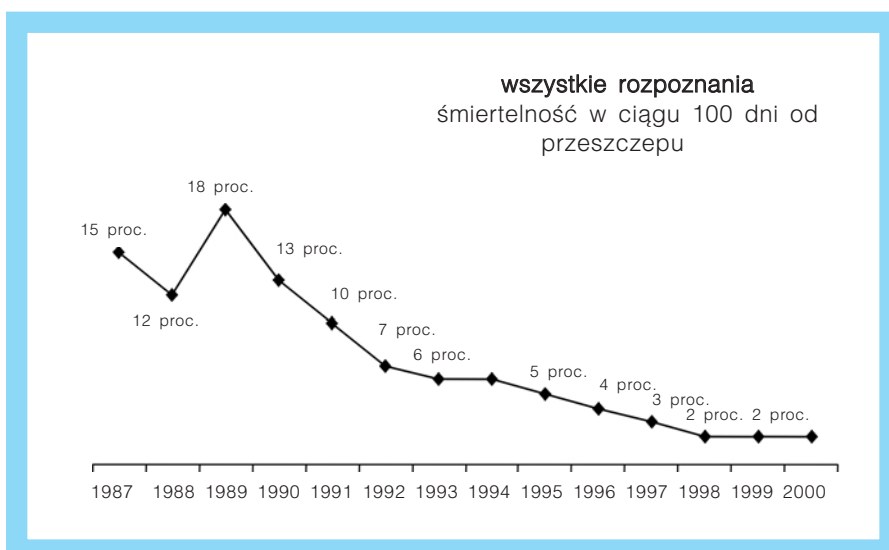
chorzy otrzymywali w tej fazie leczenia G-CSF w dawce 10 mcg/kg, średnio przez 10 dni (zakres 7–13 dni). Stosowano również profilaktyczną antybiotykoterapię – ciprofloksacynę (2 razy 500 mg *p.o.*) i flucanazole (raz 100 mg *p.o.*). Czas do odbudowy neutrocytów do poziomu powyżej 500 kom./mcl wynosił średnio 10 dni (od 7 do 25), podobnie jak czas potrzebny do odbudowy płytek krwi do poziomu powyżej 20 tys. (średnio 10 dni, zakres 5–20 dni). Gorączka neutropeniczna towarzyszyła 14 z 21 procedur (66 proc.). Poza stosowaniem czynników wzrostowych i antybiotyków, w okresie okołoprzeszczepowym pacjenci wymagali przetoczenia średnio 5 j. masy erythrocytarnej i 10 j. masy płytkowej.

Obserwowane powikłania niehepatologiczne, to przede wszystkim biegunka (u 7 pacjentów) i zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (u 4). U 3 chorych doszło do pogorszenia słuchu (w tym u jednego ubytek był znaczny), zaś u 2 – do przejściowego uszkodzenia funkcji nerek. W okresie okołoprzeszczepowym zmarł tylko 1 chory w wieku 49 lat, u którego w 3. dobie po przeszczepie stwierdzono zawał mięśnia sercowego. Pozostałych 5 zgonów, które wystąpiły od 61 do 513 dni po przeszczepie, spowodowanych by-

ło progresją choroby. Średni czas obserwacji chorych po przeszczepie wynosi 14,5 mies. Z grupy 15 pacjentów poddanych leczeniu nadal żyje 9 chorych, w tym u 6 nie stwierdza się żadnych objawów choroby (NED), a 3 ma stabilizację (na poziomie częściowej remisji osiągniętej po przeszczepie). Całkowite remisje utrzymujące się ponad 12 mies. odnotowano, jak do tej pory, u 3 pacjentów (20 proc.). Wynik ten prawdopodobnie poprawi się wraz z wydłużeniem średniego czasu obserwacji.

BEZPIECZEŃSTWO PROCEDURY

Pomimo jeszcze dość niejednoznacznych wyników badań klinicznych, w Europie autologiczny przeszczep szpiku wydaje się mieć ugruntowane miejsce w leczeniu guzów zarodkowych. Rocznie takie leczenie przeprowadza się u ponad 300 pacjentów z GCT, a do końca 2001 r. w rejestrze EBMT odnotowano aż 2 011 takich procedur, co stanowi 10 proc. wszystkich europejskich przeszczepów szpiku w guzach litych [51, 52]. Zgodnie z zeszłorocznym raportem STWP (*Solid Tumors Working Party*), w 48 proc. przypadków przeszczep był stosowany jako leczenie ratujące u pacjentów ze wznową po leczeniu I rzutu lub przy progresji choroby w trakcie takiego leczenia, zaś w 38 proc. – jako leczenie konsolidujące u pacjentów w pierwszej całkowitej lub częściowej remisji (w stosunku do pozostałych 14 proc. przeszczepów w rejestrze brakuje danych odnośnie statusu pacjentów w momencie rozpoczęcia procedury). Jeśli chodzi o działania niepożądane, to z danych EBMT wyłania się obraz autologicznego przeszczepu szpiku u pacjentów z guzami litymi, jako procedury stosunkowo bezpiecznej. Odsetek zgonów spowodowanych wczesnymi powikłaniami leczenia (do 100 dni po przeszczepie), który na początku lat 90. wynosił jeszcze ok. 13–15 proc.



Ryc. Odsetek zgonów związanych z procedurą autologicznego przeszczepu szpiku w guzach litych w Europie w latach 1987–2000 (źródło: STWP 2002, EBMT)

obecnie obniżył się do 2 proc. (ryc.). Jest to prawdopodobnie związane z powszechnym wykorzystaniem autologicznych komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej (PBSC), które obecnie prawie całkowicie zastąpiły szpik kostny w roli materiału do przeszczepu. Spowodowało to skrócenie okresu pancytopenii poprzyszczepowej i zmniejszenie ryzyka infekcji. Drugim elementem, który wpłynął na zmniejszenie śmiertelności, stała się dostępność czynników wzrostowych G-CSF i GM-CSF, wykorzystywanych w mobilizacji komórek macierzystych i przyspieszaniu odbudowy hematologicznej po przeszczepie. W przypadku guzów zarodkowych na podstawie analizy ponad 1 400 przypadków ustalono, że głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko powikłań i w efekcie zgonu spowodowanego procedurą były zły stan ogólny w momencie rozpoczęcia leczenia (*WHO performance status* >2). Natomiast typ przeszczepu – czy to z wykorzystaniem szpiku kostnego, czy komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej – nie miał znamionnego statystycznie wpływu na wczesną śmiertelność okołoprzeszczepową [53].

Toksyczność hematologiczna

Z wczesnych działań niepożądanych najważniejszą rolę w tej grupie pacjentów odgrywa toksyczność hematologiczna – neutropenia i trombocytopenia IV° ciężkości wg WHO rozwija się u wszystkich chorych poddanych takiemu leczeniu. Czas neutropenii z poziomem granulocytów objętnochnonnych poniżej 500/mikrolitr wynosi najczęściej od 9 do 11 dni, zaś czas trombocytopenii z poziomem płytek poniżej 20 tys./mikrolitr – ok. 11 dni. Nieco dłuższe okresy odbudowy hematologicznej obserwowano u tych chorych, którzy otrzymywali mniej niż 2,5 razy 10^6 komórek CD34+ na kilogram wagi ciała [54]. Wydaje się jednak, że dolna granica daw-

ki komórek CD34, przy której można jeszcze w miarę bezpiecznie przeprowadzić przeszczep jest znacznie niżej. Najmniejsza liczba komórek macierzystych przetoczonych u pacjenta z guzem zarodkowym, wynosiła w naszym ośrodku 1,51 razy 10^6 kom. CD34+/kg. Ponadto chory ten otrzymał tzw. przeszczep mieszany, zawierający zarówno szpik kostny jak i komórki macierzyste izolowane z krwi obwodowej. Po przeszczepie nie było poważniejszych powikłań infekcyjnych ani krwawień, natomiast obserwowano przedłużenie okresu neutropenii ($N < 500$) do 21 dni i trombocytopenii ($PLT < 20$ tys.) do 20 dni. Z kolei pacjent z SCLC, który otrzymał zaledwie 1,36 razy 10^6 kom. CD34+/kg, ale pochodzących jedynie z leukoferezy, nie miał żadnych zaburzeń w odbudowie hematologicznej – czas neutropenii ($N < 500$) wynosił 7, a trombocytopenii ($PLT < 20$ tys.) 6 dni.

Toksyczność narządowa

Toksyczność niehematologiczna u pacjentów z rejestru EBMT obejmowała najczęściej objawy ze strony przewodu pokarmowego – nudności i wymioty w czasie kondycjonowania oraz zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego (*mucositis*) i biegunkę w okresie po przeszczepie. U części chorych przyczyną biegunki jest zakażenie *Clostridium difficile*, dlatego w przypadku jej wystąpienia konieczne jest badanie kału pod kątem obecności tej bakterii lub jej toksyny. Poważne zaburzenia funkcji narządów, jak np. VOD (*Veno-occlusive disease*) zdarzają się rzadko przy schematach kondycjonowania stosowanych w leczeniu GCT. Wysokie dawki karboplatyny mogą powodować pogorszenie funkcji nerek i uszkodzenie słuchu. Skojarzenie karboplatyny z wysokimi dawkami ifosfamidu, jak już wcześniej wspomniano, w niektórych badaniach związane było z nasileniem nefrotoksyczno-

ści [36, 37, 38], pod tym względem schematy zawierające cyklofosfamid wydają się być dużo bezpieczniejsze. Wysokie dawki oksazofosforanów mogą spowodować ponadto krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i to pomimo stosowania leczenia cytoprotekcyjnego (mesna).

Generalnie, przy śmiertelności rzędu 2–3 proc., chemioterapia wysokodawkowa może być uznawana za procedurę obarczoną podobnym stopniem ryzyka, jak standardowa chemioterapia II rzutu w guzach zarodkowych. Dlatego pewne restrykcyjne procedury związane niegdyś z takim leczeniem – jak np. stosowanie jałowej diety czy całkowita izolacja pacjentów w pomieszczeniach z laminarnym przepływem powietrza i drobnocząsteczkowymi filtrami HEPA, powoli odchodzą do lamusa. W niektórych doświadczonych ośrodkach, jak np. *Hadassah University Hospital* pod Jerozolimą, pacjenci po przeszczepie leżą w zwykłych izolatkach i mają stały, niczym nieograniczony kontakt z członkami rodziny (zdarza się, najbliżsi krewni nocują na tej samej sali, co pacjent). Inni poszli jeszcze dalej i całą procedurę kondycjonowania, autologicznego przeszczepu szpiku i leczenia podtrzymującego w okresie pancytopenii, realizują w warunkach ambulatoryjnych [55, 56]. Hospitalizacji z powodu powikłań związanych z procedurą wymaga w takich przypadkach nie więcej niż połowa leczonych w ten sposób chorych.

Późne powikłania

Z późnych powikłań po chemioterapii wysokodawkowej najważniejszą rolę odgrywają wtórne nowotwory – głównie ostre białaczki szpikowe. Częstość tych ostatnich jest skorelowana z całkowitą dawką podanego etopozydu i wynosi 0,4–0,6 proc. po chemioterapii standardowej i ok. 2 proc. w cią-

gu 5 lat po chemioterapii w wysokich dawkach [57, 58, 59, 60].

MIEJSCE HDC W LECZENIU GUZÓW ZARODKOWYCH

I rzut

W obecnej chwili standardem w chemioterapii I rzutu zaawansowanych guzów zarodkowych pozostaje schemat BEP – 3 kursy u chorych z dobrym rokowaniem i 4 u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi. Ta druga grupa chorych jest potencjalnym kandydatem do chemioterapii wysokodawkowej już w I rzucie leczenia. Badania kliniczne II fazy, małe, jednoośrodkowe badania III fazy oraz retrospektywna metaanaliza Bokemeyera i wsp. [61] wykazały dużą przewagę takiego leczenia, jeśli chodzi o odsetek 2-letnich całkowitych przeżyć i 2-letnich przeżyć wolnych od choroby (OS: 82 proc. *versus* 71 proc., $P = 0.0184$; PFS: 75 proc. *versus* 59 proc., $P = 0.0056$). Jednak, aby takie postępowanie mogło stać się standardem, trzeba poczekać na zakończenie trwających randomizowanych badań III fazy. Grupą, która może odnieść potencjalnie dużą korzyść z leczenia chemioterapią wysokodawkową już w I rzucie, są – paradoksalnie – pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu. Z doświadczeń Kolmannsbergera i wsp. [62] wynika, że przy połączeniu wysokodawkowego etopozydu, ifosfamid i karboplatyny z radioterapią OUN można uzyskać nawet 91 proc. obiektywnych odpowiedzi (w tym 55 proc. całkowitych remisji). Po 2-letniej obserwacji PFS wynosił u tych chorych 72 proc., a całkowite przeżycia 2-letnie (OS) – 81 proc.

Leczenie ratujące

W badaniach klinicznych I i II fazy, u pacjentów ze względną wrażliwością na leczenie, chemioterapia wysokodawkowa dawała 26–57

proc. długoletnich przeżyć bez objawów choroby (NED), zaś u pacjentów z opornością na cisplatynę 9–21 proc. Podobne wyniki uzyskuje się we wszystkich typach histologicznych – nienasieniakach, guzach o mieszanej histologii, jak i w przypadkach czystego nawrotowego nasieniaka [63]. Były to wyniki lepsze niż w przypadku standardowego leczenia ratującego, które pozwala na uzyskanie jedynie ok. 21–24 proc. trwałych całkowitych remisji [10, 11]. Niestety, jedyne opublikowane do tej pory duże, prospektywne randomizowane badanie III fazy (IT-94) nie potwierdziło przewagi chemioterapii wysokodawkowej nad 4 kursami chemioterapii VeIP. Dlatego w chwili obecnej nie może być mowy o standardowych wskazaniach do przeszczepu w leczeniu ratującym. Rola tej metody leczenia ogranicza się jedynie do badań klinicznych – najlepiej dużych, prospektywnych, randomizowanych, wieloośrodkowych badań III fazy.

Pierwotna oporność

Pacjenci, u których nie udało się uzyskać całkowitej remisji lub normalizacji markerów po 3–4 kursach chemioterapii I rzutu są potencjalnymi kandydatami do ratującej chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu szpiku. Jednak przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu kolejnego rzutu leczenia – niezależnie od tego, czy rozważa się przeszczep szpiku czy podanie chemioterapii w dawkach standardowych – trzeba zawsze rozważyć możliwość chirurgicznego usunięcia zamian rezydualnych (np. powiększonych węzłów chłonnych ze śródpiersia i przestrzeni zaotrzewnowej oraz pojedynczych ognisk przerzutowych). Ma to szczególne znaczenie w sytuacji, gdy na podstawie badań obrazowych podejrzewa się występowanie oporności na leczenie lub nawet progresję choroby, a markery, które w trakcie wcześniejszej che-

mioterapii uległy normalizacji, pozostają *nieme*. W takich przypadkach, w materiale pobranym z ognisk widocznych w badaniach obrazowych, często stwierdza się jedynie dojrzałego potworniaka. Tak więc zabieg operacyjny może niekiedy zaoszczędzić pacjentom kolejnego rzutu chemioterapii lub nawet przeszczepu szpiku! Natomiast w przypadku utrzymywania się podwyższonego poziomu markerów, dokonywanie resekcji zmian resztkowych jest raczej przeciwwskazane, a pacjent powinien być od razu zakwalifikowany do chemioterapii II rzutu [64].

Wznowa po leczeniu I rzutu

U chorych ze wznową wyniki leczenia chemioterapią wysokodawkową są podobne, jak w przypadku pacjentów z pierwotną opornością (26–57 proc. trwałych remisji w badaniach II fazy). Oczywiście, w chwili obecnej takie leczenie może być prowadzone również jedynie w ramach badań klinicznych. W większości stosowanych schematów pacjenci otrzymują najpierw 2–3 cykle indukcyjnej chemioterapii standardowej (np. VIP lub VeIP), a następnie 1–2 cykle chemioterapii wysokodawkowej (np. CarboPEC). Zastosowanie chemioterapii standardowej pozwala na wstępne zmniejszenie masy guza i co ważniejsze – wyeliminowanie z krwi obwodowej i szpiku ewentualnych krążących komórek nowotworowych, które mogłyby trafić do przeszczepu [65]. Z tego względu mobilizacja i separacja komórek macierzystych z krwi obwodowej lub/i pobranie szpiku kostnego do przeszczepu powinny być przeprowadzone po 1–2 kursach chemioterapii standardowej (ale też nie później, bo mogą być trudności ze zgromadzeniem odpowiedniej ilości materiału) i przy prawidłowym poziomie markerów. Oczywiście, w przypadku, gdy w trakcie leczenia indukcyjnego stwierdza się cechy progresji

choroby (np. wzrost poziomu markerów), rozpoczęcie leczenia wysokodawkowego powinno zostać przyspieszone, ale świadczy to o bardzo złym rokowaniu. Rola chirurgii w leczeniu wznowy powinna się ograniczać do usuwania zmian pozostałych po całym cyklu leczenia systemowego – chemioterapii indukcyjnej i wysokodawkowej. Wcześniejsze przeprowadzenie takiego zabiegu, tj. na początku leczenia, zwłaszcza przy wysokim poziomie markerów, może być niekorzystne dla pacjenta. Z reguły są to bardzo duże zabiegi (jak np. usunięcie powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych lub śródpiersiowych), przy czym z góry wiadomo, że nie będą radykalne. Taki duży zabieg w negatywny sposób wpływa na mechanizmy obronne organizmu, tymczasem w pozostawionej części guza często dochodzi do znacznej akceleracji wzrostu. Ponadto opóźnia się początek chemioterapii – często nawet o 2–3 tyg. lub dłużej, gdy wystąpią powikłania infekcyjne po zabiegu. W efekcie po takiej operacji często obserwuje się bardzo szybką progresję choroby i w momencie rozpoczęcia chemioterapii pacjent może mieć taką samą lub nawet większą masę guza niż przed zabiegiem. Po chemioterapii sytuacja wygląda zupełnie inaczej, gdyż przetrwałe zmiany rezydualne składają się głównie z mas martwiczych i włóknistych, i zawierają niewiele żywych komórek nowotworowych. Ich usuwanie jest więc w tym momencie znacznie bezpieczniejsze.

Chorzy po intensywnym leczeniu

Chociaż nawet u pacjentów dotychczas intensywnie leczonych istnieje szansa na uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji, zwłaszcza po zastosowaniu programów leczenia zawierających chemioterapię indukcyjną z wykorzystaniem paclitaxelu, kwalifikowanie takich

chorych do chemioterapii wysokodawkowej jest dziś sprawą wzbudzającą najwięcej kontrowersji. Efekty zastosowania chemioterapii wysokodawkowej w tej grupie są najgorsze, a toksyczność związana z procedurą najwyższa. Można liczyć na uzyskanie najwyżej 10–20 proc. trwałych remisji. Dlatego zawsze należy rozważyć również inne opcje terapeutyczne – schematy chemioterapii paliatywnej wykorzystujące nowe skojarzenia lekowe (paclitaxel, gemcytabina czy oxaliplatyna) lub leczenie objawowe [66, 67, 68, 69, 70]. Kwalifikując pacjenta do przeszczepu trzeba mieć świadomość, że nie wszyscy chorzy odnoszą jednakową korzyść z takiego postępowania. W dużej retrospektywnej analizie obejmującej dane dotyczące 310 pacjentów z GCT, którzy leczeni byli w 4 dużych ośrodkach w Europie i Stanach Zjednoczonych, J Beyer i wsp. zidentyfikowali u pacjentów z GCT leczonych chemioterapią wysokodawkową kilka niezależnych czynników prognostycznych, mających wpływ na przeżycia wolne od wznowy (FFS – *Failure Free Survival*) [71]. Duże ryzyko niepowodzenia związane było z pierwotną śródpiersiową lokalizacją guza, częściową lub całkowitą opornością na schematy chemioterapii konwencjonalnej, zawierające cisplatinę i wysokim poziomem beta-HCG przed przeszczepem (powyżej 1 000 u/l). Zaledwie 5 proc. chorych z wymienionymi czynnikami ryzyka przeżywało ponad 2 lata bez progresji choroby po przeszczepie. Z kolei u pacjentów z najlepszej grupy prognostycznej odsetek 2-letnich przeżyć bez progresji (FFS) wynosił 51 proc.

Poza słabymi wynikami leczenia, u intensywnie przeleczonych chorych częstym problemem jest też uzyskanie odpowiedniej ilości materiału niezbędnego do przeprowadzenia przeszczepu. Po wielu cyklach chemioterapii (I, II, a często i kolejnych rzutów) uszkodzenie

szpiku może być tak głębokie, że mimo desperackich prób (powtarzanej po kilka razy mobilizacji komórek macierzystych z krwi obwodowej, kilkakrotnych pobrań szpiku) nie udaje się uzyskać nawet minimalnej ilości (1,5 raza 10⁶/kg) komórek macierzystych CD34+, która pozwalałaby na w miarę bezpieczne przeprowadzenie procedury przeszczepu szpiku.

PODSUMOWANIE

Chemioterapia wysokodawkowa powoli zdobywa coraz większe uznanie wśród lekarzy zajmujących się leczeniem guzów zarodkowych. Wciąż jest to jednak metoda wymagająca modyfikacji, podlegająca stałej ewolucji. Dlatego trudno na razie mówić o standardach, można natomiast o propozycjach wykorzystujących tendencje i analizę bieżących danych. Jedną z możliwości jest sekwencyjne podawanie nie jednego, ale dwóch lub więcej cykli chemioterapii wysokodawkowej, co pomaga w przełamaniu oporności na cytostatyki. Powinny być to schematy wielolekowe, oparte na karboplatynie, etopozydzie i leku alkilującym (np. IFO, CTX, thiotepa). Alternatywą, zwłaszcza u chorych intensywnie przeleczonych, są programy włączające nowe leki, np. paclitaxel, do poprzedzającego przeszczep leczenia indukcyjnego. Leczenie chirurgiczne wciąż pozostaje ważną opcją terapeutyczną, jeśli po chemioterapii wysokodawkowej pozostają zmiany resztkowe w postaci powiększonych węzłów chłonnych (śródpiersiowych i zaotrzewnowych) lub nawet pojedynczych ognisk przerzutowych. Takie leczenie pozwala jeszcze zwiększyć odsetek trwałych remisji. Po przeanalizowaniu dostępnego piśmiennictwa narzuca się jeszcze jeden ważny wniosek. Otóż największą korzyść z przeszczepu odnoszą chorzy, u których procedura taka przeprowadzana jest możliwie jak

najwcześniej, najlepiej natychmiast po stwierdzeniu wznowy lub oporności na leczenie I rzutu. Wraz z kolejnymi przebytymi rzutami chemioterapii zmniejsza się odsetek trwałych remisji po chemioterapii wysokodawkowej. Dlatego jeśli w ogóle rozważa się chemioterapię wysokodawkową jako jedną z opcji terapeutycznych, to z podjęciem takiej decyzji nie należy zwlekać. Przeszczep szpiku nie powinien być metodą, której zastosowanie rozważa się dopiero, gdy wszystkie inne dostępne sposoby leczenia zawiodą.

PIŚMIENNICTWO

- Einhorn LH. *Testicular cancer: an oncological success story*. Clin Cancer Res 1997; 3: 2630-2.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH. *Treatment of disseminated germ-cell tumors with Cisplatin, Bleomycin, and either Vinblastine or Etoposide*. N Engl J Med 1987; 316: 1435-40.
- Einhorn L, Williams SD, Loehrer PJ, et al. *Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southwestern Cancer Study Group protocol*. J Clin Oncol 1989; 7: 387-91.
- Nicols C, Catalano P, Crawford E, et al. *A randomized comparison of cisplatin, etoposide, and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group B study*. J Clin Oncol 1998; 16: 1287-93.
- Murphy B, Breeden ES, Donohue JP, et al. *Surgical salvage of chemo-refractory germ cell tumors*. J Clin Oncol 1993; 11: 324-9.
- Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, et al. *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.
- Berney DM, Shamash J, Hendry WF, Arora A, et al. *Prediction of relapse after lymph node dissection for germ cell tumours: can salvage chemotherapy be avoided?* Br J Cancer 2001; 84: 340-3.
- de Bono JS, Paul J, Simpson A, et al. *Improving the outcome of salvage treatment for non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT)*. Br J Cancer 2000; 83: 426-30.
- Albers P, Ganz A, Hannig E, Miersch WD, Muller SC. *Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers*. J Urol 2000; 164: 381-4.
- Ghosn M, Droz JP, Theodore C, et al. *Salvage chemotherapy in refractory germ-cell tumor with etoposide (VP-16) plus ifosfamide plus high-dose cisplatin. A VlhP regimen*. Cancer 1988; 62: 24-7.
- Culine S, Droz JP, Delva R, et al. *Rapidly recycled intensive alternating chemotherapy in heavily pretreated progressive nonseminomatous germ-cell tumors. A feasibility study*. Urol Oncol 1995; 1: 109-4.
- Motzer RJ, Cooper K, Geller NL. *The role of ifosfamide + cisplatin – based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors*. Cancer 1999; 66: 2476-81.
- Munshi NC, Loehrer PJ, Roth BJ. *Vinblastine, Ifosfamide and Cisplatin (VeIP) as second line chemotherapy in metastatic germ cell tumors*. Proc. Am Soc Clin Oncol 1990; 9: 134.
- Loehrer PS, Gonin R, Nicols CR, Weathers T, Einhorn LH. *Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor*. J Clin Oncol 1998; 16: 2500-4.
- Motzer RJ. *Paclitaxel in salvage therapy for germ cell tumors*. Semin Oncol 1997; 24 (Suppl 15): S15-S83.
- Tjulandin SA, Titov DA, Breder VV, Sidorova NJ, et al. *Paclitaxel and cisplatin as salvage treatment in patients with non-seminomatous germ cell tumour who failed to achieve a complete remission on induction chemotherapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1998; 10: 297-300.
- Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. *Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients*. J Clin Oncol 2000; 18: 1173-80.
- Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. *High-dose cyclophosphamide (NSC-26271) for the treatment of metastatic testicular neoplasms*. Cancer Chemother Rep 1974; 58: 709-14.
- Wolff SN, Johnson DH, Hainsworth JD, et al. *High – dose VP-16-213 monotherapy for refractory germinal malignancies: a phase II study*. J Clin Oncol 1984; 2: 271-4.
- Postmus P, de Vries EGE, de Vries-Hospers HG, et al. *Cyclophosphamide and VP16-213 with autologous bone marrow transplantation. A dose escalation study*. Eur J Cancer Clin Oncol 1984; 20: 777-82.
- Blijham G, Spitzer G, Litam J, et al. *The treatment of advanced testicular carcinoma with high dose chemotherapy and autologous marrow support*. Eur J Cancer 1981; 17: 433-41.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. *Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide*. N Engl J Med 1987; 316: 1435-40.
- Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM. *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.
- Droz JP, Pico JL, Ghosn M, et al. *A phase II trial of early intensive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the treatment of poor-risk non-seminomatous germ cell tumors*. Bull Cancer 1992; 79: 497-507.
- 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.
- Nichols CR, Tricot G, Williams SD, van Besien K, Loehrer PJ, Roth BJ, Akard L, Hoffman R, Goulet R, Wolff SN, et al. *Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer – a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation*. J Clin Oncol 1989; 7: 932-9.
- Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, Fisher H, et al. *High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Protocol*. J Clin Oncol 1992; 10: 558-63.
- Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, Einhorn LH. *High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer*. J Clin Oncol 2000; 18: 3346-51.
- Rosti G, Albertazzi L, Salvioni R, Pizzocaro G, Cetto GL, Bassetto MA. *Marangolo High-dose chemotherapy supported with autologous bone marrow transplantation (ABMT) in germ*

- cell tumors: a phase two study. *Ann Oncol* 1992; 3: 780-1.
30. Rosti G, De Giorgi U, Salvioni R, Papianni G, et al. *Salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumors: an Italian experience with 84 patients*. *Cancer* 2002; 95: 309-15.
 31. Ibrahim A, Zambon E, Bourhis JH, et al. *High-dose chemotherapy with Etoposide, Cyclophosphamide and escalating dose of Carboplatin followed by autologous bone marrow transplantation in cancer patients. A pilot study*. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1398-403.
 32. Pico JL, Zambon E, Sunderland M, et al. *Phase I clinical and pharmacokinetic study of high-dose carboplatin in combination with etoposide and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow transplantation*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 80.
 33. Motzer RJ, Gulati SC, Crown J. *A phase I trial of high-dose carboplatin + etoposide + dose escalation of cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue in patients with refractory germ cell tumors*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 32: 171.
 34. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al. *High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-105.
 35. Margolin BK, Doroshow JH, Ahn C, et al. *Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2631-7.
 36. Barnett MJ, Coppin CML, Murray N, et al. *Intensive therapy an autologous bone marrow transplantation for patients with poor risk non seminomatous germ cell tumors*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 165.
 37. Broun ER, Nichols CR, Tricot G, Lohrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. *High-dose carboplatin/VP-16 plus ifosfamide with autologous bone marrow support in the treatment of refractory germ cell tumors*. *Bone Marrow Transpl* 1991; 7: 53-6.
 38. Lotz JP, Machover D, Malassagne B, et al. *Phase I-II study of two consecutive courses of high-dose epipodophyllotoxin, ifosfamide, and carboplatin with autologous bone marrow transplantation for treatment of adult patients with solid tumors*. *J Clin Oncol* 1991 9: 1860-70.
 39. Broun ER, Nichols CR, Gize G, Cornetta K, et al. *Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer*. *Cancer* 1997; 79: 1605-10.
 40. Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder PH, et al. *A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission*. *Ann Oncol* 1999; 10: 1467-73.
 41. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al. *High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: Treatment results and prognostic factors for survival and toxicity*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-105.
 42. Linkesch W, Greinix HT, Hocker P, et al. *Longterm follow up of phase I/II trial of ultra-high carboplatin, VP16, cyclophosphamide with ABMT in refractory or relapsed NSGCT*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 232.
 43. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. *Salvage Treatment With Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Plus High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Thiotepa Followed by Autologous Stem-Cell Rescue in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 81-8.
 44. Shamash J, O'Doherty CA, Oliver RT, et al. *Should high-dose chemotherapy be used to consolidate second or third line treatment in relapsing germ cell tumors?* *Acta Oncol* 2000; 39: 857-63.
 45. Beyer J, Stenning S, Gerl A, et al. *High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis*. *Ann Oncol* 2002; 13: 599-605.
 46. Rosti G, Pico JL, Wandtb H, et al. *High-dose chemotherapy (HDC) in the salvage treatment of patients failing first – line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors (GCT), first results of a prospective randomized trial of European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT-94 study*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 714.
 47. Chevreau C, Droz JP, Pico JL, et al. *Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor-risk of non-seminomatous germ cell tumors*. *Eur Urol* 1993; 23: 213-8.
 48. Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, et al. *Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy of patients with poor-risk germ cell tumors*. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1828-35.
 49. RJ Motzer, M Mazumdar, DF Bajorin, et al. *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.
 50. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. *First-Line High-Dose Chemotherapy Compared With Standard-Dose PEB/VIP Chemotherapy in Patients With Advanced Germ Cell Tumors: A Multivariate and Matched-Pair Analysis*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450-6.
 51. Rosti G, Ferrante P, De Giorgi U, et al. *High-dose chemotherapy for germ cell tumors: the European point of view*. In: Dickie KA, Keating A eds. *Autologous blood and marrow transplantation*. Proceedings of the 10th International Symposium. Dallas 2000, 151-6.
 52. Rosti G, Ferrante P, Ruiz de Elvira C, V. Chesnel M, Vignetti R, Oneto A, van Biezen B, et al. *EBMT Solid Tumors Working Party and Registry 2001 Report*.
 53. de Giorgi U, Rosti G, Papianni G, et al. *The status of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation in patients with germ cell tumor*. *Haematologica* 2002; 87: 95-104/
 54. Schwella N, Beyer J, Schwane I, et al. *Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer*. *J Clin Oncol* 1996; 14, 1114-21.
 55. Gluck S, des Rochers C, Cano C, Dorreen M, et al. *High-dose chemotherapy followed by autologous blood cell transplantation: a safe and effective outpatient approach*. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 431-4.
 56. Meisenberg BR, Miller WE, McMillan R, et al. *Outpatient high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue for hematologic and nonhematologic malignancies*. *J Clin Oncol* 1997; 15: 11-7.
 57. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen WS, et al. *Increased risk of*

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

PORADNIA LECZENIA BÓLU

(Zespół Poradni
Specjalistycznych)
Samodzielnego
Publicznego Szpitala
Klinicznego nr 2

60-355 Poznań
ul. Przybyszewskiego 49,
wejście E
tel. (061) 869 17 45
lub 869 12 44

świadczy usługi w
ramach umowy
z Wielkopolską
Regionalną
Kasą Chorych

w zakresie:

– bólu ostrego
– bólu
przewlekłego,
w tym bólu
nowotworowego

Przyjęcia:
poniedziałek
10.00–14.30
wtorek
13.00–17.00
czwartek
8.00–12.30

- myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumors. *Lancet* 1991; 338: 359-63.
58. Bajorin DF, Motzer RJ, Rodriguez E, et al. *Acute non-lymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide – containing chemotherapy*. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 60-2.
59. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. *Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 58-60.
60. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, et al. *Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3386-91.
61. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. *First-Line High-Dose Chemotherapy Compared With Standard-Dose PEB/VIP Chemotherapy in Patients With Advanced Germ Cell Tumors: A Multivariate and Matched-Pair Analysis*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450-6.
62. Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M, et al. *First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases*. *Ann Oncol* 2000; 11: 553-9.
63. Rick O, Siegert W, Schwella N, et al. *High-dose chemotherapy as salvage treatment for seminoma*. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 157-60.
64. Nichols CR. *Chemotherapy of disseminated germ cell tumors*. *World J Urol* 2001; 19: 82-9.
65. Hildebrandt M, Rick O, Salama A, et al. *Detection of germ-cell tumor cells in peripheral blood progenitor cell harvests: impact on clinical outcome*. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4641-6.
66. Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, et al. *Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germcell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2031-7.
67. Soulie P, Garrino C, Bensmaine MA, et al. *Antitumoral activity of oxaliplatin/cisplatin-based combination therapy in cisplatin-refractory germ cell cancer patients*. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 707-11.
68. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. *Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Clin Oncol* 2002; 20: 1859-63.
69. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD, et al. *Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 509-11.
70. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, et al. *Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 512-6.
71. J Beyer, A Kramar, R Mandanas, et al. *High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2638-45.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. Tomasz Sarosiek
Klinika Onkologii
CSK WAM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: tom_sar@poczta.onet.pl