

Současné indikace k vysokodávkované chemoterapii s podporou PBSC v léčbě germinálních nádorů varlete.

Kiss I., Halámková J. Tuček Š., Tomášek J.

Oddělení klinické onkologie FN Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

Nádory varlete patří mezi nejlépe léčitelná onkologická onemocnění. Incidence nádorů varlat má obdobně jako u dalších onkologických onemocnění vzestupnou tendenci. Zatímco v roce 1995 bylo diagnostikováno 321 nových onemocnění, tak v roce 2005 bylo hlášeno 444 případů. Většina onemocnění je diagnostikována v časném stadiu onemocnění. V roce 2005 bylo diagnostikováno 53,8% ve stadiu I, ve stadiu II 13,7% a III 11,5%. Ve velmi pokročilém stadiu onemocnění IV bylo diagnostikováno pouze 0,2% případů, což odpovídá 88 pacientům. Stále však přetrvává v databázi ÚZIS vysoké procento pacientů bez stanoveného klinického stádia. V roce 2005 to bylo 53,1% případů. Celkový počet pacientů diagnostikovaných ve velmi pokročilém onemocnění může být tedy větší.

Cílem všech léčebných modalit, tj. chirurgické resekce, radioterapie a chemoterapie není paliace či pouhá snaha o prodloužení života, ale vyléčení pacientů s tímto onemocněním. Odpovídají tomu i údaje o mortalitě nádorů varlat, která vykazuje stále klesající tendenci. V roce 2005 zemřelo 41 pacientů. V případě metastatického onemocnění se předpokládá, že 20-30% pacien-

TESTIKULÁRNÍ NÁDORY

tů nemůže být vyléčeno konvenční chemoterapií na bázi cisplatiny. Téměř polovina z těchto pacientů však může být vyléčena vysokodávkovanou chemoterapií [1].

Vysokodávkovaná chemoterapie (HD) s autologní transplantací kostní dřeně je zkoušena v léčbě testikulárních nádorů od roku 1986. Původně byla indikována ve 3. a další linii, po selhání chemoterapie cisplatinou [2]. Z původního počtu 40 pacientů indikovaných k HD chemoterapii 6 pacientů (15%) bylo 5 a více let bez známek onemocnění. V současné době se preferuje místo kostní dřeně použití autologních periferních kmenových buněk (PBSC).

HD chemoterapie byla zkoušena v léčbě onemocnění u pacientů, kteří nedostatečně reagovali na chemoterapii. V průběhu 1. řady konvenční chemoterapie byla sledován pokles nádorových markerů a při zpomaleném poklesu byly pacienti indikováni v rámci k HD chemoterapii. Stejně tak pacienti, kteří nedosáhli kompletní remise onemocnění po dokončení chemoterapie 1. řady byly také indikováni v rámci klinického zkoušení k HD chemoterapii. V těchto indikacích bylo HD chemoterapií dosaženo 57% kompletních remisí a při mediánu sledování pacientů 30-31 měsíců trvala kompletní remise u 50-55% pacientů [2,3]. V současné době probíhají 2 studie, srovnávající efekt konvenční a vysokodávkované chemoterapie v 1. linii léčby onemocnění. EORTC studie srovnávající chemoterapii BEP versus HD VIP [4] a krátce ukončená studie US intergroup (BEP versus HD CEC5. Předběžné výsledky americké studie prokázaly srovnatelný efekt obou léčebných ramen. Jednoleté trvání kompletní remise bylo 48% ve standardním rameni léčby a 52% v rameni s HD chemoterapií.

Dle současných NCCN doporučení, je vysokodávkovaná chemoterapie s podporou PBSC indikována v léčbě pacientů, kteří nedosáhli kompletní remise chemoterapií I. řady. Tito pacienti se rozdělují do 2 prognostických skupin.

- Příznivá prognostická skupina je charakterizovaná menší velikostí nádoru, nízkou elevací nádorových markerů, lokalizací primárního nádoru ve varleti a dosažení alespoň dočasné kompletní remise. Kolem 50% pacientů této skupiny léčených chemoterapií na bázi vinblastinu a ifosfamidů (VIP) dosahuje kompletní remise onemocnění, která je až v 25% případů dlouhodobá [7].

Při inkompletní léčebné odpovědi či recidivě po této záchranné chemoterapii je preferována již vysokodávkovaná chemoterapie.

- Nepříznivá prognostická skupina onemocnění je charakterizovaná inkompletní léčebnou odpovědí po předchozí chemoterapii I. řady, vysokou hladinou nádorových markerů, větší velikostí nádoru. Pro pacienty s touto charakteristikou je alternativou konvenční chemoterapii VIP či TIP vysokodávkovaná chemoterapie s efektivitou 15-20% dlouhodobých kompletních remisí [3]. U pacientů se solitární metastázou je třeba zvažovat i chirurgickou resekci.

Pacienti, kteří nedosáhli ani vysokodávkovanou chemoterapií kompletní odpověď, jsou považováni téměř za inkurabilní. U těchto pacientů je doporučována jen paliativní chemoterapie či radioterapie.

V rámci klinického zkoušení se k vysokodávkované chemoterapii používají různé kombinace cytostatik, nejčastěji carboplatina/etoposid (EC), carboplatina/etoposid/cyklofosfamid (CarboPEC) nebo carboplatina/etoposid/ifosfamid (ICE). Dávky jednotlivých cytostatik jsou zásadně vyšší než při konvenční chemoterapii. Například při chemoterapii CarboPEC je aplikována totální dávka carboplatiny 1600-2200 mg/m², etoposidu 1800 mg/m², ifosfamid 6400 mg/m². Při porovnání se standardní záchrannou chemoterapií (VIP či VeIP) dochází k nárůstu dávkové intenzity o 75% (75% pro platinu, 95% pro etoposid a 55% v případě oxazafosforinů).

HD chemoterapie je ve srovnání s konvenční chemoterapií provázena větším výskytem akutních a pozdních nežádoucích účinků chemoterapie. To vede k dalšímu intenzivnímu vyhledávání populace pacientů, kterým by tato léčebná modalita přinesla největší výhody. Byla provedena retrospektivní analýza 310 pacientů léčených HD chemoterapií, z níž vyplynulo několik nezávislých, prognosticky nepříznivých faktorů: progresse před HD chemoterapií, primární mediastinální neseminomové germinální nádory, refrakterní onemocnění ke konvenční platinové chemoterapii. Na základě analýzy někteří autoři nedoporučují k HD chemoterapii pacienty s relapsem primárního neseminomu mediastina [8].

Efektivita HD chemoterapie v léčbě relapsu.

V léčbě 1. relapsu byla zkoušena HD chemoterapie v řadě studií fáze II. klinického zkoušení. Z těchto studií vyplývá, že HD chemoterapie v léčbě I. relapsu onemocnění zlepšuje výsledky celkového přežití pacientů o 25%, ve srovnání s historickými výsledky konvenční chemoterapie. Bez známek recidivy onemocnění zůstávalo 41-57% pacientů při mediánu sledování 30-39 měsíců [8,9].

Výsledky léčby pacientů v 2. relapsu onemocnění jsou velmi špatné. Dlouhodobé přežívání pacientů léčených konvenční chemoterapií je vzácné. Výsledky HD chemoterapie v léčbě 2. relapsu onemocnění jsou příznivější-dlouhodobé přežívání pacientů se pohybuje kolem 15%.

Závěr

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací periferními kmenovými buňkami (PBSC) je v současné době doporučována jako jedna z léčebných modalit v záchranné „salvage“ léčbě pokročilých germinálních nádorů, zvláště u pacientů s nepříznivými prognostickými faktory [10].

Literatura

1. Bhatia S., Cornetta K., Broun E.R., Nichols C., Abnour R., Einhorn L.H: High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000, 18, 3346-3351
2. Broun E.R., Nichols C.R., Jacob J., Ostchega Y. Young R.C.,: Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Annals of Internal Medicine* 1992, 117, 124-8
3. Motzer R.J., Bosl G.J.: High Dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: Recent advances and future directions. *Journal of National Cancer Institute* 1992, 84, 1703-1709
4. Phase III Randomized Study of standard cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) followed by sequential High-Dose VIP and Stem cell rescue versus bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) in chemotherapy naive men with poor prognosis germ cell cancer. www.cancer.gov/search/viewclinicaltrial.aspx?cdrid=67134&version=healthprofessional&protocolse-archid=1480362
5. Bajorin D.F, Nichols C.R., Karbolin K.A.bacik J., Richardson P.G., Volgenzang N.J., Einhorn L., Mazumdar M., Bosl G.J., Motzer R.J.: Phase III trial of conventional-dose chemotherapy alone or with high-dose chemotherapy for metastatic germ cell tumors (GCT) patiens (PTS): A kooperative group trial by Memorial Sloan-Kettering Cancor Center, ECOG, SWOG, and CALGB. *J Clin Oncol* 2006, ASCO Proceedings part I, vol 24, 18S, 4510
6. Motzer R.J., Keller N.L., Tan C.C: Salvage chemotherapy for patiens with germ-cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering cancer center experience (1979-1989), *Cancer* 1991, 67, 1305-1310.
7. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R.: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ-cell tumor. *J Clin Oncol* 1998, 16, 2500-2504.
8. Bhatia S., Abonour R., Porcu P., Seshadri R., Nichols C.R., Cornetta K, Einhorn L.H.: High-Dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000, 18, 3346-3351
9. Motzer R.J., Mazumdar M., Scheinfeld J., et al.: Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, casrboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *Journal of Clinical Oncology* 2000, 18, 1173-1180
10. National Comprehensive Cancer Network, Version 2. 2008