

Léčba germinálních nádorů včetně autologní transplantace krvetvorných buněk.

Nepomucká J.¹, Abrahámová J.¹, Foldyna M.¹, Kordíková D.¹, Donátová Z.¹,
Pagáčová L.², Stříž I.², Greplová M.³, Bártová M.¹

1) *FTN*

2) *IKEM*

3) *FNKV, Praha, ČR*

Úvod

Germinální testikulární nádory tvoří cca 1% všech zhoubných nádorů a jsou nejčastějším nádorovým onemocněním mužů ve věkové kategorii 20 až 40 let. Germinální nádory se dělí na seminomy a germinální nádory neseminomového typu- neseminomy. Nejčastější lokalizace germinálních nádorů je testikulární (90%), zbytek tvoří extragonadální nádory primárně retroperitoneální nebo mediastinální a vzácně pineální. Léčba germinálních nádorů se řídí standardními doporučenými léčebnými postupy [1] a vychází z TNM klasifikace zhoubných novotvarů, klinického stadia, výše hladiny markerů AFP, HCG, LDH [12], histologie a prognostického rizika podle Mezinárodní pracovní skupiny pro léčbu germinálních nádorů [6].

Germinální testikulární nádory patří k nejlépe léčitelným solidním nádorům. Více než 80% nemocných dosáhne po chemoterapii 1. linie (BEP) kompletní remise. Asi 20% nemocných, obvykle s pokročilým onemocněním, nedosáhne kompletní remise a jsou indikováni k záchranné chemoterapii 2. linie (VeIP). V případě relapsů je touto léčbou dosaženo asi 20% kompletních remisí, v případě refrakterního onemocnění méně než 10% kompletních remisí. Chirurgická resekce reziduálního tu je indikována po 1. a 2. linii chemoterapie. Léčba vysokodávkovanou chemoterapií s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk u nemocných se špatným prognostickým rizikem je kontroverzní. Byla zařazována v záchranné léčbě 2. linie a posléze v záchranné léčbě 1. linie u nemocných se špatnou prognózou dle IGCCCG [1, 6, 8, 10, 11].

Multicentrická randomizovaná studie IT 94 v záchranné léčbě 2. linie srovnávala dvě ramena. V prvním rameni byli nemocní s vysokodávkovanou chemoterapií CARBOPEC (karboplatina, cyklofosamid, vepesid) s podporou krvetvorných buněk, kte-

TESTIKULÁRNÍ NÁDORY

rá následovala po třech cyklech chemoterapie 2. linie VEIP, v druhém rameni se nemocní podrobili léčbě čtyřmi cykly chemoterapie 2. linie VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina). Výsledky nepřinesly prospěch nemocným se špatnou prognózou. Tříleté celkové přežití (OS) u těchto pacientů bylo stejné v obou ramenech jak vysokodávkovaném, tak standardním (51%). Naproti tomu prospěch z léčby měli nemocní v rameni vysokodávkovaném s jednoletým přežitím bez známek nemoci (EFS), a to 52% proti 48% a dále nemocní s tříletým přežitím bez známek nemoci, a to 43% proti 35%. Tyto rozdíly však nebyly signifikantní. Nemocní, kteří v předchozí léčbě dosáhli kompletní remise, měli signifikantní zlepšení tříletého přežití bez známek nemoci v 75% proti 55% [10].

Vysokodávkovaná chemoterapie je úspěšná strategie léčby extragonadálních nádorů v 1. linii terapie s 3-letým přežitím bez známek nemoci (EFS) 40%, u primárně mediastinálních seminomových germinálních nádorů se uvádí celkové přežití 40% [11]. Tandemová transplantace u nemocných se špatnou prognózou v 1. záchranné linii vykazuje 2-leté přežití bez známek selhání (FFS) 37% proti 21% u jednorázové transplantace v 2. event. 3. záchranné linii u nemocných se špatnou prognózou. Při standardní terapii se uvádí 2-leté přežití bez známek selhání FFS 5% [13]. Retrospektivní analýza nemocných s vysokodávkovanou chemoterapií nebo bez ní v záchranné léčbě na základě prognostických faktorů (lokalizace primárního nádoru, odpověď na 1. linii chemoterapie, délka trvání odpovědi, hladina sérových markerů) prokázala prospěch vysokodávkované chemoterapie s absolutním zlepšením jak dvouletého přežití bez události od 6 do 12%, tak celkového přežití od 9 do 11% [2]. Současným trendem vysokodávkované chemoterapie s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk v léčbě germinálních nádorů je léčba nemocných se špatnou prognózou v 1. linii terapie jako primární nebo konsolidační v rámci klinických studií a léčba nemocných s dobrou prognózou až v záchranné léčbě 2. linie.

V poslední době se v léčbě resistantních nebo refrakterních germinálních nádorů začala používat nová cytostatika (paclitaxel, gemcitabin, oxaliplatin, irinotekan). Léčba paclitaxelem se vyskytuje v kombinacích jako je TI (paclitaxel, ifosfamid) a TIP (paclitaxel, ifosfamid, cisplatina). Kombinací paclitaxel s gemcitabinem se dosahuje 21% celkových odpovědí (RR %) u nemocných předléčených třemi režimy včetně vysokodávkované chemoterapie [3, 5]. Oxaliplatin v kombinaci s gemcitabinem (GEMOX) přináší vysoké RR, a to 45% [7], v kombinaci s irinotekanem se uvádí 40 % RR [9]. Italští autoři doporučují chemoterapii oxaliplatinou s gemcitabinem s vyšší dávkou gemcitabinu (1250 mg/m²) než v klasické kombinaci GEMOX a považují tuto léčbu za standardní režim v léčbě nemocných ve třetí linii, jejichž nádor je refrakterní na cisplatinu [4].

Pacienti a metody

Autologní transplantace periferních krvetvorných buněk byla provedena na okol. odd. FTN od září 1997 do června 2007 u 56 nemocných s germinálními nádory (32 nemocným s relabujícím nebo refrakterním germinálním nádorem v 2. linii terapie a 24 nemocným s nepříznivou prognózou v 1. linii chemoterapie). Median věku byl v době transplantace 28 let, markery byly zvýšeny HCG u 11 a AFP u 14 nemocných.

Mobilizace krvetvorných buněk byla provedena po 3. cyklu chemoterapie 1. nebo 2. řady s růstovým faktorem filgrastimem. Celkové množství CD34 buněk bylo v rozsahu 2,0 až 14,4x10⁶/kg hmotnosti. U všech nemocných byl použit protokol CARBOPEC (karboplatina 1600-2 200 mg/m², etoposid 1800 mg/m², cyklofosfamid 6 400 mg/m²). Léčba byla velmi dobře tolerována bez peritransplantační mortality. WHO nehematologická toxicita byla převážně 2. až 3. stupně, hematologická 4. stupně.

Výsledky

Při hojení v neutrofilech nad 1,0x10⁹/l a trombocytech nad 50x10⁹/l nastalo průměrně 10. resp. 13. den po převodu periferních krvetvorných buněk při podpoře filgrastimem. Další potransplantační léčbu pro persistenci, relaps nebo progresi mělo 44 nemocných [chemoterapii 2. linie (VeIP) 8 nemocných, chemoterapii III. linie (PAGE) 16 nemocných, retroperitoneální lymfadenektomii 5 nemocných a chirurgickou intervenci 5 nemocných].

Sledované období po transplantaci je 3 až 113 měsíců k září 2007, v současné době žije 42 nemocných (75%) a zemřelo 14 nemocných (25%). Median do progresu onemocnění (TTP) všech nemocných je 7 měsíců, medián celkového přežití (OS) 52 měsíců. Medián přežití bez známek nemoci (DFS) bez další potransplantační terapie je 54 měsíců (32%) a medián přežití bez známek nemoci (DFS) s a bez potransplantační terapie je 52 měsíců (58%).

Závěr

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk je vhodná metoda léčby nemocných s germinálními nádory se špatnou prognózou v 1. linii chemoterapie jako primární nebo konsolidační terapie a u nemocných s dobrou prognózou v záchranné léčbě 2. linie. U extragonadálních nádorů je významnou strategií 1. linie terapie. Další potransplantační terapie s novými kombinacemi cytostatik zlepší přežití nemocných.

Literatura

1. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 1. 8. 2007, s. 47-50.
2. 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

TESTIKULÁRNÍ NÁDORY

3. Foldyna M., Abrahámová J., Nepomucká J. et.al. Salvage chemotherapy with Paclitaxel and Gemcitabine In Patients with Recurrent Germ Cell Tumors (GCT). European Urology Meetings, Vol 1, Issue 1, Sep 2006, A 62
4. Giorgi, U., Rosti, G., Aieta, M. et al. Phase II study oxaliplatin a gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin refractory non-seminomatous germ cell tumor. Eur. Urol., 2006 Nov, 50, (5), p. 1032 – 1038.
5. Hinton, S., Catalano, P., Einhorn, L. H. et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897). A trial of Eastern Cooperative Oncology Group. J. Clin., Oncol., 2002, 20, 1859 – 1863.
6. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ-cell consensus classification. A prognostic factor based staging system for metastatic germ-cell cancer. J. Clin.Oncol 1997, 15, p. 594 – 603.
7. Kollmannsberg, C., Beyer, J., Liersch, R. et. al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively or refractory germ cell cancer. A study of the German Testicular Cancer Study Group. J. Clin. Oncol. 22, 2004, p.108-114.
8. Nepomucká J., Abrahámová, J., Foldyna M. et al. Individual treatment with high dose chemotherapy in patients with germ-cell tumors. European Urology Meetings, Vol 1, Issue 1, Sep 2006, A 60
9. Pestacides, D., Pestacides, M., Farmakis, D. et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte -colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumors patients. A phase II study. Eur. Urol, 2004, 46, p. 216-221.
10. Pico, J.L., Rosti, G., Kramar, A. et al. A tandomised trial of high -dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. Ann. Oncol. 2005, 16, p. 1152 – 1159.
11. Rosti, G. et al. First-line high-dose chemotherapy for patients with poor prognosis extragonadal germ cell tumors. The experience of European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Working Party. BMT, 34, 2004, p. 1033 – 1037.
12. Sobin, L. H., Wittekind, Ch. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 6. vydání 2002, česká verze 2004, s. 156 – 160.
13. Vaena D.A, Abonour R, Einhorn E.: Long term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. J.Clin.Oncol. vol. 21, 2003, No22, 4100-4104.