

Rola przeszczepiania autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu guzów litych

Autologous hematopoietic cell transplantation in the treatment of solid tumors

Роль трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток при лечении солидных опухолей

Ośrodek Przeszczepiania Szpiku Kliniki Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny.

Kierownik Ośrodka Przeszczepiania Szpiku CSK MON WIM: prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Correspondence to: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel./faks: 22 681 65 59, 22 610 30 98,

e-mail: przepecki@wim.mil.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wysokodawkowa chemioterapia (HDC) z następowym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT) jest stosowana w leczeniu guzów litych od lat 80. Najczęstszymi wskazaniami były: rak sutka, rak jajnika i guzy zarodkowe. Wyniki wielu badań drugiej fazy wskazywały na korzystny wpływ tej metody leczenia na przeżycie wolne od nawrotu i całkowite przeżycie w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią. Niestety, dla większości typów guzów litych efekt ten nie został potwierdzony w badaniach trzeciej fazy. Znacząco spadła liczba autologicznych przeszczepień w raku sutka. Nie znaleziono dowodów o wyższości HDC w guzach mózgu i raku drobnokomórkowym płuca. Według stanowiska EBMT z 2006 roku wysokodawkowa chemioterapia z następową podażą komórek krwiotwórczych stanowi opcję terapeutyczną w przypadkach opornych bądź nawrotowych guzów zarodkowych o pierwotnym punkcie wyjścia pozagonadalmym. Dyskusyjna jest sprawa zastosowania tej metody w podobnych wskazaniach u chorych z guzem zarodkowym wywodzącym się z gonad. Pierwszym doniesieniem potwierdzającym skuteczność zastosowania wysokodawkowej chemioterapii w leczeniu pierwotnym nowotworów nienabłonkowych tkanek miękkich była praca Pritcharda i wsp. z 1998 roku. Autorzy udokumentowali w niej poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń i całkowitego przeżycia (ES i OS) po zastosowaniu wysokich dawek melfalanu u dzieci w stadium IV *neuroblastoma*, które uzyskały całkowitą lub bardzo dobrą częściową remisję po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej i leczeniu operacyjnym. Do chwili obecnej *neuroblastoma* pozostaje jedynym nowotworem, w przypadku którego w badaniu randomizowanym (u dzieci) wykazano korzystny wpływ przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych na ostateczne wyniki leczenia.

Słowa kluczowe: przeszczepianie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, guzy lite, guzy zarodkowe, nerwiak płodowy, wysokodawkowa chemioterapia

Summary

High-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) has been used in the treatment of solid tumors since the '80s. Standard indications include breast cancer, ovarian cancer and germ cell tumors. Results of several phase II trials confirmed a beneficial effect of this therapeutic strategy on recurrence-free survival and total survival compared with conventional chemotherapy. Unfortunately, in most types of solid tumors, this effect has not been confirmed by phase III trials. Subsequently, the number of autologous transplantations in breast cancer decreased considerably. There is no evidence for any favorable effect of HDC in brain tumors and small cell lung cancer. According to 2006 EBMT recommendations, HDC followed by administration of hematopoietic cells is a therapeutic option in cases of therapy-resistant or recurrent primarily extragonadal germ cell tumors. A matter of debate is the use of this technique with similar indications in patients with germ cell tumors originating in the gonads. The first report on the effectiveness of HDC as first-line treatment of non-epithelial soft tissue tumors was by Pritchard et al. (1998). They documented improved event-free survival and total survival after administration of high doses of melphalan in children with stage IV neuroblastoma, achieving complete or very favorable partial remission after

completed induction chemotherapy and surgical treatment. To date, neuroblastoma remains the only neoplasm, where randomized trials in children confirmed a favorable effect of transplantation of autologous hematopoietic cells on final treatment outcome.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, solid tumors, germ cell tumors, neuroblastoma, high-dose chemotherapy

Содержание

Высокодозная химиотерапия (сокр. название на английском языке – ХДК) с последующей трансплантацией аутологичных кроветворных клеток (сокр. название на английском языке – АСКТ) применяется при лечении солидных опухолей от 80-х годов. Наиболее частыми показаниями являлись: рак грудной железы, рак яичника и герминогенные опухоли. Результаты многих исследований относящиеся ко второй стадии указывали на положительное влияние этого метода лечения на продолжительность жизни свободную от рецидивов и полную продолжительность при сравнении с конвенциональной химиотерапией. К сожалению, для большинства типов солидных опухолей такой результат не был подтвержден в исследованиях относящихся к третьей стадии. Знаменательно уменьшилось количество аутологических трансплантаций при раке грудной железы. Не обнаружены доказательства превосходства ХДК в опухолях мозга и при мелкоклеточном раке легкого. Согласно мнению выраженному в 2006 году в ЭБМТ высокодозная химиотерапия с последующим использованием кроветворных клеток является терапевтическим направлением в устойчивых случаях или рецидивов герминогенных опухолей с первичным пунктом выхода из железы. Дискуссию вызывает вопрос применения такого метода при сходных показаниях у больных с герминогенной опухолью, которая происходит из железы. Первым сообщением, которое подтверждало эффективность применения высокодозной химиотерапии при первичном лечении неэпителиальных новообразований мягких тканей была работа Притхарда и сотрудников опубликованная в 1998 году. Авторы документально доказали в ней улучшение продолжения жизни свободного от случаев и полного продолжения жизни (ЭС и ОС) после применения высоких доз мелфалана у детей в четвертой стадии нейробластома, которые получили полную или очень хорошую частичную ремиссию после окончания индукционной химиотерапии и операционного лечения. До настоящего времени нейробластома остается единственным новообразованием, в случае которого рандомизированные исследования (метод слепого отбора) у детей показывают положительное влияние трансплантации аутологичных кроветворных клеток на окончательные результаты лечения.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток, солидные опухоли, герминогенные опухоли, нейробластома, высокодозная химиотерапия

Próby poprawy wskaźników: przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) za pomocą wysokodawkowej chemioterapii (HDC) z następowym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT) u chorych z guzami litymi trwają już od końca lat 80. ubiegłego wieku. Po początkowym entuzjazmie i lawinowo rosnącej liczbie wykonywanych tego typu procedur, zwłaszcza u chorych z rakiem sutka, nastąpił przykry „powrót do rzeczywistości”. Przeprowadzono wiele badań, w tym badań fazy III, które jednak nie wykazały wyższości tej formy leczenia nad konwencjonalną terapią u chorych z guzami litymi opornymi na chemioterapię pierwszego rzutu, nawrotowymi lub z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych. Nie znaleziono dowodów wyższości HDC w leczeniu guzów mózgu, w raku drobnokomórkowym płuca, w raku sutka i w raku jajnika nad standardowymi formami terapii przyczynowej. Jedynie u dzieci z *neuroblastoma* potwierdzono istnienie korzystnego wpływu przeszczepienia na przeżycie, natomiast w mięsaku Ewinga i w mięsakiach tkanek miękkich ustalono wskazania do ASCT. Nadal trwają dyskusje nad korzyściami zastosowania HDC u chorych z guzami zarodkowymi. Warunkiem niezbędnym powodzenia auto-HCT jest zachowanie chemo- lub promieniowrażliwości przez komórki nowotworowe. Potwierdzają to

Attempts at improving disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) by high-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with solid tumors date back to late '80s. After a period of initial enthusiasm and rapidly increasing number of such procedures performed mainly in patients with breast cancer, we have had an unpleasant “return to reality”. Many trials were performed, including phase III studies, which did not show any benefit of this technique compared with conventional therapies in patients with solid tumors who either did not respond to first-line chemotherapy, recurred or were associated with other unfavorable prognostic factors. No evidence has been found documenting superior effects of HDC in brain tumors, small cell lung cancer, breast cancer and ovarian cancer compared with standard forms of cause-oriented therapy. Favorable effect of transplantation on survival has only been confirmed in children with neuroblastoma, while in Ewing sarcoma and soft tissue sarcomas indications for ASCT have been defined. Discussion concerning benefits of HDC in germ cell tumors still continues. An indispensable precondition for a successful auto-HCT is preservation of chemo- or radiosensitivity of tumor cells. This is supported by clinical observations, indicating that patients previously showing at least partial response to

obserwacje kliniczne wskazujące, że największą korzyść z autotransplantacji odnoszą chorzy, u których wcześniej stwierdzano przynajmniej częściową odpowiedź na chemioterapię w dawkach standardowych. W pracy przedstawiono aktualne poglądy na temat roli HDC z ASCT w leczeniu chorych z guzami litymi w oparciu o przegląd dostępnego piśmiennictwa.

MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH

W przypadku nienabłonkowych nowotworów tkanek miękkich pierwszym doniesieniem potwierdzającym skuteczność wysokodawkowej chemioterapii w ich leczeniu była praca Pritcharda i wsp. z 1998 roku. Udowodniono w niej poprawę czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) po zastosowaniu melfalanu w wysokich dawkach u dzieci z *neuroblastoma* w IV stadium zaawansowania klinicznego, które uzyskały całkowitą lub częściową remisję po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej uzupełnionej chirurgicznym usunięciem guza pierwotnego⁽¹⁾. Do chwili obecnej *neuroblastoma* pozostaje jedynym nowotworem, w przypadku którego w badaniu randomizowanym wykazano korzystny wpływ przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych w końcowych wynikach leczenia tego guza u dzieci^(2,3). Istnieje również szereg prac dokumentujących korzyści płynące z zastosowania HDC u chorych z mięsakami tkanek miękkich, w tym z mięsakiem Ewinga. Na podstawie tych doniesień grupa EBMT opracowała w 2004 roku wskazania do ASCT (są one identyczne u dzieci i dorosłych). Według EBMT wskazania do autotransplantacji w *neuroblastoma* są następujące:

A. Wysokie ryzyko wznowy:

- IV stadium zaawansowania klinicznego;
- stadium II i III zaawansowania klinicznego z amplifikacją protonogenu *n-myc*.

HDC należy zastosować po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej i próbie całkowitego chirurgicznego usunięcia guza pierwotnego.

B. Wznowa:

- z przerzutami > 12 miesięcy od chwili rozpoznania i w przypadku gdy wcześniej nie przeprowadzono przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych;
- z amplifikacją *n-myc* bez uprzedniej ASCT.

W przypadku mięsaka Ewinga EBMT opracowało następujące wytyczne do HDC z ASCT:

- $\geq 10\%$ żywych komórek w utkaniu guza resektowanego po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej;
- objętość guza ≥ 200 ml;
- przerzuty do płuc w chwili rozpoznania;
- przerzuty do narządów innych niż płuca w chwili rozpoznania;
- wznowa mięsaka z przerzutami.

W innych typach mięsaków tkanek miękkich większość autorów rekomenduje wskazania do ASCT w stadium IV choroby nowotworowej oraz w przypadku wznowy guza pierwotnego⁽²⁾.

Jak dowodzą doniesienia kliniczne oraz doświadczenia własne, wysokodawkowa chemioterapia z następowym podaniem autologicznych komórek krwiotwórczych znalazła swoją (prawdopodobnie stałą) pozycję w leczeniu mięsaków.

chemotherapy at standard doses benefit most from autotransplantation.

This paper presents current opinions on the role of HDC plus ASCT in the treatment of patients with solid tumors based on review of available literature.

SOFT TISSUE SARCOMAS

Concerning non-epithelial soft-tissue tumors, the first report confirming effectiveness of HDC in their treatment was by Pritchard et al. (1998). They documented an improved event-free survival (EFS) and overall survival (OS) with high-dose melphalan in children with clinical stage IV neuroblastoma, resulting in complete or partial remission after completed induction chemotherapy followed by surgical excision of primary tumor⁽¹⁾. To date, neuroblastoma remains the only tumor showing beneficial effect of transplantation of autologous hematopoietic cells on final treatment outcome in children^(2,3). There are several other reports documenting favorable effects of HDC in patients with soft tissue sarcoma, including Ewing sarcoma. Based on these data, in 2004 the EBMT group presented guidelines for the use of ASCT (identical for children and adults). EBMT-recommended indications for autotransplantation in neuroblastoma are:

A. High risk of recurrence:

- clinical stage IV;
- clinical stages II and III with amplification of protooncogene *n-myc*.

HDC should be administered only after full induction chemotherapy and attempted total surgical excision of primary tumor.

B. Recurrence:

- metastases appearing over 12 months after first diagnosis and no previous ASCT;
- *n-myc* amplification without prior ASCT.

EBMT guidelines for HDC plus ASCT in Ewing sarcoma include:

- at least 10% viable cells in tumor tissue excised after full induction chemotherapy;
- original tumor volume exceeding 200 ml;
- pulmonary metastases at presentation;
- extrapulmonary metastases at the time of diagnosis;
- recurrence with metastases.

In other types of soft tissue sarcomas, most authors recommend ASCT in clinical stage IV and in recurrence of primary tumor⁽²⁾. As confirmed by clinical reports and own experience, HDC followed by ASCT became an established and (probably) permanent practice in the treatment of sarcomas.

BRAIN TUMORS

Treatment outcomes of the most common primary malignant brain tumors, i.e. high-grade gliomas, are usually poor. Available options of combined treatment only result in modest improvement of survival rates. Permanent cure is rarely achieved. In the case of glioblastoma, conventional therapy including

GUZY MÓZGU

Wyniki leczenia najczęstszych pierwotnych, złośliwych nowotworów OUN, czyli glejaków o wysokim stopniu złośliwości, są nadal niezadowolające. Dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwale wyliczenia uzyskuje się bardzo rzadko. Konwencjonalna terapia obejmująca przeprowadzenie zabiegu operacyjnego (o maksymalnej możliwej do zaakceptowania rozległości) z następową radioterapią pozwala w przypadku gwiaździaków na osiągnięcie mediany przeżycia nieprzekraczającej roku.

W celu poprawy odsetka odpowiedzi i czasu przeżycia u chorych z glejakami w wielu ośrodkach transplantologicznych przeprowadzano próby zastosowania HDC z następowym ASCT. Durando i wsp. stosowali wysokie dawki karmustyny (BCNU) – 800 mg/m² u 114 chorych z glejakami. Nie obserwowano wydłużenia czasu przeżycia i wydłużenia czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF) w grupie chorych leczonych wysokodawkową chemioterapią z ASCT⁽⁴⁾.

Valteau-Couanet i wsp. w ramach režimu przygotowawczego stosowali wysokie dawki busulfanu (600 mg/m²) z tiotepą (900 mg/m²) u chorych z nawrotem *medulloblastoma* po konwencjonalnej radioterapii. Leczenie nie poprawiło jednak wskaźników przeżycia. Dodatkowo obciążone było toksycznością neurologiczną i hematologiczną wysokiego stopnia⁽⁵⁾.

Chen oceniał skuteczność HDC złożonej z tiotepy i karboplatyny u 21 chorych z gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości. Obserwowano korzystny wpływ na całkowite przeżycie przy możliwej do zaakceptowania toksyczności hematologicznej⁽⁶⁾.

Według EBMT nadal brakuje przekonujących dowodów upoważniających do zastosowania HDC u chorych z guzami mózgu⁽²⁾.

DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

Nowotwór ten stanowi obecnie około 15-20% nowych rozpoznanych raków płuca. Charakteryzuje się wysoką wrażliwością na chemioterapię oraz radioterapię. Niestety, odpowiedzi na leczenie są zazwyczaj krótkotrwałe^(7,8). Pomimo wielu prób mających na celu poprawę złego rokowania, obejmujących leczenie podtrzymujące, intensyfikację dawki stosowanych cytostatyków, nie uzyskano wpływu na przeżycie w porównaniu z wprowadzoną w latach 80. wielolekową chemioterapią, która pozwala uzyskać medianę czasu przeżycia w granicach 12-16 miesięcy w stadium choroby ograniczonej i 7-11 miesięcy na etapie choroby rozległej. Chemioterapia w skojarzeniu z napromienieniem klatki piersiowej i profilaktycznym napromienieniem OUN w stadium choroby ograniczonej skutkuje 2-letnim przeżyciem rzędu 20-40%, natomiast w postaci rozległej wskaźnik ten wynosi 10-13%⁽⁹⁾. Jak pokazują dane, niezależnie od stadium zaawansowania drobnokomórkowego raka płuca długotrwałe przeżycia uzyskuje się u nielicznych chorych.

Z tego względu wielu badaczy w celu poprawy ostatecznych wyników leczenia tego nowotworu próbowało stosować HDC z następowym przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Niestety, w żadnym badaniu nie uzyskano wydłużenia czasu przeżycia⁽²⁾.

maximal acceptable surgical excision followed by radiotherapy, results in a median survival of less than one year.

In order to improve therapeutic response and survival rates in glioma patients, several transplantation centers undertook trials with HDC and ASCT.

Durando et al. used high doses of carmustine (BCNU, 800 mg/m²) in 114 glioma patients. They did not see any significant improvement of survival rates and time to treatment failure (TTF) in HDC- and ASCT-treated patients⁽⁴⁾.

Valteau-Couanet et al. used high doses of busulfan (600 mg/m²) and thiotepa (900 mg/m²) as preparatory regimen in patients with recurrent medulloblastoma after conventional radiotherapy. Their treatment did not contribute to improvement of survival indices. Furthermore, it was associated with severe neurological and hematological toxicity⁽⁵⁾.

Chen assessed the effectiveness of HDC (combination of thiotepa and carboplatin) in 21 patients with high-grade glioma. He noticed a favorable effect on overall survival with an acceptable hematological toxicity⁽⁶⁾.

According to EBMT, convincing evidence justifying the use of HDC in brain tumor patients is still lacking⁽²⁾.

SMALL CELL LUNG CANCER

This tumor type accounts for 15-20% of all newly diagnosed lung cancer cases. It is highly radio- and chemosensitive but, unfortunately, therapeutic response is usually short-lived^(7,8). In spite of many efforts aiming at improvement of grim prognosis associated with this tumor type, including supportive treatment and escalation of cytostatic dosage, no noticeable improvement in survival has been obtained compared with multi-agent chemotherapy introduced in the '80s and providing median overall survival of 12-16 months in patients with limited disease and 7-11 months in those with disseminated disease. In limited disease, chemotherapy combined with chest irradiation and preventive irradiation of the central nervous system results in a 2-year survival rate of about 20-40%, while in disseminated forms this index drops to 10-13%⁽⁹⁾. Based on literature data, independent on clinical stage of small cell lung cancer at presentation, long-term survival is obtained in isolated cases only.

Therefore, trying to improve final treatment outcomes, several investigators used HDC followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. Unfortunately, none of presented studies showed any improvement in terms of survival⁽²⁾.

A phase III trial published in 2005 indicates that reducing intervals between consecutive ICE chemotherapy cycles to 2 weeks, combined with ASCT in good-grade patients (predictive factor 0-1) results in shorter duration of chemotherapy, reduced rate of infectious complications (lower rate of granulocytopenia-associated sepsis) compared with standard ICE protocol (4-weekly intervals). However, such a strategy has had no influence on survival⁽¹⁰⁾.

In spite of much research, any superior efficacy of HDC in patients with small cell lung cancer could not be proven.

W opublikowanym w 2005 roku randomizowanym badaniu III fazy wykazano, że zwiększenie częstości chemioterapii ICE (2-tygodniowe odstępy między kursami) w połączeniu z następowym ASCT u chorych z grupy o lepszym rokowaniu (wskaźnik rokowniczy 0-1) prowadzi do skrócenia czasu trwania chemioterapii, zmniejszenia odsetka powikłań infekcyjnych (mniej posocznicy w okresie granulocytopenii) w porównaniu ze standardowym schematem ICE (odstępy co 4 tygodnie). Takie postępowanie nie ma jednak wpływu na przeżycie⁽¹⁰⁾.

Pomimo prób nie udowodniono skuteczności chemioterapii wysokodawkowej u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca.

RAK SUTKA

Rak sutka był do połowy lat 90. najczęstszym guzem litym kwalifikowanym do wysokodawkowej chemioterapii. W 8 badaniach randomizowanych oceniających wpływ HDC w leczeniu choroby przerzutowej całkowite przeżycie (OS) było podobne w grupach leczonych standardową i wysokodawkową chemioterapią. Z kolei wykazano korzystny wpływ HDC z następowym ASCT na przeżycie wolne od choroby (DFS). Biorąc pod uwagę powyższy fakt oraz to, że żadne z badań randomizowanych nie obejmowało więcej niż 220 pacjentek, siła statystycznej oceny OS nie jest na tyle duża, aby mogła posłużyć do wyciągnięcia ostatecznych wniosków⁽¹¹⁾. Podobnie w przypadku zastosowania HDC u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka opublikowane badania nie wykazały wpływu autotransplantacji na przeżycie, natomiast stwierdzono w tej grupie badanych wydłużenie DFS⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Według stanowiska EBMT chore z przerzutowym rakiem sutka lub chore wysokiego ryzyka powinny być leczone HDC z następowym ASCT tylko w ramach wieloośrodkowych badań klinicznych⁽²⁾.

RAK JAJNIKA

Większość chorych z zaawansowanym rakiem jajnika osiąga obiektywną odpowiedź po zastosowaniu chemioterapii. Czas jej trwania jest jednak krótki i tylko 20-30% pacjentek pozostaje w remisji po 5 latach od zakończenia terapii. Pierwsze próby zastosowania chemioterapii wysokodawkowej u chorych na raka jajnika w celu poprawy całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od choroby podjęto na początku lat 80. XX wieku.

Viens i wsp. przedstawili wyniki leczenia 35 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, które poddano chemioterapii wysokodawkowej z zastosowaniem melfalanu (140 mg/m²) oraz następowym autologicznym przeszczepieniem szpiku. Wszystkie chore były uprzednio leczone cisplatyną. Po zastosowaniu leczenia uzyskano 75% obiektywnych odpowiedzi. W ciągu 23 miesięcy obserwacji żyło 19 chorych (15 bez progresji)⁽¹⁵⁾.

Przeprowadzono również badania kliniczne, których celem było określenie przydatności chemioterapii wysokodawkowej u chorych na nawrotowego raka jajnika chemiowrażliwego lub opornego na pochodne platyny. W próbie klinicznej Stiff i wsp. do badania randomizowanego II fazy zakwalifikowali 67 chorych

BREAST CANCER

Until mid-'90s, breast cancer was the most common solid tumor qualified for HDC. In 8 randomized studies assessing the role of HDC in the treatment of metastatic disease, overall survival (OS) was similar in groups receiving standard or high-dose chemotherapy. However, there was a favorable effect of HDC followed by ASCT on disease-free survival (DFS). Taking into account this and the fact that none of randomized studies recruited more than 220 patients, statistical robustness of OS evaluation is not sufficient so as to justify any final conclusions⁽¹¹⁾. Similarly, concerning the use of HDC in high-risk patients, studies published hitherto did not show any effect of autotransplantation on survival, while longer DFS were actually observed⁽¹²⁻¹⁴⁾.

According to EBMT position, patients with metastatic breast cancer and high-risk patients should receive HDC followed by ASCT only in the scope of multicenter clinical trials⁽²⁾.

OVARIAN CANCER

Most patients with late-stage ovarian cancer achieve objective therapeutic response to chemotherapy. This is unfortunately short-lived and only 20-30% of these patients remain in remission 5 years after end of treatment. First attempts at the use of HDC in ovarian cancer patients in order to improve overall survival and disease-free survival were undertaken in the early '80s.

Viens et al. presented treatment outcomes of 35 patients with advanced ovarian cancer, subjected to HDC (melfalan – 140 mg/m²) followed by autologous bone marrow transplantation. All patients have been treated with cisplatin before. After treatment, 75% objective responses were achieved. After 23 months, 19 patients were still alive, thereof 15 progression-free⁽¹⁵⁾.

Clinical trials were performed, trying to define the role of HDC in patients with recurrent ovarian cancer, either chemosensitive or resistant to platinum derivatives. Stiff et al. recruited to a phase II clinical trial 67 patients with advanced ovarian cancer. Prior to autotransplantation, 32 patients were treated either by the CMC (carboplatin – 1500 mg/m², mitoxantrone – 75 mg/m², cyclophosphamide – 1200 mg/m²) or the CTC protocol (cisplatin – 165 mg/m², thiotepa – 600 mg/m², cyclophosphamide – 5625 mg/m²). Mean progression-free survival in the population studied was 13 and 8 months in CMC and CTC groups, respectively. Mean overall survival was 29 and 22 months in CMC and CTC groups, respectively⁽¹⁶⁾.

Preliminary results of HDC followed by autotransplantation of hematopoietic stem cells, as established form of consolidation treatment in ovarian cancer patients, induced several clinicians to use the same protocol as first-line therapy after cytoreductive surgery.

Salerno et al. analyzed the impact of HDC as consolidation treatment in 55 patients with ovarian cancer after optimal cytoreductive surgery. In the scope preparatory protocol, patients received carboplatin (600 mg/m², days 1 and 2), etoposide

na zaawansowaną postać raka jajnika. Przed autotransplantacją 32 chore otrzymały schemat cytostatyków CMC (karboplatyna – 1500 mg/m², mitoksantron – 75 mg/m², cyklofosfamid – 1200 mg/m²), natomiast pozostałe pacjentki otrzymały zestaw leków według schematu CTC (cisplatyna – 165 mg/m², tiotepa – 600 mg/m², cyklofosfamid – 5625 mg/m²). Czas wolny od progresji choroby nowotworowej wynosił 13 miesięcy po leczeniu schematem CMC oraz 8 miesięcy po leczeniu chemicznym według CTC. Z kolei czas całkowitego przeżycia w badanej populacji wynosił 29 miesięcy po leczeniu CMC oraz 22 miesiące po chemioterapii według schematu CTC⁽¹⁶⁾.

Wstępne wyniki chemioterapii wysokodawkowej z następową autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych jako formy leczenia konsolidującego u chorych z rakiem jajnika skłoniły wielu klinicystów do zastosowania takiego leczenia jako postępowania pierwszego rzutu po operacji cytoredukcyjnej. Salerno i wsp. oceniali wpływ chemioterapii wysokodawkowej jako leczenia konsolidującego u 55 chorych na raka jajnika po optymalnej operacji cytoredukcyjnej. W ramach režimu przygotowawczego pacjentki otrzymały: karboplatynę w dawce 600 mg/m² (dzień 1. i 2.), etopozyd w dawce 450 mg/m² (dzień 1. i 2.), melfalan w dawce 50 mg/m² (dzień 3. i 4.). Mediana czasu do progresji choroby nowotworowej wynosiła 35 miesięcy, a całkowity czas przeżycia – średnio 75 miesięcy; 5 lat przeżyło 59% pacjentek⁽¹⁷⁾.

Z kolei Ikeba i wsp. oceniali wyniki zastosowania ASCT u 17 chorych na zaawansowanego raka jajnika w trybie neoadiutwantowym. Podano pacjentkom 2 cykle chemioterapii w dawkach stanowiących połowę stosowanych w ramach chemioterapii wysokodawkowej: karboplatyna według AUC 8,75, etopozyd w dawce 960 mg/m², z następową autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych. Następnie zastosowano leczenie operacyjne. Śródoperacyjnie stwierdzono 70% obiektywnych odpowiedzi. Pięcioletnie przeżycie obserwowano u 53% pacjentek, natomiast mediana przeżycia wynosiła 63 miesiące w tej grupie chorych⁽¹⁸⁾.

Ledermann i wsp. w retrospektywnej analizie przedstawili wyniki leczenia HDC u 145 chorych na raka jajnika, które otrzymały to leczenie po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi lub bardzo dobrej częściowej remisji, oraz u 27 chorych po uzyskaniu drugiej remisji. W režimie przygotowawczym u większości badanych pacjentek zastosowano melfalan lub karboplatynę bądź kombinację obydwu tych leków. Całkowite przeżycie u chorych po ASCT zastosowanej w okresie pierwszej remisji choroby nowotworowej wynosiło 33 miesiące w porównaniu z 14 miesiącami u chorych poddanych chemioterapii wysokodawkowej w zaawansowanym stadium jajnika. Czas trwania remisji także był dłuższy w pierwszej grupie chorych (18 miesięcy vs 9 miesięcy), również po 76 miesiącach obserwacji utrzymała się różnica w odniesieniu do czasu wolnego od nawrotu i czasu całkowitego przeżycia w obydwu badanych populacjach pacjentek (odpowiednio 42 vs 26 miesięcy oraz 59 vs 40 miesięcy)⁽¹⁹⁾.

Na podstawie przedstawionej analizy można wysnuć wniosek, że chemioterapia wysokodawkowa stwarza potencjalne korzyści dla chorych, które uzyskały remisję po leczeniu standardowym. Jednak nie można na tej podstawie określić przydatności

(450 mg/m², days 1 and 2), melfalan (50 mg/m², days 3 and 4). Median time to disease progression was 35 months, while mean overall survival was 75 months and 5-year survival rate – 59%⁽¹⁷⁾. Ikeba et al. assessed the effect of neoadjuvant ASCT in 17 patients with late-stage ovarian cancer. The patients received 2 chemotherapy cycles at doses 50% lower than those used in standard HDC: carboplatin (8,75 according to AUC), etoposide (960 mg/m²) followed by autotransplantation of hematopoietic progenitor cells, only then followed by cytoreductive surgery. At surgery, 70% objective responses were noticed. In this group of patients, 5-year survival rate was 53% and median survival time – 63 months⁽¹⁸⁾.

Ledermann et al. presented a retrospective analysis of HDC outcomes in 145 patients with ovarian cancer, where this form of therapy was instituted only after a complete response or a very good partial response, and in 27 patients after second remission. As preparatory regimen, most patients received melfalan or carboplatin or both combined. Overall survival in patients receiving ASCT during first remission of the disease was 33 months versus 14 months in late-stage patients treated with HDC. Duration of remission was longer in the former group (18 months vs. 9 months) and difference in recurrence-free survival and overall survival was still noticeable after 76 months of follow-up (42 vs. 26 months and 59 vs. 40 months, respectively)⁽¹⁹⁾.

Based on presented analysis we may conclude that HDC is potentially beneficial for patients who achieved a remission after standard treatment. However, general usefulness of this form of therapy can not be deduced thereof, as the above-described study was a retrospective observatory one, without appropriate statistical assumptions.

To sum up, phase II trials revealed ineffectiveness of HDC in patients harboring a platinum-resistant tumor. Noticed was also a potentially favorable impact of HDC on survival of patients who achieved total or very good partial remission after standard cytostatic treatment (minimal residual disease).

Statistical analysis of clinical cases reported to EBTM and published in 2005 (91 patients from 21 transplantation centers) unfortunately does not indicate unequivocally which category of ovarian cancer patients may benefit from HDC combined with ASCT. Most probably these are patients at first total remission, as in this group median survival was beyond the range of statistical analysis⁽²⁰⁾.

Published in 2007 results of a first randomized phase III study comparing the effectiveness of HDC vs. standard regimens as first-line treatment in patients with advanced ovarian cancer. Volker et al. randomized 149 patients, 78% thereof harboring a stage III tumor, 17% – stage IV, and only 4% – stages IIB/IIC. Seventy-six patients entered the arm: twice cyclophosphamide + paclitaxel followed by thrice HDC (paclitaxel/carboplatin). Other patients received standard chemotherapy. After 38 months' follow-up, mean progression-free survival in the HDC group was 29.6 months, while in the standard arm – 20.5 months. Overall survival was 54.4 vs. 62.8 months, respectively. To sum up, the authors did not notice any significant differences in progression-free survival and overall survival in

tej formy leczenia, ponieważ opisane badanie było obserwacją retrospektywną bez odpowiednich założeń statystycznych.

Podsumowując, badania II fazy wykazały brak skuteczności zastosowania chemioterapii wysokodawkowej u chorych z nowotworem opornym na związki platyny. Stwierdzono również istnienie potencjalnego korzystnego wpływu HDC na przeżycie tych pacjentek, które po standardowym leczeniu cytostatycznym osiągnęły całkowitą lub bardzo dobrą częściową remisję (u chorych z minimalną chorobą resztkową).

Opublikowana w 2005 roku analiza statystyczna przypadków klinicznych zgłaszanych do EBMT (91 chorych z 21 ośrodków transplantacyjnych) nie wykazuje, niestety, jednoznacznie, która grupa pacjentek z rakiem jajnika może odnieść korzyści z zastosowania HDC z ASCT. Najprawdopodobniej są to chore w pierwszej całkowitej remisji, ponieważ u nich mediana przeżycia w analizie statystycznej nie została osiągnięta⁽²⁰⁾.

W 2007 roku opublikowano wyniki pierwszego randomizowanego badania III fazy porównującego skuteczność chemioterapii wysokodawkowej w stosunku do standardowego leczenia u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika w pierwszej linii leczenia. Volker i wsp. do badania zrandomizowali 149 pacjentek – 78% chorych miało nowotwór w III stopniu zaawansowania klinicznego, 17% w IV, a 4% w stopniu IIB/IIC. Siedemdziesiąt sześć chorych było włączonych do ramienia: 2 razy cyklofosfamid z paklitakselem z następową 3 razy HDC (karboplatiną z paklitakselem). Pozostałe chore otrzymały standardową chemioterapię. Po 38 miesiącach obserwacji czas wolny od progresji w grupie z HDC wynosił 29,6 miesiąca, natomiast w ramieniu po leczeniu standardowym – 20,5 miesiąca. Całkowity czas przeżycia wynosił odpowiednio 54,4 vs 62,8 miesiąca. Podsumowując, autorzy badania nie zaobserwowali statystycznych różnic w PFS i OS w obydwu badanych grupach. Chore z przerzutowym rakiem jajnika leczone HDC w pierwszym rzucie leczenia nie odnoszą znaczących korzyści w stosunku do standardowej chemioterapii⁽²¹⁾.

Podobnie Papadimitriou i wsp. do chemioterapii wysokodawkowej zakwalifikowali 37 chorych z rakiem jajnika wyjściowo w stopniu zaawansowania klinicznego od IIC do IV, które uzyskały całkowitą remisję po 6 cyklach standardowej chemioterapii paklitakselem z karboplatiną. Przed mobilizacją i pobraniem krwiotwórczych komórek macierzystych podano chorym cyklofosfamid w dawce 4 g/m². Po pobraniu komórek chore otrzymały melfalan w dawce 200 mg/m². Pozostałe pacjentki włączono do grupy kontrolnej. W końcowych wynikach badania nie uzyskano znaczących różnic w PFS i OS w obu grupach badanych chorych⁽²²⁾.

Wyniki opublikowanych randomizacyjnych badań III fazy nie potwierdziły wyższości chemioterapii wysokodawkowej nad standardowym leczeniem u chorych z przerzutowym rakiem jajnika.

GUZY ZARODKOWE

Guzy zarodkowe (*germ cell tumors*, GCT) są najczęstszym typem nowotworu złośliwego u mężczyzn w grupie wiekowej między 20. a 35. rokiem życia. W Polsce zajmują 17. miejsce pod

both study groups. Patients with metastatic ovarian cancer treated by HDC as first-line therapy do not benefit from this as compared with standard chemotherapy⁽²¹⁾.

Similarly, Papadimitriou et al. qualified 37 patients with stage IIC-IV ovarian cancer to HDC, who obtained total remission after 6 cycles of standard chemotherapy (paclitaxel + carboplatin). Prior to mobilization and harvesting of hematopoietic stem cells, they received cyclophosphamide (4 g/m²). After apheresis, patients received melphalan (200 mg/m²). Other patients entered the control group. Analysis of final outcomes did not reveal any significant differences in progression-free survival and overall survival between both groups⁽²²⁾.

Results of phase III studies published to date did not confirm any advantage of HDC over standard management protocols in patients with metastatic ovarian cancer.

GERM CELL TUMORS

Germ cell tumors (GCT) are the leading type of malignant tumors in males aged 20-35. In Poland, they are at the 17th place in terms of incidence (making up 1% of all malignant tumors) and at the 34th place (0.3%) in terms of mortality due to malignant tumors⁽²³⁾.

A pivotal point in the treatment of metastatic germ cell tumors was the introduction of cisplatin and its derivatives. Nearly 80% of patients presenting with advanced disease may be cured by chemotherapy based on this cytostatic. Other chemotherapeutics of proven efficacy in the treatment of germ cell tumors include: platinum salts (carboplatin), bleomycin, etoposide, vinblastine, oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide), paclitaxel, and, among newer agents, gemcitabine and irinotecan.

Nevertheless, prognosis in patients with recurrent or first-line-treatment-resistant germ cell tumor is grim. Resistance against cisplatin is the main problem in the treatment of germ cell tumors. In this group of patients, traditional chemotherapy provides remission in 30-60% of the cases, but several years' survival rate is only about 20%. When faced with negative prognostic factors, the cure rate is about 50% and patients with recurrence have less than 25% chance for long-term survival with conventional treatment⁽²³⁾.

In this setting, an alternative strategy would be intensification of chemotherapy using cytostatics with well documented efficacy as first- and second-line agents in the treatment of germ cell tumors. Results of several phase II trials and many reports from transplantation centers indicate an at least 10% improvement of overall survival after using HDC as salvage therapy in patients with recurrence and resistance to first-line agents, as well as its beneficial effects when used as first-line modality in patients presenting with unfavorable prognostic factors⁽²⁴⁾. HDC is designed to overcome existing chemoresistance by administering cytostatics at high, submyeloablative doses, necessitating subsequent support of regeneration of hematopoiesis by transfusion of autologous progenitor cells supplemented by exogenous growth factors (G-CSF). Vinblastine, bleomycin and paclitaxel are not suitable for intensification of treatment

względem częstości zachorowań (1% wszystkich nowotworów złośliwych) oraz 34. miejsce (0,3%) pod względem liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych⁽²³⁾.

Dużym przełomem w leczeniu przerzutowych guzów zarodkowych było włączenie do terapii cisplatyny i jej pochodnych. Około 80% chorych z zaawansowaną chorobą może być wyleczonych za pomocą chemioterapii opartej na tym cytostatyku. Do innych chemioterapeutyków o udokumentowanej skuteczności w leczeniu guzów zarodkowych należą: inne sole platyny (karboplatyna), bleomycyna, etopozyd, winblastyna, oksazofosforany (cyklofosfamid, ifosfamid), paklitaksel, a z nowszych cytostatyków: gemcytabina i irinotekan.

Jednak rokowanie u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwszym rzutu guzem zarodkowym jest złe. Oporność na cisplatynę stanowi główny problem w leczeniu guzów zarodkowych. Tradycyjna chemioterapia w tej grupie chorych daje szanse na osiągnięcie remisji w 30-60% przypadków, lecz wskaźnik wieloletniego przeżycia sięga tylko 20%. Odsetek wyleczeń w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych równa się 50%, a u pacjentów ze wznową prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia wynosi <25%⁽²³⁾.

Konkurencyjną strategią w leczeniu ratującym jest intensyfikacja chemioterapii z wykorzystaniem cytostatyków, które mają dobre udokumentowane działanie w pierwszym i drugim rzucie leczenia guzów zarodkowych. Wyniki kilku badań II fazy oraz liczne doniesienia z ośrodków transplantologicznych wskazywały na co najmniej 10% poprawę całkowitego przeżycia po zastosowaniu HDC w leczeniu ratunkowym u chorych z nawrotem i opornością na leczenie pierwszorzutowe oraz na istnienie korzyści z jej użycia jako pierwszorzutowego leczenia chorych z obecnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi⁽²⁴⁾. Celem chemioterapii wysokodawkowej jest przełamanie istniejącej oporności przez podanie cytostatyków w wysokich, submieloablacyjnych dawkach, po których konieczne jest wspomaganie regeneracji hematopoezy przez przetoczenie autologicznych komórek macierzystych i leczenie czynnikami wzrostowymi (G-CSF). Winblastyna, bleomycyna i paklitaksel nie nadają się do intensyfikacji leczenia ze względu na zależną od dawki kumulującą się toksyczność. Również w przypadku cisplatyny po przekroczeniu dawki 160 mg/m² obserwuje się znaczny wzrost nefrotoksyczności i ototoksyczności. Dlatego w chemioterapii wysokodawkowej wykorzystuje się jedynie pochodne iperytu azotowego (cyklofosfamid i ifosfamid), karboplatynę i etopozyd.

W połowie lat 70. Buckner i wsp. przeprowadzili pierwszą próbę podania chemioterapii w wysokich dawkach w guzach zarodkowych, za pomocą mieloablacyjnych dawek cyklofosfamidu⁽²⁵⁾. Z kolei wysokodawkowy etopozyd wykorzystali w tym celu na początku lat 80. Wolff i wsp.⁽²⁶⁾ Kolejne próby dotyczyły skojarzenia etopozydu z cyklofosfamidem (Postmus i wsp.)⁽²⁷⁾. Dużą nadzieję pokładano w zastosowaniu wysokich dawek cisplatyny, jednak pierwsze próby dowiodły, że wysoka toksyczność towarzysząca eskalacji dawki tego cytostatyku uniemożliwia jej wykorzystanie w reżimach mieloablacyjnych.

Najpopularniejszym zestawem cytostatyków stosowanych w Europie w ramach reżimu przygotowawczego jest trójlejekowy

due to dose-dependent cumulative toxicity. Also cisplatin given at doses over 160 mg/m² produces a noticeably increased nephro- and ototoxicity. Therefore, HDC uses only nitrogen mustard derivatives (cyclophosphamide, ifosfamide), carboplatin and etoposide.

In mid-'70s, Buckner et al. conducted the first trial with HDC in germ cell tumors, using myeloablative doses of cyclophosphamide⁽²⁵⁾. High-dose etoposide was first used to this purpose by Wolff et al. in early '80s⁽²⁶⁾. Subsequent attempts focused on combining etoposide with cyclophosphamide (Postmus et al.)⁽²⁷⁾. Great expectations were associated with high doses of cisplatin, but first attempts demonstrated that high toxicity associated with escalation of dose precludes its use in myeloablative regimens.

In Europe, the most popular combination of cytostatics used as preparatory regimen is the three-drug CarboPEC (carboplatin, etoposide, cyclophosphamide) administered during 4 days. This protocol was developed in early '90s, independently in France and United States. Based on phase I trials data, safe doses of cytostatics have been determined (1750 mg/m² for etoposide, 6400 mg/m² for cyclophosphamide and 1600 mg/m² for carboplatin)⁽²⁸⁾. In the United States, the competitive protocol Carbo-PEI gained initially much popularity (apart of carboplatin and etoposide at similar doses, including also ifosfamide 6000-12500 mg/m²)⁽²⁹⁾. However, several phase I and phase II trials revealed that in spite of high effectiveness, combination of high-dose ifosfamide with high-dose carboplatin proved much more nephrotoxic than the cyclophosphamide-based protocol⁽³⁰⁾.

TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC CELLS IN PATIENTS WITH RECURRENT DISEASE OR RESISTANT TO FIRST-LINE TREATMENT

In the year 2000, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) presented guidelines for high-dose chemotherapy with subsequent autotransplantation of progenitor cells in patients under 60 with germ cell tumors. Best candidates are:

1. patients with chemosensitive tumor recurrence;
2. patients resistant to systemic first-line treatment⁽²⁴⁾.

The main index used to predict recurrence-free survival after transplantation in pre-HDC patients has been developed by Beyer et al. in 1998. Based on a retrospective analysis of over 300 patients treated in 4 centers, these authors developed a prognostic index for patients undergoing high-dose chemotherapy, enabling identification of those of them, who might benefit most from auto-HSCT procedure (tables 1 and 2)^(31,32).

According to these authors, the smallest chances for a favorable outcome of HDC have patients with primary mediastinal tumor location and total or partial resistance to conventional chemotherapy, evidenced by lack of normalization of the β -HCG marker. In 2002, these same authors published an analysis of 193 patients with non-germinomatous germ cell tumor, treated for recurrence or resistance to systemic first-line

schemat CarboPEC (karboplatyna, etopozyd i cyklofosfamid) podawany w ciągu czterech dni. Schemat ten został opracowany na początku lat 90. równolegle we Francji i Stanach Zjednoczonych. W oparciu o wyniki badań I fazy określono bezpieczne dawki zawartych w nim cytotatyków: 1750 mg/m² dla etopozydu, 6400 mg/m² dla cyklofosfamidu i 1600 mg/m² dla karboplatyny⁽²⁸⁾. Z kolei w Stanach Zjednoczonych popularnością cieszył się początkowo konkurencyjny schemat kondycjonowania zwany Carbo-PEI, zawierający oprócz karboplatyny i etopozydu (w podobnych dawkach) wysokodawkowy ifosfamid (w dawce 6000-12 500 mg/m²)⁽²⁹⁾. Jednak w kilku badaniach I i II fazy, pomimo wysokiej skuteczności, skojarzenie wysokodawkowego ifosfamidu z wysokimi dawkami karboplatyny okazało się bardziej nefrotoksyczne od schematu zawierającego cyklofosfamid⁽³⁰⁾.

PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH U CHORYCH Z CHOROBA NAWROTOWĄ LUB OPORNĄ NA LECZENIE PIERWSZEGO RZUTU

Europejska Grupa Transplantologów Krwiotwórczych Komórek Macierzystych (EBMT) przedstawiła w 2000 roku wskazania do chemioterapii wysokodawkowej z następową autotransplantacją komórek macierzystych dla chorych z guzami zarodkowymi poniżej 60. roku życia. Są one następujące:

1. chorzy z chemiowrażliwym nawrotem choroby;
2. chorzy z opornością na leczenie systemowe pierwszej linii⁽²⁴⁾.

Podstawowym wskaźnikiem służącym prognozowaniu czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby po transplatacji dla chorych przed HDC jest indeks prognostyczny opracowany przez Beyera i wsp. w 1998 roku. Na podstawie retrospektywnej analizy ponad 300 pacjentów leczonych w 4 ośrodkach autorzy opracowali indeks prognostyczny dla pacjentów poddawanych chemioterapii wysokodawkowej, pozwalający na identyfikację chorych, którzy potencjalnie nie odniosą korzyści z procedury auto-HSCT (tabela 1 i 2)^(31,32).

Jak wynika z opracowań Beyera i wsp., najmniejsze szanse na odniesienie korzyści z HDC mają pacjenci z pierwotną śródpiersiową lokalizacją guza oraz z całkowitą lub częściową opornością na konwencjonalną chemioterapię, cechującą się brakiem normalizacji poziomu markera β-HCG. Beyer i wsp. w opublikowanej w 2002 roku analizie 193 chorych z nienasięniakiem, leczonych z powodu nawrotu lub oporności na leczenie systemowe pierwszego rzutu, wysunęli wnioski przemawiające za korzyścią zastosowania HDC w tej grupie badanych. Siedemdziesięciu czterech pacjentów z tej populacji poddano HDC z następową ASCT. Za czynniki wpływające na rokowanie uznano pierwotną lokalizację guza, odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, czas trwania odpowiedzi oraz poziomy markerów: AFP i β-HCG. Obie grupy badanych były jednolite pod względem wyżej wymienionych czynników. W analizie wieloczynnikowej porównywano w 2-letnim okresie obserwacji od zakończenia leczenia czas wolny od nawrotu (EFS) i czas całkowitego przeżycia (OS) w obu grupach badanych. Wykazano niewielką przewagę pacjentów leczonych chemioterapią

Niezależne czynniki prognostyczne dla przeżycia wolnego od nawrotu po HDC <i>Independent prognostic factors for recurrence-free survival after HDC</i>	Wartość punktowa <i>Score</i>
Progresja choroby przed HDC <i>Disease progression prior to HDC</i>	1
Ognisko pierwotne w śródpiersiu <i>Primary mediastinal tumor location</i>	1
Oporność na chemioterapię przed HDC* <i>Resistance to chemotherapy prior to HDC*</i>	1
Całkowita oporność na chemioterapię przed HDC** <i>Complete resistance to chemotherapy prior to HDC**</i>	2
HCG przed HDC >1000 IU/l <i>HCG prior to HDC over 1000 IU/l</i>	2
* Oporność – pomimo uzyskanej odpowiedzi na leczenie lub chociaż stabilizacji cechy progresji (np. wzrost markerów) w czasie 4 tygodni od ostatniego kursu chemioterapii. * Resistance – signs of progression (e.g. elevation of marker level) in spite of objective therapeutic response or at least stabilization within 4 weeks after the last chemotherapy cycle. ** Całkowita oporność – nieuzyskanie nawet stabilizacji choroby (progresja w czasie leczenia) pomimo zastosowania schematu chemioterapii z cisplatyną. ** Complete resistance – progression of disease (lack of stabilization) during treatment with cisplatin.	

Tabela 1. Indeks prognostyczny dla chorych z guzem zarodkowym leczonych wysokodawkową chemioterapią (HDC) jako leczeniem ratunkowym

Table 1. Prognostic index for patients with germ cell tumor treated by high dose chemotherapy (HDC) as salvage therapy

treatment and have drawn conclusions emphasizing the benefits of HDC in this group of patients. Within this population, 74 patients received HDC with subsequent ASCT. The following factors influencing prognosis were adopted: primary tumor location, response to first-line treatment, duration of therapeutic response and level of markers β-HCG and AFP. Both groups of patients were equivalent in terms of these factors. Multivariate analysis compared recurrence-free survival and overall survival in both groups over a 2-years' follow-up. A slight advantage in favor of HDC patients in both parameters was noticed. Improvement of recurrence-free survival was

Kategoria prognostyczna <i>Prognostic category</i>	2-letnie przeżycie wolne od choroby <i>2-year disease-free survival</i>	Całkowite 2-letnie przeżycie <i>Overall 2-year survival</i>
Dobra (0 punktów) <i>Good (score 0)</i>	51%	61%
Pośrednia (1-2 punkty) <i>Intermediate (score 1-2)</i>	27%	34%
Zła (>2 punktów) <i>Poor (score over 2)</i>	5%	8%

Tabela 2. Wyniki leczenia po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii w zależności od wartości punktowej indeksu prognostycznego

Table 2. Treatment outcomes after HDC depending on baseline prognostic index score

wysokodawkową w zakresie obu wymienionych parametrów. Poprawa przeżycia wolnego od nawrotu mieściła się w zakresie 6-12%, a całkowitego przeżycia w zakresie 9-11%⁽³³⁾.

W przypadku guzów wywodzących się z przestrzeni zaotrzewnowej po zastosowaniu standardowych kursów chemioterapii drugiego rzutu odsetek długotrwałych przeżyć wynosi 30% i mniej niż 10% w przypadku pierwotnego nowotworu zarodkowego śródpiersia.

De Giorgi i wsp., poszukując korzyści z zastosowania HDC u chorych z guzem zarodkowym wywodzącym się pierwotnie spoza gonad, przeanalizowali 59 pacjentów poddanych procedurze przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych w ramach drugiego rzutu leczenia systemowego. Trzydziestu siedmiu chorych z tej grupy miało nowotwór o pierwotnym umiejscowieniu w przestrzeni zaotrzewnowej, natomiast u 22 pacjentów stwierdzono pierwotny guz śródpiersia. Autorzy badania dowiedli wysokiej skuteczności HDC u pacjentów z punktem wyjścia guza zarodkowego w przestrzeni zaotrzewnowej. Po 58 miesiącach obserwacji od zakończenia leczenia w remisji choroby nowotworowej pozostawało 43% chorych z guzem w przestrzeni zaotrzewnowej, natomiast taką samą korzyść z zastosowanego leczenia obserwowano tylko u 14% pacjentów z nowotworem śródpiersia. Wyniki badania dowodzą konieczności dalszego poszukiwania optymalnego wariantu terapii dla chorych z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w śródpiersiu⁽³⁴⁾.

Pierwszym dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy było badanie EBMT IT-94 (International Study for Salvage Treatment of Germ Cell Tumors, przeprowadzone pod egidą European Group for Blood and Marrow Transplantation), którego wyniki opublikowano w 2005 roku. Przede wszystkim autorzy chcieli się dowiedzieć, czy HDC przynosi większe korzyści w stosunku do chemioterapii konwencjonalnej w leczeniu ratującym chorych z GCT. Do programu zakwalifikowano 280 chorych z zaawansowanym guzem terminalnym o pierwotnym umiejscowieniu w jądrach lub poza nimi, leczonych w pierwszym rzucie schematem chemioterapii opartym na cisplatynie, którzy mieli wznówę po takim leczeniu lub nigdy nie uzyskali całkowitej remisji. W okresie od 15 stycznia 1995 do 31 stycznia 2001 roku 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. Trzydzieści pięć procent pacjentów zakwalifikowanych do badania miało wznówę choroby po chemioterapii pierwszego rzutu, a 65% stanowili chorzy, u których w trakcie leczenia pierwszego rzutu nie udało się uzyskać całkowitej remisji. Czynniki dyskwalifikującymi była oporność na cisplatynę, definiowana jako powiększanie się zmian nowotworowych albo wzrost poziomu markerów w trakcie chemioterapii lub w ciągu miesiąca po jej zakończeniu. Pacjenci byli randomizowani do 4 kursów standardowej chemioterapii VIP lub VIP (4 razy VIP, VeIP) lub do grupy otrzymującej 3 kursy tej chemioterapii oraz jednorazowo wysokodawkową chemioterapię według schematu CarboPEC z następowym przetoczeniem krwiotwórczych

in the 6-12% range and that of overall survival – in the 9-11% range⁽³³⁾.

Concerning tumors originating in the retroperitoneal space and treated with standard second-line chemotherapy courses, long-term survival rate is about 30% and less than 10% in primary germ cell tumor of the mediastinum.

De Giorgi et al., looking for any benefit from HDC in patients with germ cell primarily extragonadal tumors, analyzed 59 patients undergoing ASCT in the scope of second-line systemic treatment. In this group, 37 patients had had primary retroperitoneal tumor, while 22 had primary mediastinal location. The authors proved high effectiveness of HDC in primary retroperitoneal germ cell tumors. Over a 58 months' follow-up since end of treatment, remission was maintained in 43% of patients with retroperitoneal tumors and in only 14% of those with mediastinal location. These results justify further search for optimal treatment strategies for patients with primary mediastinal tumor location⁽³⁴⁾.

EBMT IT-94 (International Study for Salvage Treatment of Germ Cell Tumors) was the first large, multicenter, randomized, phase III trial conducted under the aegis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Results thereof were published in 2005. First, the authors wanted to see, whether HDC is superior to conventional chemotherapy in salvage treatment of patients with germ cell tumor. The project recruited 280 patients with advanced (terminal) disease with primary testicular or extratesticular location, treated by first-line cisplatin-based protocols, who either suffered a recurrence or never obtained complete remission. Since 15 January 1995 thru 31 January 2001, in 43 EBMT-certified oncology centers in 11 countries, a total of 280 patients were randomized, thereof 233 harboring a metastatic testicular tumor, 23 with primary retroperitoneal focus and 24 with primary mediastinal tumor location. Among patients recruited, 35% experienced a recurrence after first-line therapy and 65% actually never obtained complete remission after first-line treatment. Exclusion factors included: resistance to cisplatin defined as increasing tumor size or elevation of tumor marker level during or within 1 month since end of treatment. Patients were randomized to receive either 4 cycles of standard chemotherapy VIP or VeIP (4×VIP, VeIP) or 3 cycles of this therapy and 1 cycle of HDC according to the CarboPEC protocol followed by transfusion of hematopoietic stem cells (3×VIP+CarboPEC). Mean follow-up time was 45 months. No significant differences were noticed between both arms of the study in terms of complete and partial therapeutic response, 3-years' progression-free survival rates (35% vs. 42% in favor of HDC; $p=0.16$) and overall 3-years' survival rate (OS 53% vs. 53%, table 3). They demonstrated that a single course of HDC does not alter survival. The only noticeable difference concerned the subgroup achieving complete remission after treatment. In such a highly selective population, 3-years' disease-free survival (DFS) rates were better after HDC than after standard chemotherapy (75% vs. 55%; $p=0.04$). Furthermore, in patients achieving complete remission, most recurrences developed within the first 12 post-treatment months. Mortality associated with treatment-

komórek macierzystych (3 razy VIP+CarboPEC). Średni czas obserwacji wynosił 45 miesięcy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwojma ramionami w odsetkach całkowitych i częściowych odpowiedzi ani pod względem odsetka 3-letnich przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS: 35% vs 42% dla HDC, $p=0,16$) i całkowitych przeżyć po 3 latach (OS 53% vs 53% – patrz tabela 3). Wykazano, że pojedynczy kurs chemioterapii wysokodawkowej nie wpływa na przeżycie. Jedyna zauważalna różnica dotyczyła podgrupy pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję po leczeniu. W tak wyselekcjonowanej grupie 3-letnie przeżycia wolne od nawrotu choroby (DFS) były częstsze u pacjentów po chemioterapii wysokodawkowej i wynosiły 75% w porównaniu z 55% po chemioterapii w dawkach konwencjonalnych ($p=0,04$). Poza tym dowiedziono, że w grupie pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję, do większości nawrotów dochodzi w czasie 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Liczba zgonów związanych z powikłaniami po zastosowanym leczeniu systemowym była znacznie wyższa w ramieniu wysokodawkowym (9 przypadków w porównaniu z 4). W analizie statystycznej udało się wyróżnić 3 niezależne czynniki mające wpływ na przeżycie: poziom AFP, poziom LDH oraz zaawansowanie choroby w momencie jej rozpoznania⁽³⁵⁾.

Po opublikowaniu powyższych wyników pojawiło się szereg zastrzeżeń co do metodyki badania. Najważniejsze z nich przedstawiały się następująco:

- zbyt krótki (3-letni) okres obserwacji po zakończeniu leczenia;
- brak jednolitych strategii postępowania w zakresie chirurgicznego usunięcia zmian pozostałych po chemioterapii, a istnieją dowody, że tego typu postępowanie wpływa na przeżycie;
- brak jednolitego sposobu leczenia chorych z progresją choroby bądź jej wznową po zakończonej chemioterapii.

Einhorn i wsp. udowodnili znaczącą korzyść z przeprowadzenia procedury HDC z następowym ASCT w grupie chorych z guzem zarodkowym opornym na związki platyny oraz w trzeciej lub dalszej linii leczenia systemowego tego nowotworu. Autorzy badania dokonali analizy 184 chorych pod kątem oceny DFS oraz OS. Okres obserwacji wynosił 48 miesięcy. W skład reżimu przygotowawczego wchodziły: karboplatyna w dawce 700 mg/m² oraz etopozyd w dawce 750 mg/m². Chorzy otrzymali 2 cykle chemioterapii wysokodawkowej. Średnia wieku chorych wynosiła 31 lat. Trzydziestu pięciu (19%) chorych miało rozpoznane nasieniaka, natomiast 149 (81%) nienasieniaka. Do chemioterapii wysokodawkowej kwalifikowano chorych z oporną na leczenie oraz nawrotową chorobą nowotworową. Stu czterdziestu czterech (78,3%) pacjentów było wrażliwych na cisplatynę, 40 (21,8%) miało chorobę oporną na cisplatynę. Przed autotransplantacją całkowitą remisję uzyskało 75 (40,8%) pacjentów, częściową remisję 9 (4,9%), pozostałych 100 (54,3%) nie miało ani CR, ani PR, natomiast poziom markerów AFP i β -HCG był u nich prawidłowy. W oparciu o indeks prognostyczny Beyera zakwalifikowano chorych biorących udział w badaniu do 3 grup prognostycznych: o dobrym, pośrednim i złym rokowaniu. Podczas 48-miesięcznej obserwacji po zakończeniu terapii 116 (63%) chorych uzyskało

associated complications was significantly higher in the HDC arm ($n=9$ vs. $n=4$). Statistical analysis revealed 3 independent factors affecting survival: AFP level, LDH level and clinical stage at diagnosis⁽³⁵⁾.

Publication of these data raised several objections concerning design of the study. The most important thereof were:

- overly short (3 years) follow-up after end of treatment;
- lack of uniform strategy of surgical treatment of residual lesions after chemotherapy, which might affect survival as evidenced by several authors;
- lack of uniform management protocol for patients with disease progression or recurrence after treatment.

Einhorn et al. confirmed a significant clinical benefit of HDC followed by ASCT in patients with platinum-resistant germ cell tumor and in third and subsequent treatment lines. The authors analyzed DFS and OS in 184 patients with a mean follow-up of 48 months. Preparatory regimen included carboplatin (700 mg/m²) and etoposide (750 mg/m²). Patients received 2 courses of HDC. Their mean age was 31 years. In this group, 35 persons (19%) have had a seminoma, while 149 (81%) – a non-seminoma. HDC was implemented in patients with treatment-resistant or recurrent disease. Platinum-sensitive were 144 patients (78.3%), while 40 (21.8%) were platinum-resistant. Prior to autotransfusion, complete remission was obtained in 75 patients (40.8%), partial remission – in 9 (4.9%), while the remaining 100 (54.3%) had neither CR nor PR, but the levels of AFP and β -HCG were within normal range. Based on the Beyer prognostic index, patients participating in the study were divided into subgroups associated with a good, an intermediate and a poor prognosis. Over a 48-months' follow-up after end of treatment, 116 patients (63%) obtained complete remission with no signs of recurrence of malignancy. Among 135 patients treated by HDC as second-line systemic treatment, 94 maintained complete remission over the entire follow-up, while 22 out of 49 patients treated by HDC as third or subsequent lines

Odsetek: <i>Proportion:</i>	Ramię A (standardowe) <i>Arm A (standard)</i>	Ramię B (wysokodawkowe) <i>Arm B (high-dose)</i>
całkowitych odpowiedzi (CR) <i>complete response (CR)</i>	42%	43%
częściowych odpowiedzi (PR) z normalizacją markerów <i>partial response (PR) with normal marker level</i>	17%	18%
3-letnich przeżyć wolnych od choroby (PFS) <i>3-year progression-free survival (PFS)</i>	35%	42%
3-letnich przeżyć całkowitych (OS) <i>3-year overall survival (OS)</i>	53%	53%
zgonów związanych z leczeniem (TRM) <i>treatment-related mortality (TRM)</i>	4 (3%)	9 (7%)

Tabela 3. Ostateczne wyniki badania EBMT IT-94
Table 3. Final results of EBMT IT-94 trial

całkowitą remisję bez nawrotu choroby nowotworowej. Spośród 135 pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię wysokodawkową w drugim rzucie leczenia systemowego, 94 utrzymało całkowitą remisję w czasie obserwacji, z kolei 22 z 49 chorych, którzy byli leczeni HDC w trzecim lub późniejszym rzucie leczenia systemowego, uzyskało całkowitą remisję, która utrzymała się w ciągu 48-miesięcznej obserwacji. Spośród 40 pacjentów z chorobą nowotworową oporną na cisplatynę 18 nie miało wznowy choroby nowotworowej. Z kolei 98 chorych z grupy 144 pacjentów z chorobą wrażliwą na cisplatynę (26 na 35 z nasieniakiem i 90 na 149 z nienasieniakiem) nie miało aktywnej choroby nowotworowej w ocenianym czasie obserwacji. Z powodu powikłań po HDC zmarło 3 chorych z analizowanej grupy⁽³⁶⁾.

**PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNYCH
KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH
JAKO LECZENIE PIERWSZORZUTOWE
W GRUPIE CHORYCH Z NIEKORZYSTNYMI
CZYNNIKAMI ROKOWNICZYMI**

Chemioterapię wysokodawkową w leczeniu pierwszego rzutu guzów zarodkowych zaczęto stosować znacznie później niż w leczeniu ratującym. Przynosi ona korzyści u chorych należących do zdefiniowanej przez IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) grupy o złym rokowaniu, u której tradycyjne metody leczenia przynoszą 5-letnie remisje zaledwie u 41% pacjentów (tabela 4). Udowodniło to kilka badań klinicznych II fazy⁽³⁷⁾.

Motzer i wsp. byli pierwszymi badaczami, którzy wykazali, że HDC może zwiększyć odsetek trwałych wyleczeń w pierwszym rzucie terapii chorych z guzami zarodkowymi. Do badania kwalifikowano pacjentów ze złym rokowaniem według kryteriów IGCCCG. Otrzymywali oni dwa kursy chemioterapii według schematu VAB-6 (VBL, aktynomycyna-D, bleomycyna, CTX, cisplatyna). Dwudziestu dwóch pacjentów po zastosowanym leczeniu nie uzyskało całkowitych odpowiedzi, w następstwie czego otrzymywali 1 lub 2 kursy chemioterapii wysokodawkowej (karboplatyna z etopozydem). U połowy z nich uzyskano całkowite remisje⁽³⁸⁾. W kolejnym badaniu ci sami autorzy w ramach pierwszego rzutu leczenia systemowego podali chorym 4 kursy chemioterapii VIP lub 2 kursy VIP i 1 lub 2 cykle chemioterapii wysokodawkowej CarboPEC w przypadku utrzymywania się podwyższonego poziomu markerów nowotworowych. Czternastu chorych otrzymało HDC, a 16 tradycyjną chemioterapię. Połowa pacjentów z grupy wysokodawkowej pozostawała w całkowitej remisji po 30 miesiącach od przeszczepu. W obu badaniach wyniki leczenia chemioterapią wysokodawkową były nieco lepsze niż u pacjentów, którzy otrzymali leczenie konwencjonalne⁽³⁹⁾.

W wieloośrodkowym badaniu niemieckim oceniono skuteczność wysokodawkowej chemioterapii VIP (HD-VIP) u 28 chorych z nienasieniakiem o pierwotnym umiejscowieniu w śródpiersiu. Zastosowano 3-4 cykle HD-VIP z następowym ASCT. Uzyskane wyniki zestawiono z bazą danych 253 chorych leczonych chemioterapią w dawkach standardowych. Po 2 latach

of systemic treatment, obtained a complete remission continuing over the 48-months' follow-up. Out of 40 patients with cisplatin-resistant disease, 18 did not show signs of a recurrence. On the other hand, 98 out of 144 patients with cisplatin-sensitivity disease (26 out of 35 with a seminoma and 90 out of 149 with a non-seminoma) did not present signs of active neoplastic disease within the listed follow-up. In this group, 3 persons died for HDC-associated complications⁽³⁶⁾.

**TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS
HEMATOPOIETIC STEM CELLS
AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS
WITH UNFAVORABLE PROGNOSTIC FACTORS**

HDC has been introduced as first-line therapy of germ cell tumors much later than as salvage therapy. It is most beneficial in patients from poor outcome group as defined by International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), where traditional therapeutic approach results in a mean 5-years' survival rate of about 41% (table 4). This has been confirmed by several phase II clinical trials⁽³⁷⁾.

Motzer et al. were the first to demonstrate that HDC as first-line treatment in germ cell tumors improves permanent cure rates. This study recruited patients with unfavorable prognosis according to the IGCCCG criteria. They received two courses of VAB-6 chemotherapy (vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cyclophosphamide, cisplatin). After treatment, 22 patients did not achieve complete therapeutic response, so they received 1 or 2 courses of HDC (carboplatin with etoposide). This resulted in complete remission in half of them⁽³⁸⁾. In their next study, the same authors administered 4 courses of VIP chemotherapy as first-line treatment or 2 VIP courses and 1 or 2 cycles of high-dose CarboPEC in the case of persistent elevated levels of tumor markers. HDC arm counted 14 patients and standard chemotherapy arm – 16 patients. Half of patients of the HDC arm were still in complete remission as long as 30 months after transplantation. In both studies, the outcomes of HDC was slightly better than those provided by conventional treatment⁽³⁹⁾.

A multicenter German study assessed the effectiveness of HDC VIP (HD-VIP) in 28 patients with a non-seminoma of primary mediastinal location. They applied 3-4 cycles of HD-VIP with subsequent ASCT. Results obtained were correlated with a database containing 253 patients treated by chemotherapy at standard doses. After 2 years' follow-up, there was a 15% improvement of overall survival in the HD-VIP treated group.

HDC proved superior considering 2-year progression-free survival (75% and 59% in HD and SD groups, respectively) and overall survival (82% and 71%, HD and SD, respectively). Three years' survival rates in the HD and SD groups were 81% and 61%, respectively⁽⁴⁰⁾.

In 2004, De Giorgi et al. published results of their study assessing the effectiveness of HDC as first-line systemic treatment in patients presenting with unfavorable prognostic factors. Analysis encompassed 18 patients; 67% thereof obtained complete remission after HDC with subsequent ASCT and lived without

Nienasieniaki <i>Non-seminoma</i>	Nasieniaki <i>Seminoma</i>
Dobre rokowanie <i>Favorable prognosis</i>	
<p>Pierwotna lokalizacja: jądro/przestrzeń zaotrzewnowa <i>Primary location: testis, retroperitoneal space</i></p> <p>Brak przerzutów do narządów mięszkowych (mogą być obecne przerzuty do płuc) <i>Lack of metastases to parenchymal organs (lung metastases are acceptable)</i></p> <p>Dobry poziom markerów: AFP<1000 ng/ml oraz BHCG<5000 IU/l oraz LDH<1,5 raza górna granica normy <i>Normal level of tumor markers: AFP<1000 ng/ml and BHCG<5000 IU/l and LDH<1.5 fold upper normal range</i></p>	<p>Każda pierwotna lokalizacja <i>Every primary location</i></p> <p>Brak przerzutów do narządów mięszkowych (mogą być obecne przerzuty do płuc) <i>Lack of parenchymal metastases (lung metastases are acceptable)</i></p> <p>Prawidłowy poziom AFP, dowolny poziom BHCG i LDH <i>Normal AFP level, any BHCG and LDH level</i></p>
<p>56% nienasieniaków <i>56% of non-seminomas</i></p> <p>5-letni PFS = 89% <i>5-year PFS = 89%</i></p> <p>5-letni OS = 92% <i>5-year OS = 92%</i></p>	<p>90% nasieniaków <i>90% of seminomas</i></p> <p>5-letni PFS = 82% <i>5-year PFS = 82%</i></p> <p>5-letni OS = 86% <i>5-year OS = 86%</i></p>
Pośrednie rokowanie <i>Intermediate prognosis</i>	
<p>Pierwotna lokalizacja: jądro/przestrzeń zaotrzewnowa <i>Primary location: testis, retroperitoneal space</i></p> <p>Brak przerzutów do narządów mięszkowych (mogą być obecne przerzuty do płuc) <i>Lack of parenchymal metastases (lung metastases are acceptable)</i></p> <p>Stwierdzenie podwyższenia poziomu któregośkolwiek z markerów: AFP≥1000 ng/ml, ale ≤50 000 ng/ml lub BHCG≥5000 IU/l, ale ≤50 000 IU/l, lub LDH≥1,5 raza, ale ≤10 razy górna granica normy <i>Elevated level of any of the markers: AFP≥1000 ng/ml but ≤50 000 ng/ml or BHCG≥5000 IU/l but ≤50 000 IU/l or LDH≥1.5-fold but ≤10-fold upper limit of normal range</i></p>	<p>Każda pierwotna lokalizacja <i>Every primary location</i></p> <p>Obecne przerzuty do narządów mięszkowych (mogą być też obecne przerzuty do płuc) <i>Present metastases to parenchymal organs (lung metastases are acceptable)</i></p> <p>Prawidłowy poziom AFP, dowolny poziom BHCG i LDH <i>Normal AFP level, any BHCG and LDH level</i></p>
<p>28% nienasieniaków <i>28% of seminomas</i></p> <p>5-letni PFS = 75% <i>5-year PFS = 75%</i></p> <p>5-letni OS = 80% <i>5-year OS = 80%</i></p>	<p>10% nasieniaków <i>10% of seminomas</i></p> <p>5-letni PFS = 67% <i>5-year PFS = 67%</i></p> <p>5-letni OS = 72% <i>5-year OS = 72%</i></p>
Złe rokowanie <i>Poor prognosis</i>	
<p>Pierwotna lokalizacja: śródpiersie <i>Primary location: mediastinum</i></p> <p>Przerzuty do narządów mięszkowych (oprócz płuc) <i>Parenchymal metastases present (except lung metastases)</i></p> <p>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 <i>Elevated levels of any of the markers: AFP>10 000 ng/ml or BHCG>50 000 IU/l (10 000 ng/ml) or LDH>10-fold above upper limit of normal range</i></p>	<p>Nie wyróżnia się takiej grupy <i>No such group has been defined</i></p>
<p>16% nienasieniaków <i>16% of non-seminomas</i></p> <p>5-letni PFS = 41% <i>5-year PFS = 41%</i></p> <p>5-letni OS = 48% <i>5-year OS = 48%</i></p>	

Tabela 4. Czynniki rokownicze u pacjentów z guzami zarodkowymi – klasyfikacja International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)

Table 4. Prognostic factors in patients with germ cell tumors (IGCCCG classification)

obserwacji uzyskano wzrost wskaźnika całkowitego przeżycia o 15% w grupie chorych leczonej HD-VIP.

Potwierdzono przewagę chemioterapii wysokodawkowej, gdy brano pod uwagę 2-letni okres przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS: 75% dla grupy HD, 59% dla SD) i ogólnego przeżycia (OS: 82% HD, 71% SD). Po 3 latach w grupie wysokodawkowej żyło 81%, a w grupie standardowej 61% pacjentów⁽⁴⁰⁾.

De Giorgi i wsp. opublikowali w 2004 roku wyniki badania oceniającego skuteczność HDC w pierwszym rzucie leczenia systemowego u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Analizie poddano 18 chorych; 67% z nich osiągnęło całkowitą remisję po zastosowaniu chemioterapii wysokodawkowej z następowym ASCT i żyje bez nawrotu w czasie obserwacji 1,7-16,2 roku (mediana 9,2 roku). Nie obserwowano nawrotu choroby u chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję⁽⁴¹⁾.

Z kolei francuskie badanie z randomizacją nie wykazało wyższości wysokodawkowej chemioterapii jako leczenia pierwszego rzutu w leczeniu chorych z guzami zarodkowymi i obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych⁽⁴²⁾.

Motzer i wsp. oceniali w randomizowanym badaniu III fazy rolę chemioterapii wysokodawkowej w pierwszej linii leczenia systemowego przerzutowego guza zarodkowego u chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi. Autorzy badania udowodnili, że włączenie HDC do pierwszego rzutu leczenia przerzutowych guzów zarodkowych u chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi nie poprawia ostatecznych wyników leczenia. Ponadto dowiedli, że częstsze oznaczanie markerów podczas pierwszych 2 cykli chemioterapii przyczynia się do lepszej oceny skuteczności terapii.

W badaniu wzięło udział 219 mężczyzn z przerzutowym guzem zarodkowym, zaklasyfikowanych w oparciu o system rokowniczy opracowany przez IGCCCG do grupy chorych o pośrednim (45 chorych) i złym rokowaniu (174 chorych). Stu ośmiu chorych otrzymało 2 cykle chemioterapii BEP z następową HDCT, a 111 pacjentów 4 cykle chemioterapii BEP. Jednak spośród 108 chorych włączonych do pierwszego ramienia badania tylko 83 (77%) otrzymało 2 cykle chemioterapii BEP z następową chemioterapią wysokodawkową. Siedmiu chorych z tej grupy zmarło z powodu progresji choroby nowotworowej, 1 został poddany nieplanowej operacji, 16 otrzymało dodatkowo standardową chemioterapię po 2 cyklach BEP, 1 nie kontynuował leczenia. Spośród 219 badanych chorych w trakcie leczenia zmarło 10 (5%): 6 z ramienia BEP+HDC (2 – infekcja, 3 – krwawienie z płuc i przewodu pokarmowego, 1 – po zakończonej chemioterapii z powodu komplikacji pooperacyjnych) oraz 4 z ramienia BEP (2 – zawał mięśnia sercowego, 1 – sepsa, 1 – krwawienie).

Wyniki przeprowadzonego badania były następujące:

- ramię 2 razy BEP+HDCT: całkowitą remisję uzyskało 61 (56%) na 108 chorych, w tym CR trwającą 1 rok – 52%, średnia TTF wynosiła 23,2 miesiąca;
- ramię 4 razy BEP: całkowitą remisję uzyskało 61 (55%) na 111 chorych, w tym CR trwającą 1 rok – 48%, średnia TTF wynosiła 11,3 miesiąca.

a recurrence for a median of 9.2 years (range: 1.7-16.2 years). No cases of tumor recurrence have been observed in patients who achieved complete remission⁽⁴¹⁾.

A French randomized study did not reveal any advantage of HDC as first-line treatment in patients with germ cell tumors burdened with unfavorable prognostic factors⁽⁴²⁾.

In a randomized, phase III trial, Motzer et al. evaluated the role of HDC as first-line systemic treatment in metastatic germ cell tumor in patients with unfavorable prognostic factors. The authors proved that the use of HDC as first-line treatment does not improve final outcomes. Furthermore they showed that frequent testing of tumor markers during the first 2 chemotherapy cycles contributes to improved control of therapeutic effectiveness.

The study encompassed 219 men with metastatic germ cell tumor, classified according to the IGCCCG prognostic system to subgroups with intermediate (n=45) and poor (n=174) prognosis. Thereof, 108 patients received 2 BEP chemotherapy cycles followed by HDCT and 111 patients – 4 BEP cycles only. However, out of 108 patients included in the first arm of the study, only 83 (77%) received 2 full BEP cycles followed by HDC. In this group, 7 persons died of disease progression, 1 underwent an emergency (non-scheduled) surgery, 16 received additional standard chemotherapy after 2 BEP cycles and 1 interrupted treatment. Among 219 patients included in the analysis, 10 (5%) died during treatment: 6 in the BEP+HDC arm (2 – infection, 3 – pulmonary and gastrointestinal bleeding, 1 – after completed chemotherapy due to postoperative complications) and 4 in the BEP arm (2 – heart infarct, 1 – sepsis, 1 – bleeding).

This study produced the following results:

- arm 2×BEP+HDCT: complete remission in 61 out of 108 patients (56%), including 52% cases of complete remission for over 1 year; mean TTF: 23.2 months;
- arm 4×BEP: complete remission in 61 out of 110 patients (55%), including 48% of complete remission of over 1 year; mean TTF: 11.3 months.

In summary, rates of complete response, 1-year complete response, TTF and 1- and 2-year survival were similar in both groups of patients analyzed⁽⁴³⁾.

CURRENTLY VALID RECOMMENDATIONS CONCERNING HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH SUBSEQUENT AUTOTRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN PATIENTS WITH GERM CELL TUMORS

Several phase II studies documented superior efficacy of HDC compared with conventional therapies in patients with resistant, recurrent germ cell tumor and in patients having unfavorable prognostic factors.

According to the 2006 EBMT recommendations, HDC is indicated in chemosensitive recurrences and as clinical option in cases resistant to standard therapies⁽⁴⁴⁾.

According to the 2010 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recommendations, HDC with subsequent

Podsumowując, CR, skala jednorocznej CR, TTF oraz skala 1- i 2-letnich przeżyć były podobne w obydwu ocenianych grupach chorych⁽⁴³⁾.

**OBOWIĄZUJĄCE ZALECENIA DOTYCZĄCE
ZASTOSOWANIA CHEMIOTERAPII
WYSOKODAWKOWEJ Z NASTĘPOWĄ
AUTOTRANSPLANTACJĄ KRWIOTWÓRCZYCH
KOMÓREK MACIERZYSTYCH U CHORYCH
Z GUZAMI ZARODKOWYMI**

Kilka badań II fazy dokumentowało wyższość HDC nad konwencjonalnym leczeniem u chorych z opornym, nawrotowym guzem germinalnym bądź u pacjentów posiadających niekorzystne czynniki rokownicze.

Według zaleceń EBMT z 2006 roku chemioterapia wysokodawkowa jest wskazana w przypadku chemiowrażliwych nawrotów oraz jako opcja kliniczna w przypadku oporności na standardowe leczenie⁽⁴⁴⁾.

Według zaleceń NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2010 roku chemioterapia wysokodawkowa z następowym autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych pozostaje opcją terapeutyczną u chorych, którzy uzyskali niepełną odpowiedź po zastosowaniu chemioterapii ratującej lub gdy wystąpił nawrót choroby nowotworowej. Innym postępowaniem terapeutycznym na tym etapie leczenia pozostaje udział chorych w badaniach klinicznych lub leczenie paliatywne, mające poprawić jakość życia chorego. Zalecane jest podanie 2 cykli HDC (w skład której wchodzi karboplatyna, etopozyd z cyklofosfamidem lub bez). Całkowitą remisję po takim leczeniu uzyskuje, według NCCN, 15-20% chorych. Pacjenci będący kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej oceniani są również pod kątem obecności korzystnych lub niekorzystnych czynników prognostycznych w ramach kwalifikacji do tego leczenia. Chorzy z pierwotnym punktem wyjścia nowotworu w jądrze, ze wzrostem markerów podczas pierwszej linii leczenia systemowego mogą być kwalifikowani do HDC z ASCT w ramach drugiego rzutu leczenia⁽⁴⁵⁾.

PODSUMOWANIE

Obecnie wskazania do chemioterapii wysokodawkowej z następowym przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych są następujące:

- *neuroblastoma* i mięsak Ewinga, chorzy z wysokim ryzykiem wznowy oraz ze wznową z przerzutami;
 - mięsaki tkanek miękkich w stadium IV choroby oraz wznowa guza pierwotnie zlokalizowanego;
 - guzy zarodkowe u chorych z chemiowrażliwym nawrotem oraz w ramach badań wielośrodkowych chorzy z nowotworem opornym na leczenie pierwszorazowe;
 - rak sutka tylko w ramach wielośrodkowych badań klinicznych.
- Z kolei w przypadku guzów mózgu, raka drobnokomórkowego płuca oraz raka jajnika dotychczas nie udowodniono przewagi chemioterapii wysokodawkowej nad leczeniem konwencjonalnym.

autologous hematopoietic stem cell transplantation remains a therapeutic option in patients who obtained incomplete response after salvage chemotherapy or who developed a recurrence. Another course of action at this stage is inclusion of patients in clinical trials or palliative treatment aiming at improvement of their quality of life. Recommended is administration of 2 HDC cycles (including carboplatin and etoposide with or without cyclophosphamide). According to NCCN data, such a treatment results in a complete remission in about 15-20% of patients. In the scope of preparation and qualification for HDC, candidate patients are screened for favorable or unfavorable prognostic factors. Patients with primary testicular location of their tumor, showing elevation of tumor markers during first-line systemic treatment, may be qualified for HDC with ASCT as second-line treatment⁽⁴⁵⁾.

SUMMATION

Current indications for high-dose chemotherapy with subsequent transplantation of autologous hematopoietic stem cells are listed below:

- neuroblastoma and Ewing sarcoma, patients at high risk of recurrence and presenting with recurrence and metastases;
- soft tissue sarcoma at clinical stage IV and recurrence of primarily localized tumor;
- germ cell tumors with chemosensitive recurrence and patients with resistance to first-line treatment in the scope of multicenter trials;
- breast cancer in the scope of multicenter clinical trials.

In the case of brain tumors, small cell lung cancer and ovarian cancer, hitherto no benefits of high-dose chemotherapy over conventional treatment have been documented.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Matthay K.K.: Intensification of therapy using hematopoietic stem-cell support for high-risk neuroblastoma. *Pediatr. Transplant.* 1999; 3 suppl. 1: 72-77.
2. Demirer T.: Solid tumours. W: Apperley J.F., Carreras E., Gluckman E. i wsp. (red.): *Haemopoietic Stem Cell Transplantation*. Forum Service Editore, Genoa 2004: 277-279.
3. Pritchard J., Cotterill S.J., Germond S.M. i wsp.: High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44: 348-357.
4. Durando X., Lemaire J.J., Tortochaux J. i wsp.: High-dose BCNU followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in supratentorial high-grade malignant gliomas: a retrospective analysis of 114 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 559-564.
5. Valteau-Couanet D., Fillipini B., Benhamou E. i wsp.: High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 939-945.

6. Chen B., Ahmed T., Mannancheril A. i wsp.: Safety and efficacy of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for patients with malignant astrocytomas. *Cancer* 2004; 100: 2201-2207.
7. Tyczynski J.E., Bray F., Parkin D.M.: Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 45-55.
8. Govindan R., Page N., Morgensztern D. i wsp.: Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4539-4544.
9. Lally B.E., Urbanic J.J., Blackstock A.W. i wsp.: Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096-1104.
10. Lorigan P., Woll P.J., O'Brien M.E. i wsp.: Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 666-674.
11. Tartarone A., Romano G., Galasso R. i wsp.: Should we continue to study high-dose chemotherapy in metastatic breast cancer patients? A critical review of the published data. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 525-530.
12. Rodenhuis S., Bontenbal M., Beex L.V. i wsp.: Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 7-16.
13. Tallman M.S., Gray R., Robert N.J. i wsp.: Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 17-26.
14. Elfenbein G.J.: Stem-cell transplantation for high-risk breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 80-82.
15. Viens P., Maraninchi D., Legros M. i wsp.: High dose melphalan and autologous marrow rescue in advanced epithelial ovarian carcinomas: a retrospective analysis of 35 patients treated in France. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5: 227-233.
16. Stiff P.J., Shpall E.J., Liu P.Y. i wsp.: Southwest Oncology Group Study: Randomized Phase II trial of two high-dose chemotherapy regimens with stem cell transplantation for the treatment of advanced ovarian cancer in first remission or chemosensitive relapse: a Southwest Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 98-106.
17. Salerno M.G., Ferrandina G., Greggi S. i wsp.: High-dose chemotherapy as a consolidation approach in advanced ovarian cancer: long-term results. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 1017-1025.
18. Ikeba K., Okubo M., Takeda S. i wsp.: Five-year results of cyclic semi-high dose neoadjuvant chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem-cell transplantation in patients with advanced ovarian cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2004; 9: 113-119.
19. Ledermann J.A., Herd R., Maraninchi D. i wsp.: High-dose chemotherapy for ovarian carcinoma: long-term results from the Solid Tumour Registry of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann. Oncol.* 2001; 12: 693-699.
20. Bengala C., Guarneri V., Ledermann J. i wsp.: EBMT Solid Tumor Working Party: High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic support for advanced ovarian cancer in first complete remission: retrospective analysis from the Solid Tumour Registry of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 25-31.
21. Möbus V., Wandt H., Frickhofen N. i wsp.: AGO-Ovar/AIO; EBMT: Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4187-4193.
22. Papadimitriou C., Dafni U., Anagnostopoulos A. i wsp.: High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation as consolidation treatment in patients with chemosensitive ovarian cancer: results of a single-institution randomized trial. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 547-554.
23. Siedlecki P.: Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M., Siedlecki P. (red.): Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. Grupa Multimedia Sp. z o.o., Warszawa 1999: 181-183.
24. Goldman J.M., Schmitz N., Niethammer D. i wsp.: Indications for stem cell transplantation. W: Apperley J.F. (red.). *Blood and Marrow Transplantation.* Forum Service Editore, Genova 2000: 59.
25. Buckner C.D., Clift R.A., Fefer A. i wsp.: High-dose cyclophosphamide (NSC-26271) for the treatment of metastatic testicular neoplasms. *Cancer Chemother. Rep.* 1974; 58: 709-714.
26. Wolff S.N., Johnson D.H., Hainsworth J.D., Greco F.A.: High-dose VP-16-213 monotherapy for refractory germinal malignancies: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2: 271-274.
27. Postmus P.E., de Vries E.G.E., de Vries-Hospers H.G. i wsp.: Cyclophosphamide and VP 16-213 with autologous bone marrow transplantation. A dose escalation study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1984; 20: 777-782.
28. Motzer R.J., Mazumdar M., Bosl G.J. i wsp.: 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: 1098-1105.
29. Margolin K., Doroshow J.H., Ahn C. i wsp.: 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: 2631-2637.
30. Lotz J.P., Machover D., Malassagne B. i wsp.: Phase I-II study of two consecutive courses of high-dose epipodophylotoxin, ifosfamide, and carboplatin with autologous bone marrow transplantation for treatment of adult patients with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1860-1870.
31. De Giorgi U., Papiani G., Severini G. i wsp.: High-dose chemotherapy in adult patients with germ cell tumors. *Cancer Control* 2003; 10: 48-56.
32. Beyer J., Kramar A., Mandanas R. i wsp.: High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2638-2645.
33. Beyer J., Stenning S., Gerl A. i wsp.: 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.
34. De Giorgi U., Demirel T., Wandt H. i wsp.: Solid Tumor Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: the EBMT experience. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 146-151.
35. Rosti G., Pico J.L., Wandt H. i wsp.: High-dose chemotherapy (HDC) in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours (GCT): first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT-94 study. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 716-720.
36. Einhorn L.H., Williams S.D., Chamness A. i wsp.: High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 340-348.

37. Chevreau C., Droz J.P., Pico J.L. i wsp.: Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor risk of non-seminomatous germ cell tumours. Preliminary results of a French randomized trial. *Eur. Urol.* 1993; 23: 213-218.
38. Motzer R.J., Mazumdar M., Gulati S.C. i wsp.: Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J. Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1828-1835.
39. Motzer R.J., Mazumdar M., Bajorin D.F. i wsp.: 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: 2546-2552.
40. Bokemeyer C., Schleucher N., Metzner B. i wsp.: First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumours: a prospective trial. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 29-35.
41. De Giorgi U., Rosti G., Papiani G., Marangolo M.: Long-term follow-up of patients with poor prognosis germ cell tumor treated with early high-dose chemotherapy with hematopoietic progenitor cell support: a single-center experience. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 639-643.
42. El-Helw L., Coleman R.E.: Salvage, dose intense and high-dose chemotherapy for the treatment of poor prognosis or recurrent germ cell tumours. *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31: 197-209.
43. Motzer R.J., Nichols C.J., Margolin K.A. i wsp.: Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 247-256.
44. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. i wsp.: European Group for Blood and Marrow: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 439-449.
45. Motzer R.J., Boston B., Carducci M.A.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010. Testicular Cancer.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.

Szanowni Autorzy!

Upzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**”

- indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.