

## معالجة أورام الخلايا المنتشرة الناكسة دراسة مقارنة لطرائق العلاج المتبعة عالمياً

نسرین رزق خازم\*

### الملخص

طبّق مبدأ المعالجة الكيماوية عالية الجرعات مع زرع الخلايا الجذعية في كل من المعالجة البدئية والمعالجة الإنقاذية في أورام الخلايا المنتشرة المتقدمة والانتقالية. سابقاً سجلت الدراسات معدلات موت عالية بسبب تطبيق الجرعات العالية، لكن هذه المعدلات انخفضت بوضوح بسبب نقص المضاعفات والسميات الدوائية بعد تطبيق العلاج الداعم، سواء بحاثات سلسلة المحببات في النقي، أو بدعم جسم المريض بخلاياه الجذعية التي قُطفت سابقاً بعد تطبيق الأدوية الكيماوية نفسها لكن بجرعات تقليدية. إن المعالجة المثالية للجرعات العالية هي 2-3 جرعات من الكاربوبلاتين مع الايتوبوسايد والايوسفاميد فضلاً عن الباكليتاكسل، وهي تعدّ من المعالجات الشافية. أخفقت ثلاث دراسات سريرية كبيرة في إثبات أفضلية استخدام المعالجة عالية الجرعات على المعالجة بالجرعات التقليدية في العلاج البدئي لأورام الخلايا المنتشرة المتقدمة. في حين أثبتت هذه الأفضلية في العلاج الإنقاذي كخط أول، أو ثانٍ أو حتى ثالث. وبمجرد حدوث نكس أو تعنيد على هذا النوع من العلاج، فإن المريض للأسف يعدّ غير شافٍ، وأي نوع من المعالجات الإضافية يعدّ ضمن نطاق العلاج التلطيفي فقط.

\* أخصائية أمراض الدم والأورام وزرع النقي - مشفى الأسد الجامعي - مشفى البيروني الجامعي.

## Treatment of Relapsed Germ Cell Tumors: A Comparative Study of Internationally- Followed Therapy Methods

Nisreen Khazeam\*

---

### Abstract

The principle of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous stem cell transplantation has been studied in both salvage and primary therapy setting in advanced and met. germ cell tumor (GCT). Previously the studies reported significant treatment-related mortality, introduction of peripheral blood stem cell transplantation, recombinant growth factors and better supportive care with G-CSF which have decreased this toxicity and mortality.

High-dose chemotherapy (HDCT) is potentially curative in the second- and third-line therapy for patients with advanced germ cell tumor

Two to three cycles of high-dose carboplatin and etoposide is the standard of HDCT, given with or without additional agents including ifosfamide, and paclitaxel.

Three large randomized Phase III trials have failed to show a benefit of HDCT over conventional-dose chemotherapy (CDCT) in the first-line treatment of patients with advanced GCT. To date, the routine usage of HDCT has been reserved only for the salvage setting. Patients with refractory or relapsed disease, despite treatment under high-dose protocols, are generally considered to have incurable disease. additional therapy is provided with palliative intent.

**Keywords:** chemotherapy, germ cell tumors, high-dose chemotherapy, stem cell transplantation, testicular cancer.

---

---

\* Hematology- Oncology- BMT.

## المقدمة والمراجع النظرية:

حساس جداً على العلاج الكيماوي، حتى بعد النكس الثاني أو الثالث.

ويصل متوسط نسبة الشفاء في المراحل كلها إلى نحو 90%، وتتغير هذه النسبة حسب المرحلة والنمط النسيجي وعوامل الخطورة في حال الانتقالات<sup>1</sup>، إذ إن المرضى بأورام خلايا منتشرة انتقالية يصنفون إلى مجموعات هي جيدة ومتوسطة وسيئة الإنذار<sup>1</sup>، (وهذا ما سيُعرضُ في الجدول رقم 1) إذ تُصنَّفُ حسب قيم الواسمات الورمية قبل البدء بالعلاج، وأماكن الانتقالات، والإصابة المبدئية قبل العلاج؛ وذلك حسب المجموعة العالمية لأورام الخلايا المنتشرة "International Germ Cell Cancer Collaborative Group" (وهي المجموعة العلمية المهمة بأورام الخلايا المنتشرة التي تنشر كل ما يخص هذه الأورام والإرشادات الخاصة، وكل ما هو جديد بهذا المجال). ففي المجموعة جيدة الإنذار تكون نسبة البقاء لمدة 3 سنوات بعد المعالجة الكيماوية 90%، في حين تكون 80% في المجموعة متوسطة الإنذار، وتتنخفض إلى 50% في المجموعة سيئة الإنذار<sup>3</sup>.

مع أن أورام الحبل الجنيني (أورام الخلايا المنتشرة) Germ Cell Tumors -GCT تشكل فقط 1% من مجموع السرطانات عند الرجال، إلا أنها تعدُّ السرطان الأكثر شيوعاً عند الرجال بعمر 20-35 سنة، مع زيادة مستمرة بنسب الحدوث<sup>1</sup>.

ففي أميركا تُشخَّصُ نحو 8000 حالة جديدة سنوياً و يسجل نحو 380 حالة وفاة سنوياً بسبب هذه الأورام<sup>1</sup>.

إن نسبة الوفيات المسببة بهذا النمط من الأورام بتناقص مستمر بسبب استخدام المعالجة الكيماوية المتضمنة دواء السيزيلتين ابتداءً من سبعينيات القرن الماضي<sup>2</sup>.

ومع أن معظم الرجال المصابين بأورام الخصية الانتقالية يحققون نسب شفاء عالية بعد العلاج البدئي التقليدي، إلا أن نسبة الشفاء هذه تصبح منخفضة جداً بعد حدوث النكس الأول<sup>2</sup>. وانطلاقاً من هذه الإحصائيات استمرت الدراسات السريرية في محاولة لإيجاد طرائق علاجية جديدة ترفع نسب الشفاء خاصة إن معظم المرضى المصابين بسرطان الخصية هم من فئة الشباب، وأن هذا النوع من الأورام

## جدول رقم (1)

لاسيمينوما	سيمينوما	
الموقع البدئي الأفتاد أو خلف البريتوان. لا يوجد نقائل حشوية خارج رئوية مستويات منخفضة من الواسمات الورمية	أي موقع بدئي لا توجد نقائل حشوية خارج رئوية؛ أي مستوى للواسمات مع a-fp طبيعي	المجموعة جيدة الإنذار
الموقع البدئي الأفتاد أو خارج البريتوان. لا يوجد نقائل حشوية خارج رئوية مستويات متوسطة من الواسمات الورمية	أي موقع بدئي نقائل حشوية خارج رئوية؛ أي مستوى للواسمات مع a-fp طبيعي	المجموعة متوسطة الإنذار
الموقع البدئي المصنف أو نقائل حشوية خارج رئوية. أو مستويات متوسطة من الواسمات الورمية	لا يوجد مرضى يصنفون سيئي الإنذار	المجموعة سيئة الإنذار

أقل ما يمكن، وفائدة علاجية شافية أعلى ما يمكن، بسبب نسب الشفاء العالية جداً.

ومن جهة أخرى يكون هدف المعالجة في الأورام الانتقالية متوسطة وسيئة الإنذار هو زيادة نسبة الاستجابة، ومحاولة

في الأورام المبكرة (من دون انتقالات بعيدة حيث الورم يكون موضعاً في الأفتاد فقط، أو تكون العقد اللمفاوية غير مصابة أو مصابة لكنها بحجم > 5 سم)، والأورام الانتقالية جيدة الإنذار تكون نسبة البقاء مدة 3 سنوات <98%. ويكون هدف المعالجة الحصول على سمية دوائية

رابعاً وأخيراً: كون النسبة العظمى من المصابين بهذه الأورام هم من الشباب (20 - 35) سنة.

وقبل الخوض في تفاصيل الدراسات المجراة على مرضى أورام الخلايا المنتشرة المتقدمة الانتقالية والناكسة، أو المعنودة على العلاج، لابد من توضيح مفهوم العلاج البدني وتفريقه عن مفهوم العلاج الإنقاذي بالخط الأول أو الثاني أو الثالث، إذ إنَّ العلاج البدني هو العلاج الذي يطبق عند بداية تشخيص الورم مهما كانت مرحلة الورم أو درجة خطورته؛ ويتألف هذا العلاج من 2-4 جرعات من بروتوكول "BEP"؛ وذلك حسب توصيات الجمعية العالمية لأورام الخصية، أما العلاج الإنقاذي فهو العلاج الذي يُطبَّق عند حدوث النكس الأول أو عند حدوث تطور للمرض "DP" "disease progression"<sup>3</sup>

#### هدف البحث:

هَدَفَ البحث إلى تقديم مراجعة تصنيفية للتجارب السريرية بمراحلها كلها التي درست فعالية البروتوكولات العلاجية وسميتها كمعالجة إنقاذية سواء بالجرعات التقليدية أو الجرعات العالية؛ وذلك في أورام الخصية المنتشرة الناكسة في محاولة لاستنتاج أفضل طريقة علاجية تحقق نسباً أعلى من الشفاء لدى هؤلاء المرضى، وخاصة إن أغلبية المرضى هم من الشباب بأعمار ع 20-35 سنة، وأن هذه الأورام تبقى حساسة بشكل كبير للمعالجة الكيماوية، رغم النكس المتكرر.

#### 1- المعالجة الإنقاذية التقليدية:

##### "Salvage Conventional Therapy"

أصبح دواء الايفوسفاميد "Ifosfamide" منذ ثمانينيات القرن الماضي أحد أهم الأدوية المستخدمة في البروتوكولات العلاجية المتضمنة للسيزبلاطين بسبب فعاليته العالية في المعالجة الإنقاذية<sup>5</sup>، كما أن المشاركات التي تتضمن السيزبلاطين والايوسفاميد مع الفينبلاسين "Vinblastine" والايوتوبوسايد هي الأكثر استخداماً في مراكز الأورام كخط

الحصول على الشفاء باستخدام مشاركات دوائية ذات فعالية علاجية عالية بأقل سمية دوائية ممكنة<sup>3</sup>.

إن المعالجة البدئية المثالية في أورام الخلايا المنتشرة الانتقالية، هي مشاركات دوائية تحتوي السيزبلاطين، ويختلف عدد الجرعات حسب تصنيف الخطورة وفق "IGCCCG".

وفي حالة المرضى الذين لديهم وظيفة كلوية على الحدود الدنيا أو نقائل ورمية كبيرة جداً، ومن ثمَّ لديهم خطورة عالية لتطور متلازمة الانحلال الورمي، هنا يمكننا تطبيق معالجات مثل الكاربوبلاطين كعامل وحيد، أو مشاركات بين الكاربوبلاطين "Carboplatin" والايوتوبوسايد "Etoposide" كمعالجة أولية ريثما تتحسن وظيفة الكلية<sup>4</sup>.

يحصل نحو 70%-80 من المرضى الذين لديهم مراحل متقدمة وانتقالية من "GCT" على استجابة تامة طويلة الأمد بعد المعالجة الأولية التقليدية، في حين 20-30% منهم لا يحققون ذلك، ويحدث لديهم نكس بعد المعالجة الأولية، أو تطور للمرض خلال مدة قصيرة أقل من 3 أشهر بعد المعالجة<sup>3</sup>، وهنا يأتي دور المعالجة الإنقاذية بالجرعات التقليدية "Salvage Therapy" مثل بروتوكولات "Pei" أو "Vip" أو "Veip" أو "Tip" إذ تعطي هذه المعالجات نسبة استجابة جيدة دون تحقيق نسبة شفاء عالية<sup>4</sup>، وتبقى الحاجة إلى استراتيجية علاجية مختلفة تحقق نسباً أعلى من الشفاء، رغم تراكم السميات الدوائية نتيجة تطبيق عدة خطوط علاجية، وهذا ما يمكن أن يحققه مبدأ المعالجة بالجرعات الكيماوية العالية مع دعم جسم المريض المنهك بسبب العلاج الكيماوي المتراكم بالخلايا الجذعية.

وتأتي منطقية فكرة تطبيق الجرعات العالية وزرع الخلايا الجذعية من الأسباب الموجبة الآتية:

أولاً: الحساسية العالية جداً لهذه الأورام للعلاج الكيماوي.

ثانياً: ظاهرة الاستجابة لأدوية معينة ذات فعالية عالية بتنشيط النقي.

ثالثاً: ندرة حدوث انتقالات لنقي العظم.

أولاً في المعالجة الإنقاذية لأورام الخلايا المنتشرة المتقدمة ويستطيع نحو 25 % من المرضى المعالجين بها أن يحققوا شفاءً تاماً<sup>6</sup>.

درس الباحثون في مركز سلون كيتريغ "Memorial sloan kettering cancer center" فعالية هذه المشاركة الدوائية إذ أجروا دراسة سريرية على 50 مريضاً عولجوا بـ "Velp" أو "VIP" كخط أول في المعالجة الإنقاذية، ووصلت نسبة الهوادة التامة إلى 36 % خلال 52 شهراً<sup>6</sup>.

كما أجريت دراسة ثانية ادخل فيها 135 مريضاً لديهم أورام انتقالية ناكسة، وأعطى المرضى كلهم 4 جرعات "VEIP"، إذ وصلت نسبة الهوادة إلى 50%، وبقي 24 من المرضى على قيد الحياة مدة 6 أشهر (مدة المراقبة في الدراسة).

وقد أظهرت نتائج الدراسة أن ليس من بين الناجين أي مريض ذي نمط نسيجي بدئي (لاسيمينوم). إذ كانوا جميعاً من سيمينوم ذي الإنذار الأفضل.

وفي دراسة أجراها "PICO" عام 2006 ونشر مضمونها في المركز الأوروبي لزراعة النقي "European bone marrow transplantation" (المركز الأوروبي لنقي العظم) أكد صحة نتائج الدراسة السابقة عن المعالجة بالجرعات العادية إذ أدخل 128 مريضاً في هذه الدراسة، أعطى نصفهم 4 جرعات "PEI"، ونصفهم الآخر 4 جرعات "VEIP" وكان متوسط مدة الحياة دون أي مضاعفات تتعلق بالمرض "Event free Survival" "EFS" في المجموعتين 35%، ومتوسط البقاء الكلية "OS" overall Survival 23%؛ وهي نتائج غير مرضية<sup>7</sup>.

من خلال نتائج الدراسة السابقة المخيبة للآمال؛ كان لا بد من البحث عن أدوية أخرى لا تسبب مقاومة دوائية بمشاركة مع السيزبلائين أو أدوية العلاج الإنقاذية؛ وذلك لمحاولة إطالة البقاء، والتقليل من نسبة الوفيات، خاصة أن الأغلبية العظمى من المرضى هم من الشباب بأعمار 20-35. ومن بين الأدوية التي أثبتت فعاليتها في علاج هذه

الأورام دواء "Paclitaxel" الباكلي تاكسيل، إذ أبدى نسبة استجابة تراوح بين 11-30 % بوصفه علاجاً وحيداً في المرضى المعنفين على البلاتين<sup>8</sup>.

كما تم إثبات فعالية الجرعات العالية للباكلي تاكسيل في دراسة أجراها "Kollansberger"، وكانت نتائج هذه الدراسة سبباً أساسياً لإحلال الباكلي تاكسيل محل الفينبلاستين أو الايتوبوسايد، في مشاركات مع الايفوسفاميد والسيزبلائين "TIP"<sup>9</sup>.

وفي دراسة سريرية للباحث "Montzer" أعطي 30 مريضاً في المرحلة الأولى "Phase (I) Study" و24 مريضاً في المرحلة الثانية "Phase (II) Study"، مشاركة علاجية مكونة من 4 جرعات وفق بروتوكول "TIP" بوصفها خطأً أول للمعالجة الإنقاذية، ورُفِعَتْ جرعة الباكلي تاكسيل إلى 250مغ/م<sup>2</sup> إذ أثبتت فعاليته العالية، وسميته المقبولة<sup>10</sup>.

وقد درست هذه المشاركة بوصفها خطأً ثانياً للعلاج الإنقاذي في دراسة أخرى أجراها "Kondagunta" عام 2005، إذ كانت نسبة الهوادة التامة 70%<sup>11</sup>، وقد كانت هذه الدراسة أول دراسة سريرية تثبت بأن الباكلي تاكسيل من أفضل الأدوية الفعالة بوصفها خطأً ثانياً في علاج أورام الخصية الناكسة.

وبعد هذه الدراسة تم اختبار فعالية أدوية كثيرة أخرى وسميتها في علاج أورام الخلايا المنتشرة الانتقالية مثل الجيمسيتابين "Gemcitabine"، والاوكرالبيلاتين "Oxaliplatin" والايبرينوتيكان "Irinotecan" والأدوية الهدافية الجديدة مثل التراسنوزومات "Trastozumab" والبيفاسيزوماب "Bevacizumab"، إذ تم إثبات أنها أقل فعالية من باقي الأدوية، ولذلك لم تُسْتَعْمَلْ إلا في دراسات صغيرة، وفي نطاق المعالجات الملطفة<sup>8</sup>.

إذ إنَّ المرضى ذوي الأورام الانتقالية يصنفون (حسب الجمعية العالمية لأورام الخلايا المنتشرة) إلى مجموعات ثلاث حسب الخطورة، ومن ثمَّ يمكن توقع أن الهوادة

الايوسفاميد والايوتوبوسايد ممكناً<sup>8</sup>. لكن السمية الكلوية العالية للسيزبلائين وخاصة بالجرعات العالية حالت دون استخدامه بهذا النطاق، واستخدم بدلاً عنه الكاربوبلائين مع سمية مقبولة<sup>14</sup>، إذ استُخدمت جرعات عالية من الكاربوبلائين، الايتوبوسايد وكانت الهواة أكثر من 12 شهراً عند 12% من 32 مريضاً أجرى "Nichols" دراسة سريرية عليهم لكن بسمية عالية ونسبة وفيات عالية<sup>14</sup>. وقد تم الاستفادة من حقيقة تثبيطه الشديد لنقي العظم، ومن ثمّ يمكن السيطرة على التأثيرات القوية بدعم النقي بحاثات سلسلة المحببات "G-CSF"، أو بالخلايا الجذعية المحيطة. التطور الآخر الذي طرأ على هذا المبدأ العلاجي (الجرعات العالية) "HDCT" هو إضافة دواء ثالث مثل الايفوسفامي "Ifosphamid" الاندوكسان "CPM"، واقتُرحت مشاركات كثيرة مثل "ICE" بجرعات عالية إذ درسها "Siebert" وزملاؤها على مرحلتين على مرضى لديهم أورام الخلايا المنتشة الناكسة، أو المعنّدة على العلاج التقليدي بجرعتين "PEI" إذ طبقت جرعة وحيدة من "ICE" بأمان (سمية دوائية مقبولة)<sup>16</sup>، ونُقِلت خلايا جذعية محيطية "PBSC" "peripheral blood stemcell transplantation" بعد إعطاء الجرعة العالية وكانت نسبة "EFS" 67%، ونسبة "OS" 44% بعد سنتين من العلاج.

وفي الجدول -2- عُرِضَتْ ملخصاً لكل الدراسات التي أُجريت بالجرعات العالية مع نقل خلايا جذعية من الدم المحيطي، أو من نقي العظم<sup>16,15,14</sup>

ستكون تامة أو جزئية أو معدومة سواء الهواة التي تقيم عن طريق الصور الشعاعية أو الهواة المخبرية عن طريق الواسمات الورمية، ففي دراسة أُجريت عام 2004 تم إثبات بأن المرضى ذوي الإنذار السيئ هم الذين يحدث لديهم نكس خلال 1-3 أشهر، أو لا يصلون بأي شكل إلى سواء بمستوى الواسمات، أو عودة ارتفاعها بعد انخفاضها أول مرة<sup>13,12</sup>.

واللافت حتى الآن لا توجد أي دراسة مقارنة بين الدراسات السابقة، ربما بسبب الاختلاف في معايير تضمين المرضى واستبعادهم، ومن ثمّ لا يتم إقرار ما هي المشاركة الكيماوية المُتلى بالجرعات العادية التي يمكن استعمالها كعلاج إنقاذي (خط أول) في أورام الخلايا المنتشة الانتقالية، لكن نصائح الجمعية الأوروبية لأورام الخلايا المنتشة تفضل استخدام 4 جرعات من "VIP" أو "TIP" أو "VEIP" بوصفها علاجاً إنقاذياً في النمط النسيجي (اللاسيمينوما)<sup>13</sup>.

## 2- المعالجة الإنقاذية عالية الجرعات "High dose Salvage Therapy"

بسبب النتائج الأولية الإيجابية لاستخدام الجرعات العالية في علاج الأورام الدموية، وبعض الأورام الصلبة، تم البدء باستخدام هذا المبدأ في علاج أورام الخلايا المنتشة الناكسة منذ سبعينيات القرن الماضي، وقد ذكرت فائدة استخدام هذا العلاج العالي الجرعات عام 1998<sup>8</sup>، وبسبب إمكانية استخدام عوامل النمو الحاتّة لنقي العظم مثل "G-CSF" "granulocys-colony stimulating factor" وإمكانية إعادة زرع الخلايا الجذعية المقطوفة من الدم المحيطي، أو من نقي العظم، فقد كان تطبيق جرعات عالية لأدوية مثل

جدول رقم 2-

المؤلف	سنة الدراسة	عدد المرضى	نوع العلاج بالجرعات العالية	عدد الجرعات	نسبة الوفيات
Nichols	1989	33	CE	2-1	21
Motzer	1992	13	CEC	1	8
Broun	1992	40	ICE	2-1	
Nichols	1992	38	CE	1	13
Motzer	1993	30	CEC	1	7
Sigert	1994	74	ICE	1	3

0	1	CE	23	1994	Broun
10	2-1	CE	29	2001	Ayash
11,9	1	CE	84	2002	Rosti

Paclitaxel = 200mg/m<sup>2</sup>  
 Ifosfamid = 330mg/m<sup>2</sup>  
 Carboplatin = 330mg/m<sup>2</sup>  
 Etoposide = 330mg/m<sup>2</sup>

وهذه الجرعات تطبق أربع مرات متتالية كل 21 يوم  
 22,21,20.

وقد سجل "voigt" و"kegel" حالة سريرية بتطبيق هذا البروتوكول مع إضافة دواء "Bevacizumab" كخط ثالث لدى مريض سبب الإنذار، وحصل المريض على هودة تامة مدة 5 اشهر<sup>23</sup>.

### 3- الجرعات العالية مقارنة بالتقليدية في العلاج الإنقاذي:

في دراسة أجراها كبيرة "Beyer" وزملاؤه على 193 مريض، حلل فيها نتائج دراسات سابقة عولج فيها المرضى بجرعات عالية، وآخرون عولجوا بجرعات تقليدية، وتبين نتيجة هذه الدراسة إن هناك أفضلية للجرعات العالية على التقليدية بالنسبة "EFS" (6-12%)، وأفضلية أيضاً من "OS" مدة سنتين 9-11%<sup>24</sup>.

وفي دراسة عشوائية وحيدة أجريت في المركز الأوروبي لزراع النقي، تبين أن جرعة عالية واحدة مع دعم الخلايا الجذعية بعد 3 جرعات تقليدية من "PEI" أو "VELP" مقارنة بأربع جرعات تقليدية إنقاذية من "PEI" أو "VEIP" لم تظهر فرقا إحصائياً مهماً لصالح الجرعة العالية بالنسبة إلى البقايا الكلية "OS" البقايا الحرة دون تطور المرض. أما في دراية "PICO" في المركز نفسه فقد تم إثبات زيادة واضحة في نسبة البقايا الحرة دون تطور مرض "PFS" 75%، في جرعة عالية تالية لحدوث هودة لدى المرضى بعد تلقيهم 3 جرعات تقليدية مقارنة بجرعة رابعة تقليدية "PFS" = 55%<sup>7</sup>. وبعد نتائج هذه الدراسة اقترح الباحثون دراسات أوسع عن فائدة الجرعات العالية المتعددة والمتتالية والمدعومة بالخلايا الجذعية.

وبمراجعة الجدول السابق يتبين أن المشاركات الدوائية ثلاثية الأدوية نتائجها أفضل من المشاركات الثنائية، كما يتبين أن معظم الدراسات أعطت جرعة عالية وحيدة أو جرعتين على الأكثر، وليس بينهما من طبق أكثر من جرعتين لمعرفة مدى تأثيرها في الحصول على نتائج أفضل. وهذا ما جرى اعتماده في دراسة نشرتها الجمعية الألمانية لأورام الخصية عام 2008، تم فيها مقارنة تطبيق جرعة عالية مع تطبيق متتال لجرعات تقليدية، ثم بعدها جرعات عالية، وتم إثبات أن التطبيق 3 جرعات متتالية عالية من "CE" هو أكثر فعالية وأقل سمية من تطبيق جرعة واحدة عالية جداً<sup>17</sup>.

وانطلاقاً من نتائج الدراسة السابقة تتالت الدراسات لاختبار فعالية تطبيق عدة جرعات عالية وسميتها مقارنة بتطبيق جرعة وحيدة عالية جداً<sup>18</sup>. وكذلك اعتمد هذا المبدأ العلاجي في مركز أورام سلون كيترينغ، حيث طبقت جرعات كيميائية عالية من دوائي الايتوبوسايد مع الكاربوبلاتين بعد جرعات تقليدية من التاكسول 180مغ؛ وذلك لعزل الخلايا الجذعية المحيطية، وكانت النتائج مشجعة نظراً لدخل 15 مريض من أصل 37 شاركوا في الدراسة (41%)، في هودة مستمرة مدة 30 شهراً<sup>18</sup>.

وفي السياق ذاته كان "Mc Neich" قد أثبت في دراسته حصول 67% من المرض على هودة طويلة الأمد مدة سنة، بعد تلقيهم الباكلي تاكسيل والايوتوبوسايد والكاربوبلاتين بجرعات عالية<sup>19</sup>.

وبغية الحصول على الجرعة المثالية من "T-ICE" التي يتحقق فيها أعلى نسبة استجابة مع أقل سمية ممكنة، أجريت دراستان سريريتان للباحثين (Hara و Kegel)، وتوصلنا إلى أن الجرعة المثالية بكل شوط علاجي هي كالاتي:

#### 4- التجارب السريرية العشوائية المجراة عن المعالجة بالجرعات العالية "Randomized clinical trial of hdxctx"

اعتماداً على نتائج الدراسات المثبتة التي تظهر أن 70% من المرضى المصابين بأورام خلايا منتشرة متقدمة يحصلون على شفاء متقدمة مدة 5 سنوات فقط بعد العلاج البدئية التقليدية المتضمنة سيزبلاتين "BEP"؛ وذلك وفق "IGCCCG" فإن نحو 30% من هؤلاء المرضى يبقون بحاجة لعلاج إنقاذي وأن نسبة ضئيلة منهم فقط يصلون إلى شفاء وهنا يكون دور تطبيق الجرعات العالية مع دعم جسم المريض بالخلايا الجذعية المحيطة الذاتية التي تُقَطَّفُ بعد جرعة تقليدية مع تحريض بالعوامل الحائثة لسلسلة المحببات في نقي العظم والتي تحث بدورها النقي لتوليد الكريات البيض بعد التنشيط النقوي الشديد الناتج عن تطبيق العلاج الكيماوي بجرعاته العالية.

فقد أخفقت ثلاث دراسات سريرية كبيرة في المرحلة (III) في إظهار فائدة العلاج الكيماوي بالجرعات العالية على العلاج الكيماوي بالجرعات التقليدية؛ وذلك كعلاج بدئي في المرضى المصابين بأورام الخلية المنتشرة الانتقالية<sup>2</sup> سيئة أو متوسطة الإنذار حسب تصنيف "IGCCCG"، لكنها أثبتت تفوقها بالمقاييس كلها كعلاج إنقاذي أول في هذه المجموعة من المرضى، وفي هذه الدراسات الثلاثة عُدَّ المرضى الذين ينكسون بعد علاج إنقاذي عالي الجرعة هم مرضى للأسف غير شافيين<sup>11 4 2</sup>.

نشرت جامعة "Indiana" في دراسة راجعة كبيرة تجربتها العلاجية المتضمنة إعطاء الكاربوبلاتين 2100 mg/m<sup>2</sup> والايثوبوسايد 2250 mg/m<sup>2</sup> على 184 مريضاً عولجوا بين عامي 1996-2004 في مشفى الجامعة، وكانت نسبة البقايا الحرة دون المرض DFS=63% بعد 4 سنوات، وهي نتيجة مقبولة لكن بالتدقيق في نتائج هذه الدراسة نجد أن معظم المرضى كانوا ذوي إنذار جيد عند بدء العلاج<sup>16</sup>.

وفي أحدث دراسة متعددة المراكز بدأت عام 2010 واستمرت حتى الآن، وتُعْرَضُ التحديثات في نتائجها سنوياً في مؤتمر الأسكو "American Society Of Clinical Oncology" "ASCO" "OncoIoy" ضُمَّنَ فيها 1600 مريض مصاب بأورام خلايا منتشرة ناكسة ومعنّدة. على العلاج إذ أُعطي نصفهم جرعات تقليدية، ونصفهم الآخر جرعات عالية مع دعم بالخلايا الجذعية؛ والنتائج حتى الآن تبدي أفضلية واضحة للجرعات العالية بالنسبة إلى البقايا الكلية والمدة الحرة دون تطور المرض<sup>18 25</sup>.

#### 5- العلاج الداعم بـ G-CSF العامل الحاث لسلسلة المحببات بعد الجرعات العالية:

يتأثر عودة تشكل عناصر الدم بعد نقل الخلايا الجذعية بعوامل مختلفة، مثل طريقة نقل الخلايا الجذعية، ونوع العلاج الكيماوي المستخدم قبل قطف الخلايا، وقبل عودة زرعها وعدد الخلايا إيجابية CD34+، ونوع المعالجات السابقة المطبقة وعددها قبل حدوث النكس الأخير وفقاً لعدد من الدراسات<sup>26,27,28,29</sup>.

وهناك دراسات أخرى عُدَّ أثبتت أنّ تطبيق "G-CSF" في الطور ما بعد عودة زرع الخلايا الجذعية في جسم المريض يسرع عملية الانغراس "Engraftment" وينقص مدة نقص العدلات، كما أثبتت أنّ إعطاء هذه المجموعة من الأدوية الداعمة يقصر مدة الإقامة في المشفى في أثناء تثبيت النقي التالي للعلاج الكيماوي، ويقلل الحاجة لإعطاء المضادات الحيوية الوريدية<sup>27 28 29</sup> وتقلل أيضاً هجمات حمى نقص العدلات والتهاب المخاطيات من الدرجة 4/3<sup>30</sup>. وحسب الإرشادات الجديدة للجمعية الأميركية لعلم الأورام "ASCO" عام 2000 حتى عام 2009 أصبح تطبيق "G-CSF" مباشرة بعد عودة تسريب الخلايا الجذعية روتينياً ومدة خمسة أيام، وذلك لتقصير طور نقص العدلات واختلاطاتها الخطيرة،



ويعدُّ "Pegfilgrastim" شكلاً مطوراً من "Filgrastim" إذ يمكن تطبيقها مرة واحدة فقط، وهذا معادل للفعالية والأمان لتطبيق متكرر لـ "Filgrastim"<sup>33,32,31</sup>.

**المناقشة والمقترحات:**

يصل فقط 20-25% من المرضى الذين يحدث لهم النكس الأول بعد المعالجة الأولية للشفاء بعلاج معتمد على السيزيلاتين وبالجرعات التقليدية أمّا بالنسبة إلى نكس آخر متأخر بعد خطين علاجيين سابقين فتصبح نسبة الشفاء بالمعالجات التقليدية الإنقاذية شبه معدومة، وتصبح المعالجة هنا في هذا النطاق العلاج الكيماوي التلطيفي فقط.

مع التخطيط للعلاج الكيماوي العالي الجرعات والمنتالي تصبح هناك فرصة لزيادة نسبة بقيا الحرة دون مرض "EFS" < 50% بعد سنة، كما تصبح هناك فرصة للشفاء في النكس الثاني بعد العلاج بخط علاجي ثانٍ بجرعاته التقليدية.

إن تطبيق هذا المبدأ العلاجي مهم وضروري جداً لدى مرضى أورام الخلايا المنتشرة الناكسة بسبب تحقيقه نسبة

#### الاختصارات

VeIP: Vinblastin, Etoposid, Ciplatin  
 TIP : Taxol, Ifosfamid, Cisplatin  
 AFP: Alfa-Fetoprotein  
 EBMT : European Bone Marrow Transplantation  
 EFS : Event Free Survival  
 G-CSF: Granulocyte-colony stimulating Faktor  
 HCG: Human chorionic gonadotropy  
 HD: High dose  
 ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid  
 IGCCCG: International Germ Cell Cancer Collaborative Group  
 OS : Overall Survival  
 PEI/VIP :Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid  
 P-ICE :Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid  
 PBSC: Peripheral Blud stem cell transplantation  
 PR: Partial Remission  
 PFS: Progression free Survival  
 RFS :Recidive free Survival  
 SD: Stable Disease  
 WHO :World Health Organisation

### References

1. Jamal A, Siegel R, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *C A Clin* . 2010 , 60 (5) :277 -300 .
2. Andre Necchi , Feancesco Lanza , Etal ,(2015) : High Dose Chemotherapy For Germ Cell Tumors :Do We Have Amodel ? Expert Openion On Therapy 15,33 - 44 .
3. Hanna , Nasser . H Einhorn , 2014 Tasticuler Cancer . Discoveries And Updates . New England Journal Of Medicin 371 : 21: 2005 - 2015 .
4. Einhorn LH: Testicular Cancer: Salvage Therapy For Patients With Germ Cell Tumors 2012 .
5. Einhorn LH: Ifosfamid In Germ Cell Tumors. *Oncology* 2003; 65: 73-75
6. Loehrer Sr PJ, Gonin R, Nichols CR, Et Al: Vinblastin Plus Ifosfamid Plus Cisplatin As Initial Salvage Therapy In Recurrent Germ Cell Tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500-2504
7. Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Et Al: A Randomized Trial Of High Dose Chemotherapy In The Salvage Treatment Of Patients Failing First-Line Platinum Chemotherapy For Advanced Germ Cell Tumours. *Annals Of Oncology* 2006, 16: 1152-1159
8. Bokemeyer C: Pharmacotherapeutic Treatmaent Of Gct : Standard Of Care And Recent Developments .Expert Opinion On Pharmacotherpsy , 1-16 ,(2015 )
9. Kollmannsberger C, Mayer F, Kuczyk M, Et Al: Treatment Of Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Relapsing After High-Dose Chemotherapy. *World J Urol* 2001; 19: 120-125.
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J: Sequential Dose-Intensiv Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin, And Etoposide Salvage Therapy For Germ Cell Tumor Patients. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 1173-1180
11. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Et Al: Combination Of Paclitaxel, Ifosfamid, And Cisplatin Is An Effective Second-Line Therapy For Patient With Relapsed Testicular Germ Cell Tumor 2005
12. Farmakis D, Pectasides M, Pectaside D: Recent Advances In Conventional-Dose Salvage Chemotherapy In Patients With Cisplatin Resistant Or Refractory Testicular Germ Cell Tumors. *European Urology* 2005, 98: 400-407
13. Schmoll HJ, Beyer J: Prognostic Factors In Metastatic Germ Cell Tumors. *Semin Oncol* 2006; 25: 174-185
14. Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, Et Al: High Dose Carboplatin And Etoposid With Autologous Bone Marrow Transplantation In Refractory Germ Cell Cancer: An Easter Cooperative Oncology Group Protocol. *J Clin Oncol* 1992; 10: 558-563
15. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, Bauermann H Et Al: High-Dose Treatment With Carbopltin, Etoposide, And Ifosfamide Followed By Autologous Stem-Cell Transplatation In Relapsed Or Refractory Germ Cell Cancer: A Phase I/II Study. Th German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12(6): 1223 – 31
16. Einhorn LH : High Dose Chemotherapay And stem Cell Rescue for Metastatic Germ Cell Tumors . *NEJM* 2007:357:340-359
17. Lorch A, Rick O , Hartmann JT, Et Al:Single Versus Sequential High – Dose Chemotherapy (HDCT) In Patients With Relapsed Or Refaractory Germ-Cell Tumors (GCT) *Proc AM Soc Clin Oncol* 2006 # 4511
18. Lorch A,Et Al : Convention Al Dose Versus High Dose Chemotherapy As 1. Salvage Treatment In Male Patients with GCT Evidence from Alarge International Database . *J.Cline. Oncol.* 29:2178-2184 .
19. Mcneish 1A, Kanafer EJ, Haynes R, Et Al : Paclitaxel – containing High Dose Chemotherapy for Relapsed Refractory Testicular Germ Cell Tumuors . *British J Cancer* 2004 :90, 1169 - 1175
20. Hara I, Yamada Y , Kumano M , Et Al : High Dose Chemotherapy Including Paclitaxel ( T- ICE) Combined With PeriPHERal Blood Stem Cell Transplantation For Mal Germ Cell Tumor . Preliminary Report *Int J Of Urology* 2005 :12 1074-1078
21. Hara I, Miyake H, Yamada Y:High Dose Chemotherapy For Male Germ Cell Tumor. *Int J Of Urology* 2006 : 13 : 1037-1044
22. Kegel T , Et Al: Bevacizumab Plus High Dose Ifosfamid And Carboplatin ( HD-ICE) As Third Line Salvage Chemotherapy Inceded An Unexpected Dramatic Response In Highly Platinum Refractory Germ – Cell Cancer . *Annals Of* 2006 :3:531 -532
23. Kegel T, Voigt W, Kellner O, Et AL: Sequentail High – Dose Chomotherapy With Paclitaxel, Ifosfamid , carboplatin , And Etoposid For Platinum Rafractory And Multiple Relapsed Germ Cell Cancer . Results Of APhase II Study . *Proc Am Soc Clin Oncol* : 2003 ,22: # 1774
24. Beyer J, Stenning S< Gerl A, et Al High Dose Vs Conventional Dose Chemotherapy As Firstsalvage Treatment In Patient With Non – Seminomatous Germ- cell Tumors : AMatched - Pair

25. Motzer RJ , Nichols Ci , Et AL . Phase III Randomized Trial Of Conventional Dose Chemotherapy With Or Without High- Dose Chemotherapy And ASRC As First – Line Treatment for Patients with Poor – Prognosis Metastatic GCT , 2007 Jco Vd . 25 . 247 - 268
26. Linch D., Milligan D., Winfield D. Et Al: G-CSF After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation In Lymphoma Patients Significantly Accelerated Neutrophil Recovery And Shortened Time In Hospital: Results Of A Randomized BNLI Trial. British Journal Of Haematology 1997; 99: 933-938
27. Klumpp T., Mangan K., Goldberg S. Et Al: Granulocyte Colony-Stimulating Factor Accelerates Neutrophil Engraftment Following Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation: A Prospective,
28. Tarella C., Castellino C., Locatelli F. Et Al: G-CSF Administration Following Peripheral Blood Progenitor Cell (PBPC) Autograft In Lymphoid Malignancies: Evidence For Clinical Benefits And Reduction Of Treatment Costs. Bone Marrow Transplantation 1998, 21, 401-407
29. Lee S., Radford J., Dobson L., Huq T. Et Al: Recombinant Human Granulocyte Colonystimulating Factor (Filgrastim) Following High-Dose Chemotherapy And Peripheral Blood Progenitor Cell Rescue In High-Grade Non-Hodgkin'S Lymphoma: Clinical Benefits At No Extra Costs. British Journal Of Cancer 1998; 77(8), 1294-1299
30. Ozcan M., Ustun C., Akcaglayan E., Et Al: Recombinant Human Granulocyte Colonystimulating Factor (Rh-G-CSF) May Accelerate Hematopoietic Recovery After HLA-Identical Sibling Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; Bone Marrow Transplantation 2001, 27, 499-505
31. Musto P., Scalzulli P., Pogliani E. Et Al: Peg-Filgrastim Vs. Filgrastim After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Case-Control Study. Poster At The EHA 2005, Stockhom; # 0491
32. Olin R., Luger S., Porter D. Et Al: Pegfilgrastim Versus Filgrastim To Accelerate Hematopoietic Recovery After High Dose Melpahalan And Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (ASCT) For Multiple Myeloma. Blood (2004), 104, #5193
33. Neumeister P., Strunk D., Wölfler A. Et Al: Pegfilgrastim Shows Safety And Efficacy In Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Hematological Malignancies DGHO Innsbruck Onkologie 2004; 27 (Suppl. 3): #P734

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2016/02/18.

تاريخ قبوله للنشر 2016/07/03.