Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Fakultät Charité, Campus Virchow Klinikum der Humboldt Universität zu Berlin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. D. Huhn

Arbeitsgruppe: Prof. Dr. W. Siegert

DISSERTATION

Hochdosischemotherapie bei Hodentumoren: Eine retrospektive Auswertung der Therapieergebnisse von 1989 bis 1995

Zur Erlangung der Doktorwürde

des Fachbereichs Humanmedizin

der Humboldt Universität zu Berlin

vorgelegt von Andreas Krusch

aus Norden

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter 1: Prof. Dr. med. W. Siegert

Gutachter 2: Prof. Dr. med. A. Neubauer

Gutachter 3: Prof. Dr. med. C. Bokemeyer

Datum der Einreichung: 10.07.2000

Datum der Promotion: 24.11.2000

Inhalt Seite

1. Einleitung 6

1.1. Maligne Keimzelltumoren des Mannes 6

1.1.2. Epidemiologie und Histologie 6

1.1.3. Diagnostik und Klassifikation 7

1.2. Therapie 8

1.2.1. Primärtherapie 8

1.3. Therapie bei refraktären und rezidivierten Keimzelltumoren 9

1.3.1. Die Salvagechemotherapie 9

1.3.2. Die konventionell-dosierte Salvagechemotherapie 10

1.3.3. Neue Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit ungünstiger Prognose 12

1.4. Die Hochdosischemotherapie 12

1.4.1. Myelotoxizität und der Einsatz hämatopoetischer Progenitorzellen 13

1.4.2. Nicht-hämatologische Toxizität 14

1.5. Indikationsstellung einer Hochdosischemotherapie 15

1.5.1. Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach Hochdosischemotherapie 16

2.1. Studienplan 19

2.2. Patientenkollektiv 20

2.2.1. Einschlusskriterien 20

2.2.2. Auschlusskriterien 20

2.2.3. Die konventionell-dosierte Chemotherapie mit Entnahme der hämatopoetischen Progenitorzellen 21

2.3. Hochdosischemotherapie und die Reinfusion hämatopoetischer 22

Progenitorzellen 22

2.3.1. Supportive Therapie 22

2.3.2. Ausbreitungsdiagnostik bei Studienbeginn, Untersuchungen im Studienverlauf und Nachsorgeuntersuchungen 23

2.4. Definitionen 24

2.5. Statistische Analysen 26

3. Ergebnisse 28

3.1 Patientencharakteristika vor Hochdosischemotherapie 28

3.2. Therapieansprechen auf konventionell-dosierte Chemotherapie 29

3.3. Frühtoxizitäten 32

3.4. Therapieansprechen auf HDCT und Therapie nach HDCT 35

3.5. Spättoxizitäten 38

3.6. Prognosefaktoren für das Therapieansprechen 40

4. Diskussion 42

4.1. Therapieansprechen und Verlauf 43

4.2. Prognosefaktoren 43

4.3. Zeitpunkt der HDCT 44

4.4. Hämatologische Rekonstitution 45

4.5. Früh- und Spättoxizitäten nach HDCT 45

5. Zusammenfassung 47

6. Literatur 51

7. Danksagungen 57

8. Lebenslauf 60

Häufig verwendete Abkürzungen

AFP	Alpha-Fetoprotein
ASCR	autologe Reinfusion hämatopoetischer Progenitorzellen
CDCT	konventionell-dosierte Chemotherapie
Cis	Cisplatin
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
DLco	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
EFS	ereignisfreies Überleben
EK	Erythrozytenkonzentrat
Eto	Etoposid
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-Stimulierender-Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender-Faktor
HCG	Humanes Chorion Gonadotropin
HDCT	Hochdosischemotherapie
IGCCCG	"International germ cell cancer collaborative group"
i.v.	intravenös
Ifo	Ifosfamid
KMSC	hämatopoetische Progenitorzellen aus dem Knochenmark
LDH	Lactatdehydrogenase
MNC	Mononukleäre Zellen
NED	keine nachweisbaren Tumormanifestationen nach chirurgischer Resektion ("no evidence of disease")
PBSC	hämatopoetische Progenitorzellen aus dem peripheren Blut

pCR	pathologische komplette Remission (nach Resektion von Nekrose oder reifem Teratom)
PD	progrediente Erkrankung ("progressive disease")
PEB	konventionell dosierte Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin
PEI	konventionell dosierte Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
PRm-	tumormarkernegative partielle Remission
PRm+	tumormarkerpositive partielle Remission
Rez.	Rezidiv
RTR	Residualtmorresektion
SCR	chirurgisch komplette Remission (nach Resektion undifferenzierten, vitalen Tumors)
SD	stabiler Tumorstatus ("stable disease")
TK	Thrombozytenkonzentrat vom Einzelspender
Vbl	Vinblastin
VeIP	Konventionell dosierte Chemotherapie mit Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin
VIP	geiches Schema wie PEI mit etwas geringerer Etoposiddosis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. Maligne Keimzelltumoren des Mannes

1.1.2. Epidemiologie und Histologie

Maligne Keimzelltumoren des Mannes sind seltene bösartige Erkrankungen. Die Inzidenz liegt in Deutschland derzeit bei etwa 8 pro 100 000 Männern. Mit einem Häufigkeitsgipfel im Alter von 20 bis 35 Lebensjahren stellen Keimzelltumoren jedoch die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes in dieser Altersgruppe dar. Aus dem niedrigen Alter und der hohen Kurabilität der Patienten resultiert die Bedeutung in der Behandlung dieser Tumorentität (16, 71, 77, 79). Anfang der 70er Jahre, vor Einführung des hochwirksamen Zytostatikums Cisplatin in die Behandlung von Keimzelltumoren, galt insbesondere die Prognose der metastasierten Tumorstadien als infaust. Seither kam es durch verbesserte Therapiemöglichkeiten zu einer stetig sinkenden Letalität selbst bei disseminierten Tumorstadien. Durch den interdisziplinären Einsatz von Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie sowie durch verbesserte Aufklärung und Diagnostik, liess sich die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit Keimzelltumoren über alle Krankheitsstadien hinweg auf etwa 90% steigern. Ziel gegenwärtiger Therapieoptimierungen ist es insbesondere, die Prognose metastasierter und rezidivierter Krankheitsstadien zu verbessern (28, 29, 34, 71).

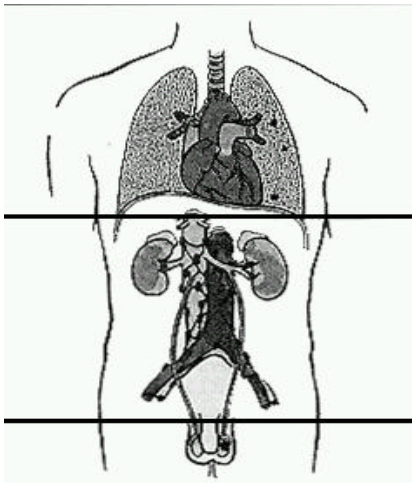
Mehrheitlich nimmt die Erkrankung ihren Ausgang im Hoden selbst. Wahrscheinlich durch die Versprengung von Keimzellgewebe während der Embryonalentwicklung, kommt es jedoch bei 2 - 4% der Patienten zur Primärmanifestation ausserhalb des Hodens. Daher wird in den folgenden Ausführungen der Begriff Keimzelltumor unabhängig von dessen gonadaler oder extragonadaler Primärlokalisation verwendet (29, 71).

Histologisch stellen Keimzelltumoren eine uneinheitliche Gruppe mit unterschiedlichen Gewebeanteilen dar. Am häufigsten sind Mischtumoren mit mehreren unterschiedlichen histologischen Differenzierungen. Die Seminome machen etwa 45%, die Nicht-Seminome etwa 55% aller Keimzelltumoren aus. Die Bezeichnung Nicht-Seminom ist wiederum ein Oberbegriff mehrerer unterschiedlicher Histologien. Bedeutsam ist bei den Nicht-Seminomen besonders die Identifikation reifzelligen Teratoms, da dieses ein von den übrigen Gewebeanteilen unterschiedliches biologisches Verhalten aufweist (25, 28, 71). Daher erfolgt als wichtigste klinische Einteilung die Unterscheidung von reinen Seminomen und von Nicht-Seminomen mit oder ohne Anteile reifzelligen Teratoms.

1.1.3. Diagnostik und Klassifikation

Nach der histologischen Beurteilung erfolgt eine initiale klinische Ausbreitungsdiagnostik. Dabei wird die Tumorausdehnung und Lokalisation von Metastasen mittels radiologischer Verfahren, vorzugsweise der Computertomographie (CT), erfasst. Besondere Bedeutung bei der initialen Ausbreitungsdiagnostik hat die Bestimmung von Tumormarkern im Serum. Dazu zählen das Alpha-Fetoprotein (AFP), das humane Choriongonadotropin (HCG) und die Laktatdehydrogenase (LDH). Das durch die initiale Ausbreitungsdiagnostik festgestellte Ausmass der Metastasierung und das Vorhandensein bzw. die Höhe der Tumormarker erlauben die Zuordnung eines Keimzelltumors zu klar definierten Tumorstadien, die Aussagen zu Therapie und Prognose erlauben (3, 29, 31, 71). Für die Zuordnung der Tumorausdehnung zu verschiedenen Stadien existieren unterschiedliche Klassifikationen. Die am häufigsten verwandte Klassifikation, die vor allem die Tumorausdehnung bezüglich anatomischer Grenzen beschreibt, ist die Klassifikation nach "Lugano" (31).

Abbildung 1: Einteilung des Tumorstadiums nach der "Lugano Klassifikation" (31).



Stadium III

A = Lymphknotenmetastasen

B = pulmonale Metastasen

C = extrapulmonale Metastasen

Stadium II

A = Lymphknoten bis 2 cm

B = Lymphknoten 2 - 5 cm

C = Lymphknoten 5 - 10 cm

D = Lymphknoten > 10 cm

Stadium I

Erkrankung nur im Hoden

Eine weitere und vor allem bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft gut untersuchte Einteilung metastasierter Keimzelltumoren stellt die neue "IGCCCG-Klassifikation" dar (1, 9, 25, 28, 29, 75).

Tabelle 1: "IGCCCG-Klassifikation" metastastasierter Tumorstadien (39).

Gute Prognose	(ca.56% der Patienten > Stadium IIB)	ca. 90% Überleben

· *Nicht-Seminome:*

- gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor — *AFP < 1000 ng/ml*
- *und* "niedrige" Markerkonstellation — *HCG < 5000 U/l*
- *und* keine extrapulmonalen Organmetastasen — *LDH < 1,5 fach normal*

• *Seminome:*

- jede Primärlokalisation
- *und* keine extrapulmonalen Organmetastasen

Intermediäre Prognose	(ca.28% der Patienten > Stadium IIB)	ca. 78% Überleben

· *Nicht-Seminome:*

- gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor — *AFP 1000 - 10 000 ng/ml*
- *und* "intermediäre" Markerkonstellation — *HCG 5000 - 50 000 U/l*
- *und* keine extrapulmonalen Organmetastasen — *LDH > 1,5 - 10 fach normal*

• *Seminome:*

- jede Primärlokalisation
- *und* extrapulmonale Organmetastasen

Schlechte Prognose	(ca.16% der Patienten > Stadium IIB)	ca. 45% Überleben

• *Nicht-Seminome:*

- mediastinaler Primärtumor — *AFP > 10 000 ng/ml*
- *oder* "hohe" Markerkonstellation — *HCG > 50 000 U/l*
- *oder* extrapulmonale Organmetastasen — *LDH > 10 fach normal*

Abkürzungen: HCG = humanes Choriongonadotropin, AFP = Alpha-Fetoprotein, LDH=Lactat-Dehydrogenase

1.2. Therapie

1.2.1. Primärtherapie

Die Behandlung von Keimzelltumoren erfolgt stadienabhängig. Besteht der klinische Verdacht auf einen gonadalen Keimzelltumor, erfolgt nach orientierender Diagnostik in der Regel eine inguinale Hodenfreilegung. Nach histologischer Gewebebestimmung im

Schnellschnittverfahren wird bei Bestätigung der Diagnose eines gonadalen Keimzelltumors eine hohe Ablatio testis durchgeführt.

Liegt ein Seminom vor, so wird in den klinischen Stadien I, IIA und IIB der "Lugano-Klassifikation" eine adjuvante Strahlentherapie der lokoregionären Metastasierungswege durchgeführt. In den Stadien IIC und höher gilt die Durchführung einer cisplatinhaltigen Chemotherapie als Standard. Dabei erhalten Patienten mit "guter Prognose" der "IGCCCG-Klassifikation" entweder vier Zyklen Cisplatin in Kombination mit Etoposid (PE) oder drei Zyklen mit den Substanzen Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB). Bestehen Kontraindikationen gegen Bleomycin kann Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin und Etoposid (PEI) verabreicht werden. Patienten mit reinen Seminomen der Stadien IIC und III der "Lugano-Klassifikation", welche der "intermediären Prognose" Kategorie der "IGCCCG-Klassifikation" zugeordnet werden müssen, erhalten vier Zyklen PEB oder PEI.

Für Patienten mit Nicht-Seminomen der Stadien I, IIA und IIB der "Lugano-Klassifikation" bestehen mehrere gleichwertige Therapieoptionen. Es kann zunächst eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) mit und ohne adjuvante Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB durchgeführt werden. Alternativ kann eine primäre Chemotherapie mit drei Zyklen PEB bzw., bei einer Kontraindikation gegen Belomycin, mit vier Zyklen PE durchgeführt werden. Für die Stadien IIC und III nach der "Lugano-Klassifikation" oder den Kategorien "intermediäre" und "schlechte Prognose" der "IGCCCG-Klassifikation" gilt die Verabreichung von vier Zyklen PEB, oder äquieffektiv PEI, derzeit als Therapiestandard. Lassen sich nach erfolgreichem Abschluss der Chemotherapie noch radiologische Residuen nachweisen, so ist deren chirurgische Resektion indiziert. Bei Seminomen mit Residualtumoren von mehr als drei Zentimeter Durchmesser, bei Nicht-Seminomen bereits von mehr als einem Zentimeter, sollte eine Residualtumorresektion (RTR) nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen (14, 24, 38, 39, 44, 71, 78). Mit konsequent durchgeführter stadiengerechter Therapie lassen sich selbst bei ausgedehnt metastasierten Krankheitsstadien anhaltende Remissionsraten von ca. 40 - 50 % erreichen (4, 71).

1.3. Therapie bei refraktären und rezidivierten Keimzelltumoren

1.3.1. Die Salvagechemotherapie

Durch eine primäre Chemotherapie profitiert die Mehrzahl der Patienten mit metastasierten

Keimzelltumoren. Dennoch werden etwa 5 - 10% aller Patienten mit Keimzelltumoren und etwa 40 - 50% der Patienten mit bei initialer Diagnose ausgedehnt metastasierten Krankheitsstadien nicht geheilt. Diese Patienten sprechen entweder ungenügend auf eine cisplatinhaltige Primärtherapie an oder erleiden ein Rezidiv nach zunächst erfolgreicher Primärtherapie. Für diese Gruppe von Patienten stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Chemotherapien, die bei Patienten eingesetzt werden, die auf Primärtherapie nicht oder inadäquat angesprochen haben, bzw. die ein Rezidiv erleiden, werden in Anlehnung an den anglo-amerikanischen Sprachgebrauch als "Salvagechemotherapien" bezeichnet. Es kommen hierbei prinzipiell zwei Therapieoptionen in Betracht, eine konventionell-dosierte "Salvagechemotherapie" (CDCT) und eine Hochdosischemotherapie (HDCT). Diese beiden Therapieformen werden im folgenden ausführlicher dargestellt (10, 51, 67).

1.3.2. Die konventionell-dosierte Salvagechemotherapie

Bei den Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine primäre Chemotherapie handelt es sich um ein sehr heterogenes Kollektiv. Eine Gruppe mit besonders schlechter Prognose sind Patienten, die nicht auf eine adäquat durchgeführte Primärtherapie ansprechen und weiter progredient sind. Bei diesen Patienten besteht auch nach derzeitigem Kenntnisstand zumindest mit CDCT keine kurative Therapiechance mehr (4, 9, 15, 58). Eine weitere Gruppe stellen die Patienten dar, die zwar auf eine cisplatinhaltige Chemotherapie ansprechen, aber hierunter keine komplette Remission (CR) oder tumormarkernegative partielle Remission (PRm-) ihrer Erkrankung erreichen. Eine dritte Gruppe bilden Patienten, die nach primärer Chemotherapie aus einer CR oder PRm- rezidivieren. Derzeitig anerkannter Standard einer CDCT sind 4 Zyklen der Kombination PEI oder äquieffektiv Cisplatin, Vinblastin und Ifosfamid (VeIP) (10, 51, 56, 67, 78). In Tabelle 2 sind die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zur Effektivität konventionell-dosierter "Salvagechemotherapien" dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse verschiedener "Salvagechemotherapie-Schemata" bei refraktären oder rezidivierten Patienten

Erstautor (Jahr der Publikation)	Substanzen	Pat.	CR/NED		Rez.	EFS
			Pat.	%		
Newlands (1977)	Eto	5	keine		-	-
Wheeler (1986)	Ifo	30	1/30	3%	ja	
Bosl (1985)	Cis, Eto, Ifo	45	8/45	18%	4/8	9%
Hainworth (1985)	Cis, Eto +/- sonstige	45	19/45	43%	10/19	20%
Pizzocaro (1985)	Cis, Eto +/- sonstige	18	8/18	44%	4/8	22%
Loehrer (1986)	Cis, Ifo, Eto oder Vbl	48	16/43	37%	9/16	15%
Motzer (1990)	Cis, Ifo, Eto	42	10/42	24%	4/10	15%
Harstrick (1991)	Cis, Ifo, Eto	30	16/30	53%	14/16	7%
Josefsen (1993)	Versch. Kombinationen	55	43/55	78%	29/43	25%
Ledermann (1994)	Versch. Kombinationen	38	18/38	47%	5/18	39%
Gerl (1995)	Versch. Kombinationen	67	38/67	57%	23/35	22%
Farhat (1996)	Versch. Kombinationen	54	24/54	44%	14/24	19%
McCaffrey (1997)	Cis, Ifo, Eto oder Vbl	56	20/56	36%	7/20	23%
Loehrer (1998)	Cis, Ifo, Vbl	135	67/135	50%	35/67	24%

Abkürzungen: Pat. = Patienten; CR = komplette Remission; NED = komplette Remission nach Resektion von Resttumoren; Rez. = Rezidive; EFS = Ereignisfreies Überleben; Cis = Cisplatin; Eto = Etoposid; Ifo = Ifosfamid; Vbl = Vinblastin

Die langfristigen Remissionsraten dieser Gruppe therapierefraktärer oder rezidivierter Patienten nach "Salvagechemotherapie" in Kombination mit einer nachfolgenden RTR liegen nach den in Tabelle 2 dargestellten Ergebnissen jedoch nur bei ungefähr 20% (31, 34, 37, 50). Eine Interpretation der publizierten Ergebnisse aus Tabelle 2 ist aber durch die heterogenen Patientenkollektive erheblich erschwert. Die Primärbehandlung der in diesen Studien eingeschlossenen Patienten umfasste teilweise mehr als eine vorangegangene Chemotherapie (9).

1.3.3. Neue Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit ungünstiger Prognose

Die noch unbefriedigenden Therapieergebnisse der im Abschnitt 1.3.2. genannten Patientengruppen mit rezidivierten und refraktären Keimzelltumoren veranlassten in den letzten Jahren, nach besseren Therapiestrategien zu suchen. Dabei wurden in klinischen Studien der Phase I/II verschiedene therapeutische Ansätze verfolgt. Mitte der 80er Jahre begann man mit dem alternierenden Einsatz nicht-kreuzresistenter Chemotherapeutika. Mittels Kombinationen von bis zu sieben unterschiedlichen Substanzen wurde versucht, die Überlebensraten dieser Patienten weiter zu steigern. Die erhofften Erfolge blieben allerdings aus, Vorteile gegenüber den Salvagechemotherapien mit PEI oder VeIP konnten nicht gezeigt werden (4, 48, 50). Als weitere Option verfolgte man unter der Annahme einer Dosis-Wirkungsbeziehung das Prinzip der Dosiseskalation. Zunächst versuchte man durch eine Dosissteigerung der bereits etablierten Chemotherapeutika Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid, die Remissionsraten weiter zu verbessern. Es konnte zwar gezeigt werden, dass niedrigere Cisplatindosierungen als in der konventionell-dosierten Chemotherapie in signifikant schlechteren Remissionsraten resultierten. Steigerungen über die Standarddosierungen hinaus konnten dagegen keine verbesserten Remissionsraten hervorbringen. Lediglich die Rate an toxischen Nebenwirkungen wurde durch die initialen Dosissteigerungen erhöht. Weitere Dosissteigerungen machten zudem aufgrund dosisabhängiger Myelotoxizität der untersuchten Chemotherapeutika den gleichzeitigen Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erforderlich. Durch rekombinante hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie Granulozyten-Kolonie-Stimulierendem-Faktor (G-CSF) oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierendem-Faktor (GM-CSF) liess sich die Myelotoxizität zwar zum Teil abfangen. Allerdings konnten dadurch lediglich die chemotherapeutisch induzierten Leukopenien verkürzt werden, nicht aber die dosislimitierenden Thrombozytopenien (4, 11, 12, 64, 66, 76). In den letzten Jahren wurde zunehmend unter Einsatz von pluripotenten hämatopoetischen Progenitorzellen die Therapiestrategie einer HDCT untersucht. Dieses Therapieverfahren erlaubte eine wesentlich weitergehende Dosiseskalation einer zytostatischen Behandlung, da die Myelotoxizität dann keinen dosislimitierenden Faktor mehr darstellte.

1.4. Die Hochdosischemotherapie

Erste Studien zur HDCT wurden ohne platinhaltige Substanzen durchgeführt und enttäuschten in ihren Ergebnissen. Mit den zunächst angewandten Substanzen Etoposid und

Cyclophosphamid liessen sich zwar transiente Remissionen bei therapierefraktären Patienten erzielen, diese rezidivierten jedoch in kurzer Zeit und verstarben (60, 64). Erst nach Einführung platinhaltiger Substanzen in die HDCT wurden langanhaltende Remissionen erzielt. Nichols et al. verwendete 1989 die Kombination aus hochdosiertem Carboplatin 1500 mg/m², einem neueren Cisplatinanalogon, und Etoposid 1200 mg/m² in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen und erreichte erstmals bei 44% der Patienten ein Therapieansprechen und eine Langzeitremissionsrate von 12% bei 32 Patienten mit therapierefraktären Keimzelltumoren. Trotz dieser zunächst ermutigenden Therapieergebnisse lag die therapieassoziierte Letalität in dieser Untersuchung jedoch bei 22% (62).

In weiteren Studien wurden diese initialen Ergebnisse bestätigt und eine Reihe von Verbesserungen der initial von Nichols et al. publizierten HDCT versucht. Ziel war es, die Remissionsraten weiter zu steigern, die Toxizitäten der intensiven Behandlung zu verringern und lediglich einen HDCT Zyklus einzusetzen. Dabei wurde gezeigt, dass die Dosis von Carboplatin auf 2000 mg/m² und die Dosis von Etoposid auf 2400 mg/m² gesteigert werden kann. In einer Dreierkombination wurde Cyclophosphamid oder Ifosfamid als Chemotherapeutikum hinzugefügt, ohne dass die therapiebedingte Letalität zunahm. Vor allem Ifosfamid schien für eine solche Kombination besonders geeignet, da dieses Medikament bei konventionell-dosierter Chemotherapie selbst bei cisplatinrefraktären Tumoren noch eine antineoplastische Wirkung aufweist (57, 69, 72). Bei der Kombination dreier hochdosierter Medikamente wurde auf den zweiten Zyklus HDCT verzichtet. Ob dieses Vorgehen vergleichbare Ergebnisse hervorbringt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert (2, 8, 30, 69, 73).

1.4.1. Myelotoxizität und der Einsatz hämatopoetischer Progenitorzellen

Die Reinfusion autologer hämatopoetischer Progenitorzellen erfolgt nach einer HDCT, um die myelotoxische Wirkung der hochdosierten Zytostatikagaben abzufangen und eine rasche Erholung der Knochenmarkfunktion sicherzustellen. Es gibt zwei Arten der Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen. Bei dem ersten Verfahren werden Progenitorzellen in Vollnarkose aus den beiden dorsalen Beckenkämmen aspiriert (KMSC); bei dem zweiten Verfahren erfolgt die Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen (PBSC) durch maschinelle Separation aus dem peripheren Blut. Um eine ausreichende Zahl zirkulierender Progenitorzellen sicherzustellen, ist in der Regel eine konventionell-dosierte Chemotherapie mit zusätzlichem Einsatz der rekombinanten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF

oder GM-CSF erforderlich (4, 5, 71, 73). Die so gewonnen Progenitorzellen können anschliessend lange Zeit in flüssigem Stickstoff kryokonserviert und nach einer HDCT reinfundiert werden (5, 21, 27, 36, 43).

In den ersten klinischen Studien wurden ausschliesslich autologe KMSC zur Reinfusion nach HDCT eingesetzt. In der Folgezeit konnte jedoch gezeigt werden, dass durch die Reinfusion autologer PBSC eine schnellere Regeneration der Granulo- und Thrombozytopoese erreicht wird. Dies resultierte sowohl in einer Abnahme von Fieber- und Antibiotikatagen als auch in einer verringerten Transfusionsbedürftigkeit der Patienten. Demnach ist die schnellere Rekonstitution der Knochenmarkfunktion nach HDCT durch PBSC am besten gewährleistet. Der Therapieerfolg und das Überleben nach der Chemotherapie wurden durch die Art der Stammzellreinfusion nicht beeinflusst (5).

1.4.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Neben der myelotoxischen Wirkung der im Rahmen einer HDCT eingesetzten Zytostatika treten bei weiterer Dosissteigerung jedoch rasch nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf. Diese beschränken letztlich die maximale Dosiseskalation. An erster Stelle stehen hier die im Rahmen der HDCT durch die Substanzen Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid ausgelösten schwerwiegenden, aber reversiblen Mukositiden und Diarrhoen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen erfordern in der Regel eine intensive supportive Therapie und sind auf den unmittelbaren Zeitraum der Durchführung der HDCT sowie wenige Tage danach begrenzt. Stärkere Beeinträchtigungen des peripheren Nervensystems, mit Parästhesien und Störungen der Tiefensensibilität, sowie des Gehörs, mit Hörverlust und Tinnitus, werden vor allem beim hochdosierten Einsatz von Carboplatin und Ifosfamid beobachtet. Ebenfalls für die Zytostatika Carboplatin und Ifosfamid werden zum Teil erhebliche Einschränkungen der Nierenfunktion beschrieben. Diese können sich in einem reversiblen Serumkreatininanstieg bis hin zur Dialysepflichtigkeit der Patienten bemerkbar machen. Hierbei ist auch die Dauer der Ifosfamidapplikation von Bedeutung, da wahrscheinlich fraktionierte und über mehrere Stunden durchgeführte Applikationen gegenüber einer einmaligen, hochdosierten Gabe weniger nephrotoxisch wirken (7, 33, 52, 66, 73). Weiterhin kommen reversible Funktionsbeeinträchtigungen der Lunge, der Leber und des Herzens, sowie kutane Toxizitäten mässigen Schweregrades vor. Seltener treten auch lebensbedrohliche Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Bewusstseinsverminderung und Verwirrtheit auf. Deren Genese wird vor allem auf den Einsatz

von Ifosfamid und dessen Abbauprodukt Chloacetaldehyd bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten zurückgeführt. Eine besondere Anfälligkeit für infektiöse Komplikationen besteht durch eine ausgeprägte Neutropenie in der Zeit zwischen Reinfusion der autologen hämatopoetischen Progenitorzellen und vollständigen Regeneration der Knochenmarkfunktion. Diese Infektionen können bei einigen Patienten auch lebensbedrohlich verlaufen und erfordern in jedem Falle eine intensive antibiotische Behandlung. Eine verbesserte antibiotische Therapie und der Einsatz von PBPC anstelle von KMSC trugen wahrscheinlich dazu bei, dass die anfänglich berichtete hohe therapieassoziierte Letalität von 22% nach HDCT in neueren Studien auf nur noch 3% gesenkt werden konnte (5, 8, 17, 22, 32, 63, 66).

In der Regel sind sowohl die aufgeführten nicht-hämatologischen Toxizitäten, als auch die hämatologischen Toxizitäten reversibel. Über die Spättoxizitäten der HDCT ist jedoch bisher wenig berichtet worden. Da aber bei dieser bis Ende der 80er Jahre als unheilbar geltenden Patientengruppe derzeit stabile Remissionsraten von bis zu 30% erzielt werden, tritt die Beachtung von Langzeittoxizitäten einer HDCT zunehmend in den Vordergrund. In einzelnen Publikationen wird von fortbestehenden Nierenfunktionseinschränkungen und Störungen des peripheren Nervensystems (PNS) berichtet, die Beeinträchtigungen des alltäglichen Tagesablaufes der Patienten zur Folge haben. Weiterhin werden moderate Hörverluste mit und ohne Tinnitus beschrieben. Da die in der Regel jungen Patienten bei erreichter Remission ein normales Leben führen und auch beruflich aktiv sind, sind diese Beeinträchtigungen des Alltagslebens von besonderer Bedeutung, die unter anderem auch von den Spättoxizitäten einer intensiven Chemotherapie mitbestimmt werden (7, 8).

1.5. Indikationsstellung einer Hochdosischemotherapie

Nach Einführung der HDCT in die Behandlung maligner Keimzelltumoren wurden vor allem intensiv vorbehandelte Patienten in die initialen Studien eingeschlossen. Diese Patienten hatten bereits mehrere Salvagetherapien durchlaufen, ohne dauerhafte Remissionen zu erzielen. Die ersten Langzeiterfolge bestätigten die Wirksamkeit einer HDCT und legten die Vermutung nahe, dass möglicherweise auch andere Patientengruppen von einer frühzeitigen Intervention mit einer HDCT profitieren könnten. Deshalb wurde im Rahmen klinischer Studien geprüft, ob für Patienten im ersten Rezidiv und für Patienten, die auf konventionelle Chemotherapie nur ungenügend angesprochen hatten, also als primär refraktär galten, eine HDCT als frühe Intensivierung einer konventionell-dosierten Chemotherapie vorteilhaft sein

würde. In einigen Studien wurden bei der Anwendung der HDCT als erste Salvagetherapie bessere Ergebnisse erzielt, als man im Vergleich zu einer konventionellen Salvagetherapie hätte erwarten können. Auch der Einsatz einer HDCT als Intensivierung der Primärtherapie bei Patienten mit besonders ausgedehnten und fortgeschrittenen Tumorstadien wurde untersucht (4, 19, 23, 55, 59, 61, 66, 67). Allerdings bleibt bislang trotz bestehender Erfolge die optimale Indikationsstellung für den Einsatz einer HDCT weiterhin umstritten. Desweiteren blieb die Frage offen, welche Patienten von einer so eingreifenden Therapiemassnahme am meisten profitieren würden, besonders im Hinblick auf die hohe Nebenwirkungsrate einer HDCT. Wesentlich für eine Optimierung der Indikationsstellung war somit die Suche nach Prognosefaktoren für ein dauerhaftes Therapieansprechen in den teilweise recht heterogenen Patientenkollektiven, die für eine HDCT prinzipiell in Frage kommen (10, 31, 34, 37, 54).

1.5.1. Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach Hochdosischemotherapie

Seit Einführung der HDCT in die Behandlung rezidivierter Keimzelltumoren wurden wiederholt Faktoren genannt, die mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf korrelieren. So berichtete Linkesch et al. in einer Studie zur HDCT, dass Patienten, die unter konventionell-dosierter cisplatinhaltiger Therapie progedient, d. h. absolut refraktär, waren, ein signifikant schlechteres Therapieansprechen auf HDCT zeigten, als cisplatinsensible Patienten (49). Auch erwiesen sich in den meisten Studien Patienten mit mediastinalem nicht-seminomatösem Primärtumor trotz HDCT als inkurabel (6, 60). Allerdings waren in den durchgeführten Studien zur Identifikation von Prognosefaktoren die Patientenzahlen insgesamt sehr klein und die Patientenkollektive hinsichtlich ihrer Vorbehandlung heterogen. Dieses beeinträchtigte die Aussagekraft der initial berichteten Prognosefaktoren und machte die Beurteilung der Effektivität einer HDCT bei Patienten mit Keimzelltumoren sehr schwierig. Motzer et al. berichtete in einer grösseren Studie, dass hohe HCG Werte und retroperitoneale Metastasen vor Behandlungsbeginn als ungünstige Prognosefaktoren mit einem schlechten Therapieansprechen auf HDCT korrelieren würden (60). In einer grossen multizentrisch durchgeführten retrospektiven Analyse von 283 Patienten mit Keimzelltumoren, die alle eine HDCT zumindest mit den Substanzen Carboplatin und Etoposid erhalten hatten, legten Beyer et al. erstmals eine Auswertung vor, die auch mittels multivariater Analyse Prognosefaktoren identifizieren konnte. Nach dieser Analyse zeigten Patienten mit unbehandeltem Progress vor HDCT, einem mediastinalen Primärtumor, einer refraktären oder absolut refraktären Erkrankung trotz cisplatinhaltiger Vortherapie und einem HCG Wert von über 1000 U/L vor HDCT ein deutliches schlechteres Therapieansprechen als Patienten ohne diese ungünstigen

Prognosefaktoren. Diese letztgenannte Analyse erlaubte zudem erstmals eine Zuordnung der Patienten in eine von drei Kategorien, die sich sowohl hinsichtlich Remissionsraten als auch hinsichtlich des Langzeitüberlebens signifikant voneinander unterschieden. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe "gute Prognose" bei immerhin 51%. In der Gruppe "intermediäre Prognose" fiel das Zwei-Jahres-Überleben bereits auf 27% ab. Patienten der Gruppe "schlechte Prognose" profitierten mit einem Zwei-Jahres-Überleben von nur 5% nicht von einer HDCT (6). Diese Faktoren können mit der Standarddiagnostik bei Patienten mit Keimzelltumoren erfasst werden und stellen für den Kliniker ein effizientes Instrument dar, Abschätzungen hinsichtlich Prognose und Therapieerfolg vorzunehmen. Die prospektive Überprüfung dieser retrospektiv erhobenen Prognosefaktoren an einem unabhängigen Patientenkollektiv stand bisher allerdings noch aus.

1.6. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die HDCT hat sich als fester Bestandteil der Salvagetherapie von Keimzelltumoren etabliert. Die Therapieergebnisse werden durch eine HDCT zumindest in Untersuchungen kleinerer Patientenkollektive und im historischen Vergleich gegenüber denjenigen einer CDCT verbessert. Prospektive Daten, welche den Nutzen einer HDCT beweisen würden, existieren bislang jedoch nicht. Im Hinblick auf die schwerwiegenden Früh- und Spättoxizitäten stellen individuelle Prognosefaktoren ein wichtiges Instrument dar, den Einsatz der HDCT bei Patienten mit refraktären und rezidivierten Keimzelltumoren zu optimieren. Eine prospektive Überprüfung von Prognosefaktoren für das Therapieansprechen auf HDCT wurde bislang jedoch noch nicht vorgenommen.

Hieraus ergaben sich folgende Fragen, die in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollen:

- Lassen sich mit der HDCT auch an einem grossen Patientenkollektiv über einen langen Zeitraum günstigere Remissionsraten gegenüber der CDCT beobachten?

- Welche Früh- und Spättoxizitäten treten nach HDCT bei einem grossen und einheitlich behandelten Patientenkollektiv auf?

- Ist die schnellere hämatologische Rekonstitution der Knochenmarkfunktion durch PBSC gegenüber KMSC nach HDCT reproduzierbar, und ist die hämatopoetische Rekonstitution bei den Langzeitüberlebenden dauerhaft stabil?

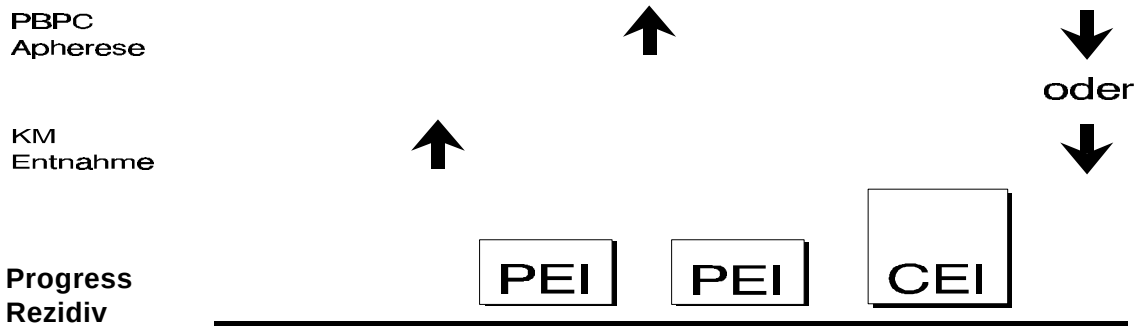
Lassen sich die retrospektiv erhobenen Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach HDCT prospektiv validieren?

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienplan

In der Zeit zwischen August 1989 und September 1995 wurden 150 Patienten mit rezidivierten und/oder therapierefraktären Keimzelltumoren an der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Virchow Klinikums behandelt. Alle Patienten wurden in konsekutive Phase I/II Studien sowie in eine randomisierte Phase III Studie mit HDCT und nachfolgender Reinfusion autologer hämatopoetischer Progenitorzellen (ASCR) eingeschlossen. Das Studienkonzept sah unmittelbar vor HDCT zunächst zwei Zyklen einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie vor. Diese Salvagechemotherapie konnte je nach klinischer Konstellation hinsichtlich der Medikamentenkombination, deren Dosierungen und Anzahl der Zyklen variiert werden. Die HDCT wurde im Anschluß hieran durchgeführt mit einer Kombination der Zytostatika Carboplatin in Dosierungen zwischen 1500 mg/m² und 2000 mg/m², Etoposid in Dosierungen zwischen 1200 mg/m² und 2400 mg/m² und Ifosfamid in Dosierungen bis 10 g/m² (CEI). Anschliessend erfolgte die Reinfusion autologer, hämatopoetischer Progenitorzellen in Form von KMSC oder PBSC. Die Ergebnisse dieser Studienprojekte wurden bereits veröffentlicht (6, 8, 72, 73).

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Behandlungskonzeptes



Abkürzungen: PEI = konventionell-dosierte Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid; CEI = Hochdosischemotherapie mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid; KM = Knochenmark; PBPC = Progenitorzellen aus dem peripheren Blut.

2.2. Patientenkollektiv

2.2.1. Einschlusskriterien

Die Patienten, die in eine der Therapiestudien zur HDCT bei rezidivierten und/oder therapierefraktären Keimzelltumoren aufgenommen wurden, mussten alle der nachfolgend aufgeführten Einschlusskriterien erfüllen:

- Ein histologisch gesicherter Keimzelltumor oder der eindeutige Nachweis einer für Keimzelltumoren typischen Konstellation der Serumtumormarker AFP oder HCG.
- Eine Primärtherapie mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie, bei der keine komplette Remission (CR) oder partielle Remission mit negativen Tumormarkern (PRm-) erreicht wurde.
- Ein Progress oder Rezidiv eines Keimzelltumors, nach mindestens drei cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen, also auch Patienten nach vorausgegangenen erfolglosen Salvagetherapieversuchen.
- Radiologisch und/oder serologisch messbare Tumormanifestationen.
- Eine schriftliche Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung

2.2.2. Auschlusskriterien

Die Patienten, bei denen eines der nachfolgend genannten Ausschlusskriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Karnofskystatus < 60% (43).
- Eine pathologisch eingeschränkte Organfunktion definiert als:

-Serumkreatinin > 1,3 fache des Normwertes oder einer

Kreatininclearance < 70 ml/min [bestimmt nach der Cockroft-Formel (26)],

-Bilirubin > 1,5 fache oder Serumtransaminasen > 2,0 fache des Normwertes,

-klinisch manifeste Herzerkrankung,

-Diffusionsstörung der Lunge mit DLco < 60% des Normwertes,

-Knochenmarkinsuffizienz mit peripheren Leukozytenzahlen < 3000 /µl,

und/oder peripheren Thrombozytenzahlen < 100 000 /µl.

- Rezidiv oder Progress nach vorausgegangenener HDCT.
- HIV Erkrankung.
- Nicht erfolgte schriftliche Einwilligungserklärung.
- Zu erwartende "Non-compliance" des Patienten

2.2.3. Die konventionell-dosierte Chemotherapie mit Entnahme der hämatopoetischen Progenitorzellen

Alle Patienten erhielten zunächst mindestens zwei Zyklen einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie nach dem PEI Schema. Entsprechend publizierter Daten zur konventionell-dosierten Chemotherapie, wurden dabei die Zytostatika Cisplatin mit 100 mg/m², Etoposid mit 500 mg/m² und Ifosfamid mit 6.0 g/m² eingesetzt. Dieses Vorgehen ermöglichte einerseits die erneute Bestimmung des Ansprechens auf eine cisplatinhaltige konventionell-dosierte Chemotherapie, um damit den Erfolg der HDCT in Abhängigkeit einer konsequent durchgeführten, optimalen Salvagechemotherapie beurteilen zu können, und andererseits ermöglichte dieses Vorgehen, mindestens eine Tumorkontrolle oder sogar eine Tumorreduktion bis zur Durchführung der HDCT zu erreichen. Die Entnahme von KMSC erfolgte entweder bereits vor dem ersten Zyklus PEI oder, wenn die Knochenmarkentnahme eine zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns der CDCT bedeutet hätte, nach dem ersten Zyklus PEI. Die Apherese der PBSC erfolgte bei den Patienten nach dem ersten Zyklus PEI unter zusätzlicher Stimulation mit G-CSF.

Nach den zwei Zyklen PEI erhielten alle Patienten einen Zyklus HDCT, sofern sich während der konventionell-dosierten Studientherapie keine der unter 2.2.2 genannten Ausschlusskriterien ergeben hatte und ausreichend Progenitorzellen für eine ASCR gewonnen werden konnten.

2.3. Hochdosischemotherapie und die Reinfusion hämatopoetischer Progenitorzellen

Einzelheiten der HDCT und der supportiven Therapie wurden bereits publiziert (5, 7, 73). Während der initialen Phase I/II Studie erhielten die ersten 54 Patienten eine HDCT, die eine schrittweise Dosissteigerung des Carboplatins von 1500 bis 2000 mg/m², des Etoposids von 1200 bis 2400 mg/m² und des Ifosfamids bis zu 10 g/m² vorsah. Auf diese Weise wurde die maximal tolerierte Dosierung der HDCT bestimmt. Die nachfolgenden 96 Patienten wurden nach einem festgelegten Dosierungsschema mit Carboplatin 1500 mg/m², Etoposid 2400 mg/m² und Ifosfamid 10 g/m² behandelt (71). Die Substanzen Carboplatin und Etoposid wurden in einstündigen Kurzinfusionen über einen Zeitraum von 3 bis 4 Tagen verabreicht. Die Substanz Ifosfamid wurde in Form einer Dauerinfusion über 22 Stunden und bis 4 Tage verteilt verabreicht. Zur Uroprotektion wurden bei allen Patienten Mesna und Hyperhydratation angewendet. Vor Therapiebeginn war eine routinemässige Anpassung der Carboplatindosis an die Nierenfunktion der Patienten nicht vorgesehen. Allerdings konnte bei Patienten, bei denen während der HDCT schwere Toxizitätserscheinungen der Haut, der Niere und des ZNS auftraten, eine Dosisreduktion aller drei Zytostatika vorgenommen werden (7). In der Regel wurde bei diesen Patienten der vierte Tag der Zytostatikabehandlung komplett ausgelassen. Die ASCR zwei Tage nach der letzten Zytostatikaapplikation wurde als Tag 0 eines jeweiligen HDCT Zyklus bezeichnet. Bei Patienten, die eine PRm- oder eine sehr gute PRm+ erzielten, wurde im Anschluss an die HDCT bei gegebener Resektabilität der Tumorresiduen eine RTR angestrebt. Alle anderen Patienten mit PD oder SD wurden individualisiert weiterbehandelt.

2.3.1. Supportive Therapie

Die Betreuung der Patienten erfolgte vom ersten Tag der HDCT an bis zur Regeneration der Knochenmarksfunktion, welche definitionsgemäss bei einem Erreichen der Leukozytenzahl von mehr als 1.0/nl und einer Granulozytenzahl von mehr als 0.5/nl angenommen wurde, in Einzelzimmern mit Umkehrisolation. Als Infektionsprophylaxe erhielten alle Patienten orales Ciprofloxacin in einer Dosierung von 3 x 250 mg pro Tag, orale Amphociterin B Suspension 2400 mg pro Tag ab Tag -6 und orales Allopurinol 300 mg von Tag -6 bis Tag -1. Bei allen Patienten wurde vor Beginn der HDCT ein doppellumiger, untertunnelter zentralvenöser Hickman-Katheter implantiert. Über diesen Katheter erfolgte sowohl jegliche intravenöse Medikamentenapplikation, als auch die parenterale Ernährung ab Tag +1, da durch das

Auftreten von schwerer Übelkeit und Mukositis bis zu deren Abklingen eine adäquate orale kalorische Ernährung häufig nicht möglich war. Trat bei den Patienten Fieber grösser als 38.5 °C auf, wurde die orale Ciprofloxacinbehandlung durch eine empirische intravenöse Antibiotikabehandlung ersetzt. Begonnen wurde diese zunächst mit einer Kombination aus Cefotaxim und Piperacillin. Kam es innerhalb 3 Tagen zu keiner ausreichenden Entfieberung, wurde als drittes Antibiotikum Vancomycin der initialen Kombination hinzugefügt. Falls nach weiteren 2 Tagen keine Entfieberung festzustellen war, wurde intravenöses Amphotericin B als empirische antimykotische Therapie eingeleitet. Die antimikrobielle Therapie wurde der jeweiligen klinischen Situation und den mikrobiologischen Befunden entsprechend angepasst. Die weitere supportive Therapie umfasste in der Regel die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Damit sollte bei den Patienten eine Stabilisierung der Hämoglobinwerte bei 9 - 10 g/dl und der Thrombozytenwerte bei >20.000 /µl erreicht werden. Die Blutprodukte stammten von unverwandten Spendern, bei denen keine Antikörper gegen Cytomegalievirus nachweisbar waren. Alle Blutprodukte wurden vor Transfusion zur Vermeidung einer transfusionsinduzierten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion mit 25 Gray bestrahlt.

Mit der Verfügbarkeit der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF oder GM-CSF erhielten alle Patienten entweder G-CSF oder GM-CSF als intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von 5 µg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Infusion hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wurde am Tag +1 nach ASCR begonnen. Die Infusion wurde beendet, wenn der Leukozytenwert an drei aufeinanderfolgenden Tagen grösser oder gleich 1.0 /nl war.

2.3.2. Ausbreitungsdiagnostik bei Studienbeginn, Untersuchungen im Studienverlauf und Nachsorgeuntersuchungen

Vor Beginn der konventionell-dosierten cisplatinhaltigen Chemotherapie und vor der HDCT wurden alle Patienten sorgfältig klinisch evaluiert und ein eingehender körperlicher Untersuchungsbefund erhoben. Weiterhin wurden eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax, computertomographische Untersuchungen von Thorax, Abdomen und Schädel, sowie die Bestimmung eines Elektrokardiogramms und der Lungenfunktion durchgeführt. Laborchemisch wurden neben den Tumormarkern AFP und HCG diejenigen klinisch-chemischen Routinelaborparameter erhoben, die zur Beurteilung der Knochenmarkfunktion, der Leber- und Nierenfunktion notwendig waren. Im Verlauf der HDCT erfolgte täglich eine klinische Statuserhebung sowie die Bestimmung relevanter hämatologischer und nicht-

hämatologischer Routinelaborparameter.

Eine routinemässige Nachsorgeuntersuchung wurde jeweils 6 und 12 Wochen nach abgeschlossener HDCT durchgeführt. Diese bestand aus einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung, einer klinisch-neurologischen Untersuchung und unter Anwendung der Computertomographie derjenigen bildgebenden Ausbreitungsdiagnostik, welche die ursprünglich betroffenen Körperregionen darstellte. Weiterhin wurden erneut alle relevanten klinisch-chemischen Routinelaborparameter bestimmt, mit besonderer Berücksichtigung der Tumormarker AFP und HCG. Zusätzliche Untersuchungen wurden nur bei klinischer Indikation durchgeführt. Nachfolgend zu den beiden initialen Nachsorgeuntersuchungen wurden alle Patienten im ersten Jahr alle 3 Monate, in den darauffolgenden Jahren alle 6 Monate im Rahmen von routinemässigen Nachsorgeuntersuchungen re-evaluiert.

Alle Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren, die im Zeitraum von August 1989 bis September 1995 in konsekutiven Studien zum Einsatz einer HDCT eingeschlossen und behandelt worden waren, bildeten das Analysekollektiv der vorliegenden Arbeit. Der abschliessende Überlebensstatus für die Analyse wurde im April 1997 bestimmt. Ein Patient entzog sich 9 Monate nach HDCT allen weiteren Nachsorgeuntersuchungen und wurde als "lost to follow-up" eingestuft. Dieser Patient ging mit dem Datum seiner letzten Nachsorgeuntersuchung in die Auswertung ein.

2.4. Definitionen

In einer früheren multivariaten Analyse bei 283 Patienten von vier Zentren in den USA, Frankreich, Österreich und Deutschland wurden Prognosefaktoren evaluiert, die eine Abschätzung des Therapieansprechens auf HDCT ermöglichen sollten. Diesen Prognosefaktoren wurde je nach deren Stärke ein "Score"-Wert zugeordnet. Aus den resultierenden Einzelwerten wurde ein kumulativer Prognose-Score gebildet, anhand dessen eine Zuordnung der Patienten in die Kategorien, "gute Prognose", "intermediäre Prognose" und "schlechte Prognose" möglich wurde (Tabelle 3).

Tabelle 3: Score-Zuordnung der Prognosefaktoren

Prognosefaktor	Score-Wert
Progrediente Erkrankung vor HDCT	1
Mediastinaler Primärtumor	1
Cisplatinrefraktäre Erkrankung vor HDCT	1
Absolut cisplatinrefraktäre Erkrankung vor HDCT	2
HCG-Wert > 1000 U/l	2

Abkürzungen: HCG = humanes Choriongonadotropin, HDCT = Hochdosischemotherapie

Das Therapieansprechen der Patienten wurde als komplette Remission (CR) beurteilt, falls es zu einem vollständigen Verschwinden aller klinischen und radiologischen Tumormanifestationen, sowie zu einer vollständigen Normalisierung der Tumormarker gekommen war. Wurden die Patienten erst durch eine nachfolgende zusätzliche Operation radiologischer Residuen vollständig tumorfrei, so wurden sie dann als pathologisch komplette Remission (pCR) beurteilt, wenn im Resektionspräparat histologisch lediglich Nekrose oder reifes Teratom diagnostiziert werden konnte. Wenn sich histologisch vitale, undifferentierte Tumoranteile nachweisen liessen, wurden die Patienten als chirurgisch komplette Remission (sCR) eingestuft. Zusammenfassend wurde bei allen Patienten, bei denen eine vollständige Resektion vitalen Tumors, reifzelligen Teratoms oder nekrotischer Tumorreste gelang, und bei denen postoperativ bei normalen Tumormarkern HCG und AFP keine Tumorresiduen mehr feststellbar waren, das Therapieansprechen als mit "no evidence of disease" (NED) beurteilt. Patienten mit radiologisch nachweisbaren oder unvollständig resezierten Residuen, die jedoch eine Tumorreduktion von wenigstens 50% erfuhren, und die zudem vollständig normalisierte Tumormarker zeigten, wurden als PRm- eingestuft. Eine PRm+ lag vor, wenn eine Tumorreduktion von weniger als 50 % erzielt wurde, bei noch erhöhten Tumormarkern AFP und/oder HCG, oder aber wenn eine Reduktion der Tumormarker um mehr als 90% beobachtet wurde. Eine PD wurde angenommen, wenn es zu einer Zunahme der radiologisch nachweisbaren Tumormanifestationen um mehr als 25% oder einem Anstieg der Tumormarker um mehr als 10% gekommen war. Ein Therapieansprechen wurde als SD beurteilt, wenn dieses weder für eine PRm-, eine PRm+ oder eine PD qualifizierte.

Die Beurteilung des Tumoransprechens auf Cisplatin fand jeweils nach Abschluss der

cisplatinhaltigen konventionell-dosierten Chemotherapie und vor Durchführung der HDCT statt. Jeder Keimzelltumor wurde als "sensibel" auf Cisplatin eingestuft, falls zumindest SD oder ein besseres Ergebnis erreicht wurde und keine Anzeichen einer Tumorprogression innerhalb von 4 Wochen festgestellt werden konnten. Eine Erkrankung wurde als "refraktär" auf Cisplatin eingestuft, falls zumindest eine SD oder ein besseres Ergebnis erreicht wurde, es aber innerhalb von 4 Wochen nach der letzten cisplatinhaltigen Chemotherapie zu einer Tumorprogession gekommen war. Als "absolut refraktär" auf Cisplatin wurde ein Tumor dann eingestuft, wenn es unter einer cisplatinhaltigen Chemotherapie zu einer Progression des Tumorleidens gekommen war.

Das Ausmass der beobachtbaren therapiebedingten Toxizitäten nach HDCT wurde nach dem modifizierten WHO Schema in Schweregrade von I° bis IV° eingeteilt (80). Dabei wurden als Frühtoxizitäten die beobachtbaren Nebenwirkungen vom ersten Tag der HDCT an bis zur hämatologischen Regeneration bestimmt. Als Spättoxizitäten wurden die beobachtbaren therapieassozierten Nebenwirkungen über diesen Zeitpunkt hinaus bestimmt.

2.5. Statistische Analysen

Alle für die Auswertung relevanten Daten wurden nach schriftlicher Dokumentation mit dem Datenverwaltungsprogramm DBase IV, Version 1.5® (Borland International, Scotts Valley, California, USA) auf einem IBM Personalcomputer erfasst. Die statistischen Analysen wurden mit der Software CSS Statistica® (Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA) und PRISM® (GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA) berechnet.

Für die Patientengruppen wurden zunächst deskriptive Statistiken erstellt. Zum statistischen Vergleich kontinuierlicher Variablen wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet, bei diskreten Variablen wurden deren prozentuale Häufigkeiten berechnet und diese mittels Kreuztabulation und des Chi-Quadrat Tests, bzw. des exakten Tests nach Fischer auf statistisch signifikante Unterschiede in deren Verteilung hin untersucht. Bei allen angeführten statistischen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau bei $p < 0.05$ festgelegt (70).

Die Wahrscheinlichkeiten für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet (41). Ein statistischer Vergleich von Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde mittels des Log-Rank Tests durchgeführt. Das Gesamtüberleben wurde dabei vom Tag der ASCR an bis zum Datum des Todes, bzw. für die lebenden Patienten bis zum 1. April 1997 berechnet. Das ereignisfreie Überleben wurde vom

Tag der ASCR bis zum Tag des Auftretens eines Therapieversagens berechnet. Als Ereignis wurde dabei der Progress des Tumorleidens, ein Rezidiv oder der Tod eines Patienten unabhängig von der Todesursache gewertet. Patienten ohne Therapieversagen gingen mit dem Datum des 1. Aprils 1997 in die Berechnung des ereignisfreien Überlebens ein (41, 53).

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika vor Hochdosischemotherapie

Von den 150 Patienten waren 148 männlichen und 2 weiblichen Geschlechts. Der Altersmedian lag bei 31 Jahren (Spanne 18 - 55 Jahre). Eine der beiden weiblichen Patienten hatte einen primären mediastinalen Keimzelltumor, die andere Patientin ein schwangerschaftsassoziiertes Chorionkarzinom. Insgesamt hatten 119/150 (80%) Patienten eine primäre gonadale Tumormanifestation, 23/150 (15%) Patienten hatten eine primäre retroperitoneale Tumormanifestation mit oder ohne zusätzlichen mediastinalen Befall, und 8/150 (5%) Patienten hatten eine primär mediastinale Tumormanifestation. Die initiale Histologie bestätigte bei 12/150 (8%) Patienten die Diagnose reines Seminom, 138/150 (92%) Patienten zeigten nicht-seminomatöse oder gemischte Histologien.

Bei 13/150 (9%) Patienten mit "schlechten Prognoseeigenschaften" bei initialer Diagnosestellung und einem unzureichenden oder verzögerten Ansprechen nach den ersten Chemotherapiezyklen wurde die HDCT als Intensivierung der Primärtherapie eingesetzt. Bei 95/150 (63%) Patienten mit Rezidiv oder Progession des Tumorleidens handelte es sich um eine intensivierte erste Salvagetherapie. Die HDCT wurde im Rahmen der zweiten oder nachfolgenden Salvagetherapie bei 42/150 (28%) Patienten eingesetzt. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts hatten alle Patienten im Median 5 (Spanne 2 - 11 Zyklen) cisplatinhaltige Therapiezyklen erhalten, dies entsprach einem Median von 2 (Spanne 1 - 4 Zyklen) Therapieregimen einer cisplatinhaltigen konventionell-dosierten Chemotherapie. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren 144/150 (96%) Patienten mit Etoposid und 90/150 (60%) Patienten mit Ifosfamid vorbehandelt. Bei Studienbeginn befanden sich 2/150 (1%) der Patienten in einer tumormarkernegativen partiellen Remission (PRm-), 28/150 (19%) Patienten hatten eine tumormarkerpositive partielle Remission (PRm+) und 120/150 (80%) Patienten zeigten ein progessives Tumorleiden (PD). Im Bezug auf das Ansprechen auf die vorausgegangene Chemotherapie wurden bei Studienbeginn von den 150 Patienten 119/150 (79%) Patienten als sensibel, 25/150 (17%) Patienten als refraktär und 6/150 (4%) Patienten als absolut refraktär auf Cisplatin eingestuft. Die Definitionen des Therapieansprechens sind im Abschnitt 2.4. dargestellt. In allen Therapieprotokollen erhielten die Patienten unmittelbar vor Durchführung der HDCT nochmals im Median 2 Zyklen (Spanne 1 - 3 Zyklen) einer konventionell-dosierten Chemotherapie.

3.2. Therapieansprechen auf konventionell-dosierte Chemotherapie

Das Therapieansprechen wurde jeweils nach Abschluss der cisplatinhaltigen konventionell-dosierten Salvagechemotherapie und vor HDCT beurteilt.

Die Charakteristika der Patienten und deren Tumorerkrankung unmittelbar vor HDCT sind in Tabelle 4 dargestellt. Alle Patienten erhielten unmittelbar vor Durchführung der HDCT eine cisplatinhaltige konventionell-dosierte Chemotherapie. Mit diesem Vorgehen konnte bei 107/150 (71%) Patienten eine Kontrolle der Tumorerkrankung erreicht werden; die übrigen 43/150 (29%) Patienten sprachen nicht auf die konventionell-dosierte Chemotherapie vor HDCT an oder zeigten nach einem kurzfristigen Ansprechen ein Fortschreiten der Tumorerkrankung.

Tabelle 4: Charakteristika der 150 Patienten nach konventioneller und vor hochdosierter Chemotherapie (HDCT)

	Patienten	**Prozent**
	n=150	100%
Alter in Jahren		
Median	31	
(Spanne)	(18 - 55)	
Initiale Histologie		
Seminom	12	8
Nicht-Seminom + Seminom	138	92
Lokalisation des Primärtumors		
Testis	119	80
Retroperitoneum + Mediastinum	23	15
Mediastinum	8	5
Konventionelle Zyklen vor HDCT		
Median	14	
(Spanne)	(5 - 23)	
Cisplatinhaltige Zyklen vor HDCT		
Median	13	
(Spanne)	(5 - 23)	

(Fortsetzung Tabelle 4)

	Patienten	Prozent
Ansprechen des Tumors auf Cisplatin		
sensitiv	101	67
refraktär	37	15
absolut refraktär	12	8
Ansprechen auf konventionelle Chemotherapie		
CR	11	7
PRm-	45	30
PRm+	39	26
SD	12	8
PD	43	29
Metastasenlokalisationen vor HDCT *		
Abdomen	89	59
Mediastinum	41	27
Lunge	74	49
Leber	28	19
ZNS	6	4
Knochen	8	5
Zervikal	8	5
Sonstige	6	4
Höhe des HCG vor HDCT (in U/l)		
<10	103	69
10 - 1.000	35	23
>1.000	12	8
Höhe des AFP vor HDCT (in ng/ml)		
<10	111	74
10 - 1.000	30	20
>1.000	9	6

Abkürzungen: CR = komplette Remission; PRm- = partielle Remission mit negativen Tumormarkern; PRm+ = partielle Remission mit positiven Tumormarkern; SD = stabile Tumorerkrankung; PD = progediente Tumorerkrankung; HCG = humanes Choriongonadotropin; AFP = Alpha-Fetoprotein; LDH = Laktat-Dehydrogenase; *****= Mehrfachnennungen möglich.

Unter den 6 Patienten, die bei Studienbeginn als "absolut refraktär" auf Cisplatin eingestuft worden waren, wurde unmittelbar vor HDCT nur noch ein Patient als "absolut refraktär" beurteilt; drei Patienten erwiesen sich als "refraktär" und waren nach einem vorübergehenden Tumoransprechen erneut progredient, und zwei Patienten konnten nach vorangehender konventionell-dosierter Studientherapie als Cisplatin-"sensibel" eingestuft werden. Vergleichweise dazu wurden von den 25 Patienten, die bei Studieneinschluss als "refraktär" beurteilt worden waren, vor HDCT nun 9 Patienten als "sensibel", 11 Patienten als "refraktär", und 5 Patienten als "absolut refraktär" eingestuft. Unter den 119 Cisplatin-"sensiblen" Patienten bei Studienbeginn konnten nach Abschluss der konventionell-dosierten Studientherapie 90 Patienten als "sensibel", 23 Patienten als "refraktär", und 6 Patienten als "absolut refraktär" beurteilt werden. Von den 90 Cisplatin-"sensiblen" Patienten zeigten 6 Patienten unmittelbar vor HDCT dennoch Anzeichen einer Tumorprogression trotz des zunächst günstigen Ansprechens auf die konventionell-dosierte Chemotherapie. Das Ansprechen auf die konventionell-dosierte Studientherapie und der Remissionszustand der Patienten vor HDCT im Vergleich zur initialen Evaluierung bei Studienbeginn sind in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 5: Effektivität der konventionell dosierten Chemotherapie vor HDCT im Vergleich zum Remissionsstatus bei Studienbeginn

Remissionsstatus bei Studienbeginn		Therapieansprechen auf konventionell-dosierte Chemotherapie vor HDCT				
	Patienten	CR Anzahl	PRm- Anzahl	PRm+ Anzahl	SD Anzahl	PD Anzahl
PRm-	(n=2)	0	2	0	0	0
PRm+	(n=28)	1	13	13	1	0
PD	(n=120)	12	40	46	11	11
Gesamt	(n=150)	13	55	59	12	11

Abkürzungen: CR = komplette Remission; PRm- = partielle Remission mit negativen Tumormarkern; PRm+ = partielle Remission mit positiven Tumormarkern; SD = stabile Tumorerkrankung; PD = progediente Tumorerkrankung.

Tabelle 6: Effektivität der konventionell dosierten Chemotherapie vor HDCT im Vergleich zur Cisplatin-"Sensibilität" bei Studienbeginn

Tumoransprechen bei Studienbeginn		Tumoransprechen auf konventionell-dosierte Chemotherapie vor HDCT				
	Patienten	CR Anzahl	PRm- Anzahl	PRm+ Anzahl	SD Anzahl	PD Anzahl
sensibel	(n=117)	13	47	43	10	5
refraktär	(n=28)	0	7	13	2	5
abs. refr.	(n=5)	0	1	3	0	1
Gesamt	(n=150)	13	55	59	12	11

Abkürzungen: CR = komplette Remission; PRm- = partielle Remission mit negativen Tumormarkern; PRm+ = partielle Remission mit positiven Tumormarkern; SD = stabile Tumorerkrankung; PD = progediente Tumorerkrankung; abs. refr. = absolut refraktär

3.3. Frühtoxizitäten

Erwartungsgemäss traten bei allen Patienten schwere hämatologische Toxizitäten der Schweregrade IV° nach dem modifizierten WHO-Schema auf. Als ASCR erhielten 69/150 (46%) Patienten KMSC, 75/150 (50%) Patienten erhielten PBSC und weitere 6/150 (4%) Patienten erhielten sowohl KMSC als auch PBPC. Bei 125/150 (83%) Patienten erfolgte nach ASCR mit der Verfügbarkeit von G-CSF und GM-CSF eine zusätzliche Stimulation der Granulozytopoese. Nach ASCR zeigten jedoch alle Patienten eine komplette hämatologische Rekonstitution. Der Einsatz von PBSC in Kombination mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren bei 76 Patienten, mit oder ohne zusätzlichem Einsatz von KMSC, resultierte im Vergleich mit 49 Patienten, die ausschliesslich KMSC in Kombination mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren als ASCR erhalten hatten, in einem signifikant schnelleren Anstieg der Leukozyten, der Neutrophilen und der Thrombozyten (Tabelle 7). Die schnellere Rekonstitution der hämatologischen Parameter resultierte zudem in einem geringeren Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten, an Thrombozytenkonzentraten und in einem kürzeren Krankenhausaufenthalt nach ASCR bei den Patienten, die PBSC plus hämatopoetische Wachstumsfaktoren erhalten hatten, verglichen mit Patienten, die KMSC plus hämatopoetische Wachstumsfaktoren erhalten hatten.

Tabelle 7: Klinischer Verlauf bei Patienten nach autologer Stammzellrückgabe mit zusätzlicher Stimulation mit G-CSF

	PBSC +/- KMSC (n=76) **Median** (Spanne)	**KMSC** (n=49) **Median** (Spanne)	**Signifikanz Niveau #**
• Tage bis Leukozyten > 1000 /µl	**10** (7 - 31)	**13** (8 - 80)	p < 0,001
• Tage bis Neutrophile > 500 / µl	**10** (7 - 31)	**13** (8 - 98)	p < 0,001
• Tage bis Thrombozyten > 20000 /µl	**11** (0 - 62)	**18** (0 - 48)	p < 0,001
• Anzahl Thrombozytenkonzentrate	**5** (1 - 19)	**7,5** (2 - 40)	p < 0.001
• Anzahl Erythrozytenkonzentrate	**6** (0 - 23)	**9** (2 - 57)	p < 0,001
• Krankenhaustage nach ASCR	**17** (11 - 50)	**23,5** (13 - 104)	p < 0,001

Abkürzungen: ASCR = autologe Reinfusion hämatopoetischer Progenitorzellen; PBSC = hämatopoetische Progenitorzellen aus dem peripheren Blut; KMSC = hämatopoetische Progenitorzellen aus dem Knochenmark; G-CSF = Granulozyten-Kolonie-Stimulierender-Faktor; # = Berechnung nach dem Mann-Whitney Test.

Die Nephrotoxizität, definiert entweder als Abfall der berechneten Kreatininclearance um mehr als 50% oder als Anstieg des Serumkreatininwertes um einen Wert von 1 mg/dl oder mehr gegenüber dem Ausgangswert, bei 43/150 (29%) Patienten und eine ZNS Toxizität Grad II° oder höher nach WHO-Kriterien bei 21/150 (14%) Patienten stellten die dosislimitierenden Toxizitäten dieser HDCT Kombination dar. Insgesamt wurde bei 12/150 (8%) Patienten eine Hämodialyse erforderlich, allerdings normalisierte sich die Nierenfunktion bei 10 dieser Patienten bis zum Entlassungstag weitgehend, lediglich 2 der zunächst dialysepflichtigen Patienten blieben dialysepflichtig über den Tag der Entlassung hinaus. Die Inzidenz und Einflussvariablen der akuten Nephrotoxizität unter HDCT wurden bereits detailiert publiziert (7). Weitere behandlungsbedürftige Toxizitäten der Schweregrade III° und IV° nach WHO stellten Mukositis und Übelkeit dar, die jedoch auf den unmittelbaren Zeitraum der HDCT beschränkt und nach vorübergehender Therapiepflichtigkeit voll reversibel waren. Alle weiteren kurzdauernden nicht-hämatologischen Toxizitäten sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Spektrum der unmittelbaren Organ Toxizitäten nach Hochdosischemotherapie

Toxizität	Keine Patienten	(%)	Grad 1 Patienten	(%)	Grad 2 Patienten	(%)	Grad 3 Patienten	(%)	Grad 4 Patienten	(%)	Gesamt # Patienten	(%)
Erbrechen	0		0		8	(6)	37	(26)	100	(69)	145	(100)
Mukositis	1	(1)	4	(3)	16	(11)	45	(31)	80	(55)	145	
Diarrhö	18	(12)	38	(26)	65	(45)	24	(17)	0		145	
Leber	20	(14)	55	(38)	48	(33)	21	(14)	1	(1)	145	
Lunge	121	(83)	18	(12)	1	(1)	5	(3)	0		145	
Zystitis	96	(66)	39	(27)	8	(6)	2	(1)	0		145	
Herz	134	(92)	6	(4)	5	(3)	0		0		145	
Haut	60	(41)	48	(33)	33	(23)	4	(3)	0		145	
PNS	51	(35)	48	(33)	41	(28)	5	(3)	0		145	
ZNS	105	(72)	22	(15)	11	(8)	7	(5)	0		145	
Ototoxizität	77	(53)	23	(16)	37	(26)	8	(6)	0		145	

Erläuterungen und Abkürzungen: # Fünf weitere Patienten verstarben an therapieassoziierten Toxizitäten und sind nicht in diese Tabelle eingeschlossen: 3 Patienten verstarben an schwergradiger Nephrotoxizität und ZNS Toxizität mit oder ohne Multiorganversagen und zwei Patienten starben an einer Pneumonie, Sepsis und konsekutivem Multiorganversagen; PNS = peripheres Nervensystem.

3.4. Therapieansprechen auf HDCT und Therapie nach HDCT

Das Ansprechen auf die HDCT wurde jeweils 6 und 12 Wochen nach ASCR beurteilt, zu diesen Zeitpunkten wurden auch Entscheidungen über eine mögliche RTR getroffen. Eine CR auf eine alleinige HDCT als günstigstes Therapieansprechen erreichten 12/150 (8%) Patienten; weitere 29/150 (19%) Patienten mit einer PRm- und 8/150 (5%) Patienten mit einer PRm+ nach HDCT wurden nach vollständiger Resektion verbliebener Residuen tumorfrei und erzielten eine pCR oder eine sCR. Damit erlangten insgesamt 49/150 (33%) Patienten CR/NED als bestes Therapieergebnis. Bei 38/150 (25%) Patienten wurde als günstigstes Therapieergebnis nach HDCT eine PRm- erreicht, diese hatten entweder nichtresektable Residuen aufgrund einer ungünstigen Lokalisation oder Multilokalität der radiologischen Residuen, oder aber eine Operation wurde abgelehnt. Unter den 24/150 (16%) Patienten mit einer PRm+ nach HDCT befinden sich auch die bereits genannten 8 Patienten, die mit geringfügig erhöhten Tumormarkern nach HDCT eine RTR erhalten hatten. Bei diesen 8 Patienten trat erst nach erfolgreicher Residualtumorresektion eine postoperative Normalisierung der Tumormarker ein. Die verbliebenen 16 Patienten mit PRm+ hatten nach HDCT nur einen vorübergehenden Tumormarkerabfall und waren danach erneut progredient. Kein Therapieansprechen auf HDCT zeigten 42/150 (28%) Patienten, die entweder unter HDCT oder unmittelbar nach HDCT progredient waren. Therapieassoziierte Todesfälle traten bei 5/150 (3%) Patienten auf.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 55 Monate (Spanne 21 - 88 Monate). Am Stichtag der Auswertung lebten insgesamt 60/150 (40%) Patienten, von diesen waren 45/150 (30%) in anhaltender, kontinuierlicher Remission nach HDCT. Weitere Salvagetherapieversuche erfolgten bei 58 Patienten, die entweder ein Rezidiv erlitten hatten oder aber nach HDCT erneut progredient waren. Diese erneute Salvagetherapie nach HDCT war bei 6/58 (10%) Patienten erfolgreich. Die Art der Salvagetherapie nach HDCT war bei diesen 6 Patienten unterschiedlich und beinhaltete entweder eine weitere HDCT, eine mehrmonatige Therapie mit oralem Etoposid oder eine erneute chirurgische Resektion mit oder ohne zusätzliche strahlentherapeutische Behandlung. Das Therapieansprechen und der Verlauf nach HDCT sind in Tabelle 9 aufgeführt.

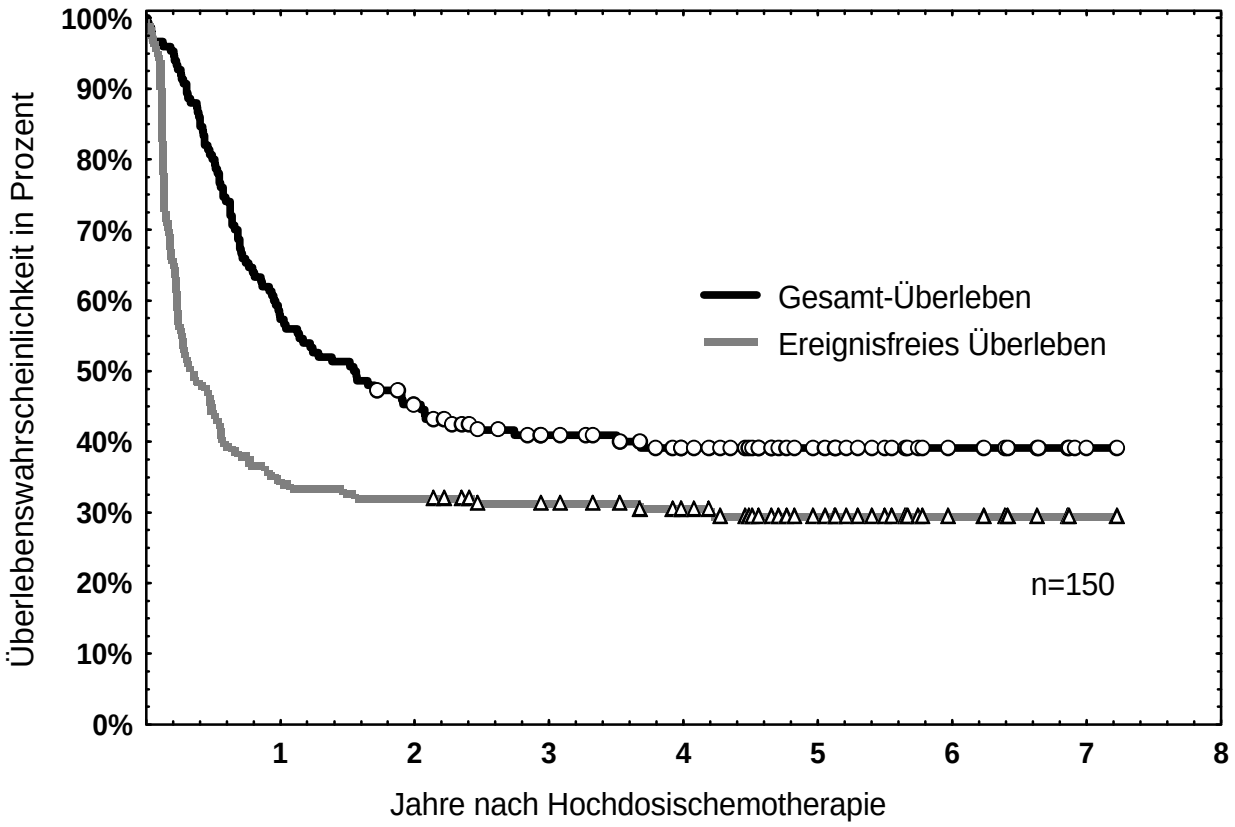
Tabelle 9: Therapieansprechen und Krankheitsverlauf nach HDCT und zur Zeit der aktuellen Evaluation

Ansprechen Auf HDCT	Patienten	(%)	Chirurgie nach HDCT	Patienten	Rezidiv Patienten	Verstorben Patienten	(%)	Leben Patienten	(%)
CR	12	(8)		-	3	2	(1)	10	(7)
PRm-	66	(44)	keine Chirurgie	29	19	16	(11)	12 #	(8)
			inkomplete Resektion	9	4	3	(2)	6	(4)
			vitaler Tumor*	8	6	4	(3)	4	(3)
			Nekrose/Teratom*	20	5	3	(2)	17	(11)
PRm+	24	(16)	keine Chirurgie	16	16	16	(11)	0	
			komplette Resektion	8	2	2	(1)	6	(4)
NC/PD	43	(29)			entfällt	38	(25)	5	(3)
Frühtodesfall**	5	(5)			entfällt	5	(3)	0	

Erläuterungen und Abkürzungen: *im Resektat; **verstorben an Therapietoxizitäten; # 1 Patient hat sich der Nachsorge entzogen; HDCT = Hochdosischemotherapie; CR = komplette Remission; PRm- = tumormarkernegative partielle Remission; PRm+ = tumormarkerpositive partielle Remission; NC = "no change"; PD = progrediente Erkrankung

Am Stichtag der Auswertung waren somit 51/150 (34%) Patienten in CR/NED oder in anhaltender PRm-, weitere 9/150 (6%) Patienten lebten mit aktiver Tumorerkrankung. Nur ein Patient entzog sich neun Monate nach HDCT der weiteren Nachsorge im Status einer PRm- und wurde als "lost to follow up" gewertet. Die übrigen 89 Patienten verstarben entweder an behandlungsbedingten Nebenwirkungen oder an ihrer progredienten Tumorerkrankung. Ein Patient mit einem Rezidiv 3 Monate nach HDCT und einer hierauf eingeleiteten intermittierenden palliativen Therapie mit oralem Etoposid entwickelte ein Jahr nach HDCT eine sekundäre akute myeloide Leukämie, an der er verstarb. Die Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben sind in Abbildung 3 dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens betrug 39 % und die des ereignisfreien Überlebens betrug 29% nach 7,8 Jahren.

Abbildung 3: Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben und das erreignisfreie Überleben



3.5. Spättoxizitäten

Nach der Entlassung der Patienten aus stationärer Behandlung wurden in regelmässigen Abständen Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit für überlebende Patienten bis zum Stichtag der Auswertung betrug 55 Monate (Spanne 21 - 93 Monate). Hämatologische Spättoxizitäten waren dabei insgesamt selten. Bei 3/60 (5%) Patienten wurde eine transfusionsbedingte Hepatitis B und/oder C diagnostiziert, die im Zusammenhang mit Transfusionen nach HDCT auftrat. Wie oben bereits beschrieben, entwickelte ein Patient eine sekundäre akute myeloide Leukämie nach HDCT und palliativer Therapie mit oralem Etoposid. Es fanden sich unter den 60 Langzeitüberlebenden unterschiedliche organspezifische Spättoxizitäten, die in Tabelle 10 dargestellt sind. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung wurde bei insgesamt 14/60 (23%) Langzeitüberlebenden eine dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion mit erhöhten Serumkreatininwerten über 1,5 mg/dl festgestellt. Dabei hatten 9/60 (15%) Patienten ein Serumkreatininwert zwischen 1,5-1,99 mg/dl, 4/60 (6%) Patienten einen Wert zwischen 2.0-2.99 mg/dl und 1/60 (2%) Patient war seit HDCT weiterhin dialysepflichtig. Bei 23/60 (38%) Patienten wurde klinisch eine Polyneuropathie festgestellt, die zum Teil zu einer deutlichen Einschränkung im Alltagsleben dieser Patienten führte. Bei 16/60 (27%) Patienten wurde eine Ototoxizität mit Tinnitus und subjektiver Hörminderung dokumentiert, obwohl keiner dieser Patienten eine apparative Hörhilfe benötigte. Bei 4/60 (7%) Patienten wurden seltenere chemotherapiebedingte Spättoxizitäten diagnostiziert. Ein Patient entwickelte nach HDCT eine aseptische Nekrose des rechten Femurkopfes, welche mit einer Hüftendoprothese versorgt werden musste. 3.6. Prognosefaktoren für das Therapieansprechen

Tabelle 10: Organ Toxizitäten unmittelbar nach HDCT und bei den Langzeitüberlebenden

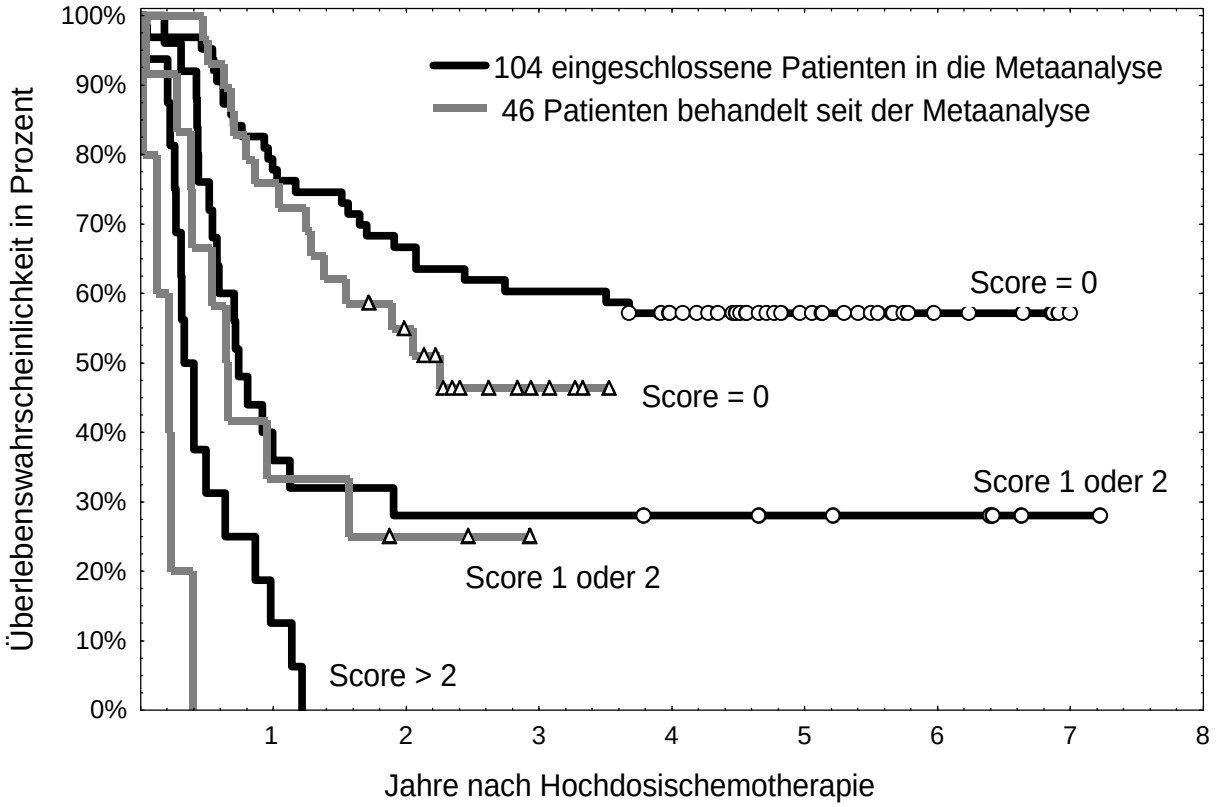
	Unmittelbar nach HDCT				**Letztes Follow-up**			
	Alle Patienten		**Langzeitüberlebende**		**Langzeitüberlebende**			
	(n=150)	**(%)**	**(n=60)**	**(%)**	**(n=60)**		**(%)**	
Max.Kreatinin (mg/dl)					< 1,5	1,5 – 1,99	2,0 – 2,99	Dialyse
< 1,5	81	(54)	34	(57)	31	3		
1,5 – 1,99	36	(24)	14	(23)	14			
2,0 – 2,99	12	(8)	3	(5)		2	1	
> 3,0	12	(8)	5	(8)		3	2	
Dialyse	9	(6)	4	(7)	1	1	1	1
Peripheres Nervensystem[1]	94	(63)	44	(73)	23		(38)	
Ototoxizität[2]	68	(45)	25	(42)	16		(27)	
Sonstige[3]	1	(1)	1	(2)	4		(7)	

Erläuterungen und Abkürzungen: [1]Polyneuropathie; [2]Hörverlust, Tinnitus; [3]Hepatitis B/C-Infektion; Aseptische Nekrose des rechten Femurkopfes; HDCT = Hochdosischemotherapie

3.6. Prognosefaktoren für das Therapieansprechen

Die Ergebnisse einer multizentrischen retrospektiven Untersuchung zur Identifikation von Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach HDCT liegen publiziert vor. In diese multivariate Untersuchung wurden von der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Virchow Klinikums 104 Patienten eingeschlossen, die bis einschliesslich Juli 1993 behandelt worden waren. Diese Patienten sind auch Teil des vorliegenden Analysekollektives. In der Zeit von August 1993 bis September 1995 wurden 46 weitere konsekutive Patienten mit dem identischen Behandlungskonzept behandelt, wie es die bereits zuvor analysierten Patienten erhalten hatten. An den Behandlungsergebnissen dieser 46 zuletzt therapierten Patienten sollte deshalb prospektiv die Aussagekraft der zuvor entwickelten Prognoseklassifikation überprüft werden. Obwohl die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei diesen weiteren 46 Patienten im Vergleich zu der zuvor behandelten Patientenkohorte insgesamt schlechter waren, konnten mittels der zuvor entwickelten Prognoseklassifikation die gleichen drei Kategorien "gute Prognose", "intermediäre Prognose" und "schlechte Prognose" mit signifikant unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben gefunden werden. Unter diesen 46 Patienten ergab sich bei 29/46 (63%) Patienten, die der Kategorie "gute Prognose" entsprachen, eine Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben von 51% nach zwei Jahren. Im Gegensatz dazu lag die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens bei 12/46 (26%) Patienten, die der Kategorie "intermediäre Prognose" entsprachen, nur bei 26% nach zwei Jahren. Unter den 5/46 (11%) Patienten, die der Kategorie "schlechte Prognose" entsprachen, fanden sich keine Langzeitüberlebende, und das Gesamtüberleben lag hier im Median nur bei 77 Tagen. Die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben mit Bezug auf den Prognosescore sind als Abbildung 4 dargestellt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der zuvor durchgeführten multizentrischen Analyse blieb in der vorliegenden Analyse aller 150 am Virchow Klinikum behandelten Patienten der Zeitpunkt der HDCT innerhalb der individuellen Therapiestrategie als wichtiger unabhängiger Prognosefaktor bestehen. Somit war es möglich, die grosse Gruppe von 92 Patienten mit "guter Prognose" weiter zu unterteilen. Wurde die HDCT als Intensivierung der Primärtherapie eingesetzt, resultierte daraus eine Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren von 78%, bei dem Einsatz der HDCT im Rahmen des ersten Salvagetherapieversuches betrug diese Wahrscheinlichkeit 66%. Wurde eine HDCT im zweiten oder nachfolgenden Salvagetherapieversuch eingesetzt, lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren nur noch bei 47%.

Abbildung 4: Gesamtüberleben nach HDCT in den Patientenkategorien "günstige Prognose" (Scorewert = 0), "intermediäre Prognose" (Scorewert = 1 oder 2) und "schlechte Prognose" (Scorewert > 2).



4. Diskussion

Seit der Einführung der HDCT mit den Zytostatika Carboplatin und Etoposid mit oder ohne zusätzlichem Ifosfamid oder Cyclophosphamid in die Salvagechemotherapie von Patienten mit rezidivierten und/oder therapierefraktären Keimzelltumoren erscheinen erstmals dauerhafte Remissionen auch bei Patienten möglich, bei denen bisher kaum Aussicht auf Heilung bestanden hatte (37). Auch bei prognostisch etwas günstiger einzuschätzenden Patienten im ersten Rezidiv wurden mit Einführung einer HDCT von verschiedenen Zentren weltweit Ansprechraten zwischen 44% und 65% und ereignisfreie Langzeitüberlebensraten zwischen 12% und 39% berichtet (20, 46, 57, 63, 73). Die konventionell-dosierte Salvagechemotherapie mit Cisplatin, Ifosfamid und entweder Etoposid oder Vinblastin erbrachte zwar ähnlich günstige Remissionen, die Langzeitüberlebensraten lagen dagegen nur bei maximal ca.25%, und somit im nicht-randomisierten Vergleich zur HDCT etwa 10% schlechter (19, 63). Insbesondere unter Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren im Rezidiv wurden mit konventionell-dosierter Salvagechemotherapie selten dauerhafte Remissionen erreicht (2, 6, 8, 18, 61, 65). Andererseits sind diese günstigen Therapieergebnisse der HDCT gegenüber der konventionell-dosierten cisplatinhaltigen Chemotherapie bisher nicht in einer prospektiven, randomisierten Studie überprüft worden. Die Ergebnisse derzeit laufender klinischer Studien, in denen dieser Fragestellung nachgegangen wird, müssen abgewartet werden, bevor eine abschliessende Stellungnahme zum möglichen Nutzen einer HDCT möglich ist (35, 37, 40, 43, 55).

Unglücklicherweise waren bei der Mehrzahl bislang veröffentlicher Studien, in denen die Wirksamkeit entweder konventionell-dosierter oder hochdosierter Salvagechemotherapien untersucht worden waren, die Patientenzahlen sehr klein und die untersuchten Patientenkollektive hinsichtlich deren Vortherapie und Therapieansprechen auf die Vortherapie sehr heterogen. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die Therapieergebnisse von 150 Patienten, die alle an der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Virchow Klinikums über einen Zeitraum von sechs Jahren in identischer Weise behandelt worden waren, ausgewertet. Alle Patienten wurden in konsekutiven Therapieprotokollen zunächst mit einer konventionell-dosierten, cisplatinhaltigen Salvagechemotherapie, gefolgt von einem Zyklus HDCT mit den Substanzen Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid, behandelt (80).

4.1. Therapieansprechen und Verlauf

Die Gesamtansprechrate von 33% nach HDCT und eine Langzeitüberlebensrate von 39% bei der Analyse aller eingeschlossenen Patienten stellen ein ermutigendes Resultat der vorliegenden Auswertung dar und entsprechen den günstigen Therapieergebnissen vorangegangener klinischer Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven anderer Zentren (6, 46). Diese Ergebnisse der vorliegenden Analyse belegen deutlich die Wirksamkeit der Therapiestrategie mit konventionell-dosierter Salvagechemotherapie und anschliessender HDCT bei Patienten mit rezidivierten und/oder therapierefraktären Keimzelltumoren. Mit der konventionell-dosierten Studientherapie wurde bei etwa zwei Drittel aller Patienten eine weitere Progression der Tumorerkrankung verhindert und eine ausreichende Kontrolle der Tumorerkrankung vor HDCT erreicht. Dieses Vorgehen erlaubte es, die "Sensibilität" einer Erkrankung auf eine konsequent durchgeführte, cisplatinhaltige Chemotherapie zuverlässig zu evaluieren. Dieses Merkmal sollte sich im folgenden als einer der stärksten Prognosefaktoren für das Therapieansprechen und das Langzeitüberleben nach HDCT herausstellen (6). Die Durchführung einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie vor HDCT gestatte es ausserdem, eine grosse Anzahl hämatopoetischer Progenitorzellen aus dem peripheren Blut zu sammeln, wodurch schliesslich KMSC als Quelle hämatopoetischer Progenitorzellen ersetzt werden konnten (40).

4.2. Prognosefaktoren

Um die Behandlungskapazitäten auf diejenigen Patienten zu konzentrieren, die am ehesten von einer HDCT profitieren würden, und um unnötige Therapietoxizitäten für diejenigen Patienten zu vermeiden, bei denen ein Behandlungserfolg mit einer HDCT am unwahrscheinlichsten sein würde, wurden in einer grossen, retrospektiven Studie mit 283 Patienten aus vier Zentren in Europa und den USA Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach HDCT evaluiert (6). In dieser Studie erwiesen sich nicht-seminomatöse mediastinale Primärtumoren, eine progrediente Erkrankung vor HDCT, hohe HCG Werte und zunehmende Refraktarität auf cisplatinhaltige konventionell-dosierte Chemotherapie als unabhängige Variablen, die mit einem schlechten Therapieansprechen auf die HDCT einhergingen. Die mittels dieser Variablen entwickelte Prognoseklassifikation wurde in der vorliegenden Auswertung anhand der Therapieergebnisse von 46 Patienten prospektiv evaluiert, die nach Abschluss der vorgenannten multizentrischen Analyse nach einem

identischen Therapiekonzept wie die zuvor analysierten Patienten behandelt worden waren. Obgleich die Überlebensraten der 46 Patienten in der vorliegenden Auswertung in jeder der drei Prognosekategorien ungünstiger waren als die der zuvor behandelten Patienten der multizentrischen Analyse, liessen sich anhand der zuvor entwickelten Prognoseklassfikation trotzdem drei Patientenkategorien zuverlässig unterscheiden, mit jeweils signifikant unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten. Insbesondere verstarben alle Patienten, die der Kategorie "schlechte Prognose" zugeordnet werden mussten, kurz nach Abschluss der HDCT. Daher sollte eine HDCT bei Patienten mit absolut cisplatin-refraktären Keimzelltumoren nicht mehr zum Einsatz kommen. Zur Behandlung dieser Patientengruppe werden vielmehr dringend neue Phase I/II Studien benötigt, um neue und vieleicht wirkungsvollere Therapiestrategien zu evaluieren. Die ungünstigeren Ergebnisse bei den 46 prospektiv untersuchten Patienten können möglicherweise erklärt werden durch das einerseits kleinere Patientenkollektiv, in dem sich Zufallseffekte statistisch stärker auswirkten, andererseits durch eine unterschiedliche Patientenselektion bzw. ein verändertes Zuweisungsverhalten der überweisenden Kliniken.

4.3. Zeitpunkt der HDCT

Das in der vorliegenden Arbeit analysierte Patientenkollektiv war in bezug auf den Zeitpunkt des Einsatzes einer HDCT heterogen zusammengesetzt. Eine HDCT wurde bei 13 Patienten als Intensivierung der Primärtherapie durchgeführt. Dieser Umstand hat möglicherweise die besseren Therapieresultate gegenüber Patienten, die bereits eine oder mehr Salvagetherapien erhalten hatten, begünstigt. Denn tatsächlich nahmen die Überlebensraten in der Patientengruppe mit "guter Prognose" signifikant ab, je nachdem, ob die HDCT als Intensivierung der Primärtherapie, als erste oder als zweite und nachfolgende Salvagechemotherapie eingesetzt wurde. Dieser Trend erreichte bei Patienten mit "intermediärer Prognose" und "schlechter Prognose" keine statistische Signifikanz mehr, obwohl die Überlebenskurven differierten. Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den jeweiligen Gruppen von Patienten mit "intermediärer Prognose" und "schlechter Prognose" waren die Konfidenzintervalle gross und überlappten, so dass hier statistische Signifikanz nicht mehr erreicht wurde. Obgleich das Ergebnis dieser Analyse nicht den Einsatz einer HDCT ausserhalb klinischer Studien rechtfertigt, und die Durchführung einer HDCT möglicherweise für einen Teil der Patienten, die auch mit konventionell-dosierter Salvagechemotherapie geheilt worden wären, eine Überbehandlung darstellt, stützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dennoch das Konzept, den Einsatz einer HDCT innerhalb

klinischer Studien als frühzeitige Intensivierung der ersten Salvagechemotherapie zu untersuchen.

4.4. Hämatologische Rekonstitution

Die vorliegende Auswertung eines grossen Patientenkollektives von 150 Patienten bestätigt die bereits zuvor publizierten Ergebnisse einer kleineren, randomisierten Analyse, welche belegte, dass die Reinfusion von PBSC im Vergleich zu KMSC nach HDCT in einer signifikant schnelleren Rekonstitution aller drei Zellreihen, einem geringeren Transfusionsbedarf und einem verkürzten stationären Krankenhausaufenthalt resultiert (5). Möglicherweise könnte mit einer Herabsetzung der Transfusionsbedürftigkeit von Patienten nach HDCT langfristig auch eine Verringerung des Risikos einer transfusionsbedingten Hepatitis B und/oder C Infektion erreicht werden, die in der vorliegenden Auswertung immerhin eine Inzidenz von 5% ausmachte. Ein Unterschied in den Überlebenszeiten von Patienten, die PBSC erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die mit KMSC versorgt worden waren, fand sich dagegen weder in publizierten Arbeiten noch in der vorliegenden Analyse (5, 73). Dennoch sollte der Reinfusion von PBSC nach HDCT in Anbetracht der oben genannten Vorteile auch künftig gegenüber derjenigen von KMSC der Vorzug beim Einsatz als ASCR gegeben werden.

4.5. Früh- und Spättoxizitäten nach HDCT

Die auftretenden Früh- und Spättoxizitäten während und nach HDCT waren beträchtlich. Obwohl die therapiebedingte Mortalität in der vorliegenden Analyse verglichen mit Berichten früherer Veröffentlichungen und den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen deutlich niedriger ausfiel, lag diese in konsekutiven Therapieprotokollen der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Virchow Klinikums dennoch unverändert bei etwa 3% (47, 68). Dieses nicht unbeträchtliche Risiko tödlicher Komplikationen während und nach HDCT unterstreicht nochmals die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung zur Durchführung einer HDCT.

Neben den erwarteten hämatologischen Toxizitäten, die bei allen Patienten den Einsatz von Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten erforderte, traten bei einem Teil der Patienten schwerwiegende Einschränkungen der Nierenfunktion und/oder toxische Schädigungen sowohl des zentralen als auch des peripheren

Nervensystems auf, die schliesslich dosislimitierend wurden. Diese schwerwiegenden Toxizitäten könnten durch den Gebrauch des Zytostatikums Ifosfamid als drittes Medikament in Kombination mit Carboplatin und Etoposid provoziert worden sein. Die Inzidenz einer Nierenfunktionseinschränkung lag in dieser Auswertung bei 24% aller Langzeitüberlebenden, ein Patient bleibt über den Zeitpunkt der letzten Nachsorge hinaus dialysepflichtig. Auch hier kann die nephrotoxische Komponente des Zytostatikums Ifosfamid als Ursache in Betracht gezogen werden. Wahrscheinlich sind bei Austausch des Ifosfamids gegen die Substanz Cyclophosphamid in der HDCT weniger renale Nebeneffekte zu erwarten (7). Die Ergebnisse laufender klinischer Studien stehen hier allerdings noch aus. Trotz der erwiesenen antineoplastischen Aktivität des Ifosfamids im Rahmen konventionell-dosierter Therapieprotokolle zur Behandlung von Keimzelltumoren waren im Rahmen des hier angewandten HDCT Konzeptes nur mässige Dosissteigerungen möglich. Alternative Strategien einer HDCT, die auf den Einsatz von Ifosfamid verzichten, werden zur Zeit auf ihre äquieffektive Wirkung hin untersucht. Als weitere nicht-hämatologische Toxizität trat bei der Mehrzahl der behandelten Patienten eine erwartete schwere Mukositis auf, die einen stationären Krankenhausaufenthalt, eine vollständige parenterale Ernährung und eine analgetische Behandlung mit intravenösen Opiaten erforderlich machte.

Die überwiegende Zahl der akut auftretenden Toxizitäten waren vollständig reversibel. Alle Patienten wiesen nach HDCT eine rasche hämatologische Rekonstitution der Knochenmarkfunktion auf; die Funktion war gemessen an den peripheren Blutzellzahlen auch während der Nachsorgeuntersuchungen dauerhaft stabil. Allerdings entwickelte ein Patient eine sekundäre AML nach HDCT. Zudem kann aufgrund der noch zu geringen Erfahrung im Umgang mit HDCT wenig über Spättoxizitäten am Knochenmark über sehr lange Beobachtungszeiträume hinweg ausgesagt werden. Ebenso ist nicht bekannt, ob das Risiko sekundärer Leukämien oder von Zweittumoren nach HDCT gegenüber konventioneller Chemotherapie über 10 Jahre nach Behandlungsabschluss erhöht ist; dies kann Gegenstand weiterer Nachbeobachtungsstudien sein (13, 44). Ein Drittel der Langzeitüberlebenden berichtete über persistierende Therapiefolgen, die zu einer Einschränkung des subjektiven Wohlbefindens und des alltäglichen Lebens führten. Die Mehrzahl der Patienten empfand vor allem persistierende Parästhesien und/oder Tinnitus als subjektiv störend. Zwar wurde auch nach CDCT über Spättoxizitäten berichtet, aber persistierende Nebenwirkungen und Spättoxizitäten wie eine Einschränkung der Nierenfunktion, transfusionsbedingte Hepatitiden und therapieinduzierte sekundäre Leukämien stellen ein wichtiges Argument dar, den Einsatz der HDCT kritisch abzuwägen und die Durchführung einer HDCT nur im Rahmen klinischer Studien an Behandlungszentren mit ausreichender Erfahrung vorzunehmen (8, 47, 68).

5. Zusammenfassung

Das Konzept der HDCT wurde Ende der 80er Jahre entwickelt, um die bis dahin noch unbefriedigenden Behandlungsergebnisse bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren zu verbessern. Bereits in den initialen Phase I/II Studien konnte die Wirksamkeit einer HDCT belegt werden (17, 63). In konsekutiven Therapiestudien wurden an verschiedenen Zentren weltweit die initialen Behandlungsergebnisse bestätigt, die Indikation zur Durchführung einer HDCT eingegrenzt und die Applikation einer HDCT vereinfacht. Insbesondere trug die Identifikation von Prognosefaktoren dazu bei, dieses aufwendige und nebenwirkungsreiche Verfahren vor allem bei denjenigen Patienten einzusetzen, die am ehesten von einer HDCT profitieren würden (6). Eine prospektive Überprüfung dieser Prognosefaktoren stand bislang jedoch aus und konnte in der vorliegenden Arbeit realisiert werden. Weiterhin war vor allem über die Spätfolgen einer HDCT bei Langzeitüberlebenden wenig bekannt. Beiden Fragen wurde in der vorliegenden Arbeit deshalb schwerpunktmässig nachgegangen. Desweiteren war zwar in bereits vorangehenden Analysen gezeigt worden, dass der Einsatz von PBPC anstelle von KMSC zu einer schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution nach HDCT und ASCR führt, allerdings wurden diese Analysen an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls untersucht, inwieweit sich diese initialen Ergebnisse bei Rekrutierung weiterer Patienten bestätigen würden.

In der vorliegenden Arbeit wurden 150 Patienten analysiert, welche über einen Zeitraum von 6 Jahren zwischen August 1989 und September 1995 in konsekutiven Studienprotokollen mit konventionell-dosierter Salvagechemotherapie gefolgt von einem Zyklus HDCT mit den Substanzen Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid einheitlich behandelt worden waren.

Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 55 Monaten waren 34% der Patienten am Leben und tumorfrei, das Gesamtüberleben lag bei 39%. Die in einer früheren Analyse von Beyer et al. entwickelte Prognoseklassifikation konnte prospektiv bestätigt werden. In den Patientenkategorien "gute Prognose" und "intermediäre Prognose" ergaben sich ähnliche, wenn auch etwas schlechtere Überlebensraten im Vergleich zu den initial für die Klassifikation publizierten Ergebnissen. In der Kategorie "schlechte Prognose" gab es keine Langzeitüberlebenden. Die Überlebenszeiten in den drei Patientenkategorien waren auch bei prospektiver Validierung signifikant unterschiedlich. Bei etwa einem Drittel der Patienten traten persistierende Langzeitnebenwirkungen auf. Dazu zählten dauerhafte Einschränkungen der Nierenfunktion, Toxizitäten des PNS mit persistierender Polyneuropathie und Ototoxizität mit subjektiver Hörminderung und Tinnitus.

Die Therapieintensivierung der Salvagebehandlung rezidivierter und/oder refraktärer Keimzelltumoren mittels HDCT führte somit zwar zu einer beträchlichen Zahl an Langzeitüberlebenden, die im nicht randomisierten, historischen Vergleich höher erscheint als dies mit alleiniger konventionell-dosierter Therapie zu erwarten gewesen wäre. Allerdings war dieser Therapieerfolg bei etwa einem Drittel der Patienten mit tolerablen, aber über Jahre noch persistierenden Spättoxizitäten verbunden. Zudem müssen die ermutigenden Ergebnisse mit HDCT erst in prospektiven, randomisierten Studien im Vergleich mit einer konventionell-dosierten Behandlung bestätigt werden, bevor der Einsatz einer HDCT als wirksames Konzept der Behandlung rezidivierter und/oder refraktärer Hodentumoren allgemein anerkannt werden kann.

Weitere Verbesserungen der HDCT erscheinen denkbar. Neuere und möglicherweise wirksamere Zytostatika könnten die Effektvität der Behandlung verbessern, bei einer gleichzeitig geringeren Rate an schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen. Weiterhin könnte durch die Anwendung repetitiver HDCT Zyklen die Therapieintensität der Behandlung weiter erhöht werden, mit der Hoffnung, die Ansprechraten und das Überleben dieser Patienten auch weiterhin verbessern zu können. Beide Strategien werden in derzeit aktiven Studienprotokollen untersucht.

6. Literatur

(1) Albers P, Dieckmann KP (1998): Hodentumoren: Diagnostik und Therapie des Primärtumors. Onkologe 4:487-493

(2) Barnett MJ, Coppin CML, Murray N, Nevill TJ, Reece DE, Klingemann HG, Shepherd JD, Nantel SH, Sutherland HJ, Phillips GL (1993): High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis nonseminomatous germ cell tumors. Br J Cancer 68:594-598

(3) Bartlett NL, Freiha FS, Torti FM (1991): Serum markers in germ-cell neoplasms. Hematol Oncol Clin North Am 5:1173-1187

(4) Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Siegert W (1994): Treatment intensification in disseminated germ-cell tumors. World J Uro 12:207-213

(5) Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, Serke S, Huhn D, Siegert W (1995): Haematopoetic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. J Clin Oncol 13:1328-1335

(6) Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz JP, Pico JL, Diehl A, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Nichols CR, Einhorn LH, Siegert W (1996): High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: A multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Oncol 14:2638-2645

(7) Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W (1997): Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. Bone Marrow Transplantation 20:813-819

(8) Beyer J, Kingreen D, Krause M, Schleicher J, Schwaner I, Schwella N, Huhn D, Siegert W (1997): Long term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. Cancer 79:161-168

(9) Beyer J, Schmoll HJ (1998): Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. Sem Oncol 25:174-185

(10) Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Siegert W (1998): Salvagetherapie rezidivierter und refraktärer Hodentumoren. Onkologe 4:541-546

(11) Bokemeyer C, Schmoll HJ (1993): Treatment of advanced germ cell tumors by dose intensified chemotherapy with hematopoetic groth factor or peripheral blood stem cells (PBSC). Eur Urol 23:223-230

(12) Bokemeyer C, Schmoll HJ, Harstrick A, Illiger HJ, Metzner B, Räth U, Hohnloser J, Clemm C, Berdel W, Siegert W, Rüther U, Ostermann H, Kneba M, Hartlapp JH, Schröder M, Poliwoda H (1993): A phase I/II study of a stepwise dose-escalated regimen of cisplatin, etoposide and ifosfamide plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with advanced germ cell tumors. Eur J Cancer 29 [A]:2225-2231

(13) Bokemeyer C, Schmoll HJ (1995): Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. J Clin Oncol 13:283-292

(14) Bokemeyer C, Gerl A, Harstrick A, Schmoll HJ (1998): Therapie des fortgeschrittenen nichtseminomatösen Keimzelltumors. Onkologe 4:532-540

(15) Bosl GJ (1993): Prognostic factors for metastatic testicular germ cell cancer: The Memorial-Sloane-Kettering cancer model. Eur Urol 23:182-187

(16) Bosl G, Motzer RJ (1997): Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 337:242-253

(17) Broun ER, Nichols CR, Tricot G, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH (1991): High-dose carboplatin/VP-16 plus ifosfamide with autologous bone marrow support in the treatment of refractory germ cell tumors. Bone Marrow Transplant 7:53-56

(18) Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, et al (1992): Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. Ann Intern Med, 117:124-128

(19) Broun ER, Nichols CR, Turns M, et al (1994): Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. Cancer 73:1716-1720

(20) Broun ER, Nichols CR, Gize G, et al (1997): Tandem high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. Cancer, 79:1605-1610.

(21) Brugger W, Birken R, Bertz H, Hecht T, Pressler K, Frisch J, Schulz G, Mertelsmann R, Kanz L (1993): Peripheral blood progenitor cells mobilized by chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor accelerate both neutrophil and platelet recovery after high-dose VP16, ifosfamide and cisplatin. Br J Haematol 84:402-407

(22) Cerny T, Castiglione M, Bruner K, Küpfer A, Martinelli G, Lind M (1990): Ifosfamide by continuous infusion to prevent encephalopathy. Lancet 335:175-178

(23) Chevreau C, Droz JP, Pico JL, Biron P, Kerbat P, Cure H, Heron JF, Chevallier B, Fargeot P, Kramar A, Bouzy J (1993): Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor risk non-seminomatous germ cell tumors. Eur Urol 23:213-218

(24) Claßen J, Souchon R, Bamberg M (1998): Therapie der frühen Stadien des Seminoms. Onkologe 4:501-510

(25) Clemm C, Bokemeyer C (1998): Therapie des fortgeschrittenen Seminoms. Onkologe 4:524-531

(26) Cockrofft DW, Gault MH (1976): Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31-41

(27) Craig JIO, Turner ML, Parker AC (1992): Peripheral blood stem cell transplantation. Blood Rev 6:59-67

(28) Derigs HG, Huber C, Schmoll HJ (1994): Stadienorientierte Therapie bei nichtseminomatösen Hodentumoren. Dtsch Med Wschr 119:156-164

(29) Dieckmann KP, Kreuser ED (1991): Aktueller Stand der Chemotherapie von Keimzelltumoren. Urologe [A] 30:45-55

(30) Droz JP, Kramar A, Pico JL (1993): Prediction of long-term response after high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the salvage treatment of non-seminomatous germ cell tumors. Eur J Cancer 29A: 818-821

(31) Einhorn LH (1990): Treatment of testicular cancer: A new improved model. J Clin Oncol 11:1777-1781

(32) Elias AD, Ayash LJ, Wheeler C, Schwartz G, Tepler I, Gronin R, McCauley M, Mazanet R, Schnipper L, Frei III E, Antman KH (1995): Phase I study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous hematopoetic stem cell support. Bone Marrow Transplant 15:373-379

(33) Fields K, Elfenbein GJ, Lazarus H, Cooper BW, Perkins JB, Creger RJ, Ballester OF, Hiemenz JH, Janssen WE, Zorsky PE (1995): Maximum-tolerated doses of ifosfamide, carboplatin, and etoposide given over 6 days followed by autologous stem-cell rescue: toxicity profile. J Clin Oncol 13:323-332

(34) Fox EP, Loeher PJ (1991): Chemotherapy for advanced testicular cancer. Hematol Oncol Clin North Am 5:1173-1187

(35) Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al (1995): Prognosis after salvage treatment for unselected male patients with germ cell tumors. Br J Cancer, 72:1026-1032

(36) Gorin NC (1986): Collection, manipulation and freezing of haematopoetic stem cells. Clin Haematol 15:19-48

(37) Harstrick A, Schmoll HJ, Wilke H, Köhne-Wömpner CH, Stahl M, Schöber C, Casper J, Buderek L, Schmoll E, Bokemeyer C, Bergmann L, Lammers U, Freund M, Poliwoda H (1991): Cisplatin, etoposide and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsed germ cell carcinoma. J Clin Oncol 9:1549-1555

(38) Horwich A, Cullen MH, Stenning SP (1998): Primary chemotherapy after orchidektomy for stage I and II nonseminoma. Sem Oncol 25:154-159

(39) International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997): International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15:549-603

(40) Josefsen D, Ous S, Hoie J, et al (1993): Salvage treatment in male patients with germ cell tumors: Br J Cancer, 67:568-572

(41) Kaplan EL, Meier P (1958): Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc, 53:457-481

(42) Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948): The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. Cancer 1:634-656

(43) Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL, Pearlman ES, Macdonald JS (1995): Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: A prospective, randomized trial. J Clin Oncol 13:1323-1327

(44) Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, Harstrick A, Hartmann JT, Biron P, Fléchon A, Schöffski P, Kuczyk M, Schmoll HJ, Kanz L, Bokemeyer C (1998): Secondary leukemia following high cumulativ doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol 16:3386-3391

(45) Krege S, Weißbach L, Höltl W (1998): Therapie der frühen Stadien des nichtseminomatösen Hodentumors. Onkologe 4:511-517

(46) Lampe H, Dearnaley D, Price A, et al (1995): High-dose carboplatin and etoposide for salvage chemotherapy of germ cell tumors. Eur J Cancer, 31[A]:717-723.

(47) Leeuwen FE van, Stiggelbout AM, van den Belt AW, et al (1993): Second cancer risk following testicular: A follow-up study of 1,909 patients. J Clin Oncol 11:415-424

(48) Lewis CR, Fossa SD, Mead G, Ten Bokkel Huinik W, Harding MJ, Mill L, Paul J, Jones WG, Rodenburg CJ, Cantwell B, Keizer HJ, van Oosterom A, Soukop M, Splinter T, Kaye SB (1991): BOP/VIP - A new platinum-intensive regimen for poor rognosis germ cell tumors. Ann Oncol 2: 203-211

(49) Linkesch W, Krainer M, Wagner A (1992): Phase I/II trial of ultrahigh dose carboplatin, etoposide, cyclophosphamide with ABMT in refractory or relapsed nonseminomatous germ cell tumors (GCT). Proc Am Soc Clin Oncol 11:600 (Abstract)

(50) Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH (1988): Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: Ifosfamide and cisplatin plus either Vinblastine or etoposide. Ann Intern Med 109:540-546

(51) Loehrer PJ, Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH (1998): Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 16:2500-2504

(52) Lotz JP, Andre T, Donsimoni R, Firmin C, Bouleuc C, Bonnak H, Merad Z, Esteo A, Gerota J, Israel V (1995): High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. Cancer 75:874-885

(53) Mantel N (1966): Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in ist consideration. Cancer Treat Rep, 50:163-170

(54) Margolin K, Doroshow JH, Ahn C, et al (1996): Treatment of germ cell cancer with two cycles of ihgh-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. J Clin Oncol 10:2631-2637

(55) McGaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin D, et al (1997): Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. J Clin Oncol, 15:2559-2563

(56) Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH (1997): Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol 15:1427-1431

(57) Motzer RJ, Gulati SC, Crown JP, et al (1991): High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for patients with refractory germ cell tumors. Cancer 69:550-556

(58) Motzer RJ, Bajorin DF, Bosl GJ (1992): Poor prognosis germ cell tumors: Current progress and future directions. Sem Oncol 19:206-214

(59) Motzer RJ, Bosl G (1992): High-dose chemotherapy for germ cell tumors: recent advances and future directions. J Natl Cancer Inst 84:1703-1709

(60) Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al (1996): 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 14:1098-1105

(61) Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al (1997): 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 15:2546-2552

(63) Nichols CR, Tricot G, Williams SD, van Besien K, Loehrer PJ, Roth BJ, Akard L, Hoffman R, Goulet R, Wolff SN, Giannone L, Greer J, Einhorn LH, Jansen J (1989): Dose intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group protocol. J Clin Oncol 10:558-563

(64) Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, Greco FA, Crawford ED, Weetlaufer J, Miller ME, Bartolucci A, Schacter L, Einhorn LH (1991): Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. J Clin Oncol 9:1163-1172

(65) Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al (1992): High-dose carboplatin and etoposide wtih autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. J Clin Oncol, 10:558-563.

(66) Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH (1994): Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. Sem Oncol 21(Suppl.12): 102-108

(67) Nichols CR, Saxmann S (1998): Primary salvage treatment of recurrent germ cell tumors: Experience at Indiana University. Semin Oncol 25:210-214

(68) Osanto S, Bukman A, Hoek F van, et al (1992): Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. J Clin Oncol, 10:574-579

(69) Rosti G, Albertazzi L, Salvioni R, et al (1992): High-dose chemotherapy supported with autologous bone marrow transplantation (ABMT) in germ cell tumors: A phase two study. Ann Oncol 3:809-812

(70) Sachs L (1992): Angewandte Statistik. Heidelberg, Springer Verlag

(71) Schmoll HJ (1997): Maligne Keimzelltumoren des Mannes, in Schmoll HJ, Höffgen K, Possinger K (eds): Kompendium Internistische Onkologie, Teil 2, Berlin, Springer Verlag, 1997:1225-1279

(72) Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, Weisbach V, Heuft HG, Oettle H, Zingsem J, Eckstein R, Schmoll HJ, Huhn D (1992): High-dose carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem cell transplantation in poor risk germ cell tumors. Bone Marrow Transplantation 10 (Suppl 2):26-28

(73) Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, Baurmann H, Oettle H, Zingsem J, Zimmermann R, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Huhn D (1994): High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: A phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. J Clin Oncol 12:1223-1231

(74) Siegert W, Beyer J (1998): Germ cell tumors: Dose-intensive therapy. Sem Oncol 25:215-223

(75) Souchon R, Schmidberger R (1998): Diagnostische Maßnahmen zur Definition des klinischen Stadiums. Onkologe 4:494-500

(76) Wandl UB, Günzl K, Kath R, Scheulen ME, Hayungs J, Höffken K, Seeber S, Niederle N (1992): Treatment of high-risk, nonseminomatous testicular cancer with cisplatin, ifosfamide and bleomycin: Long term results. Ann Oncol 3:123-126

(77) Weißbach L, Harstrick A, Bussar-Maatz U: Hodentumoren, in Seeber S, Schütte J (eds): Therapiekonzepte Onkologie, Berlin, Springer Verlag, 1995:844-869

(78) Weißbach L, Bamberg M, Schmoll HJ (1997): Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur "Diagnostik und Therapie von Hodentumoren". Urologe [A] 36:362-368

(79) Wittekind Ch, Loy V (1998): Pathologie und pathomorphologische Diagnostik von Hodentumoren. Onkologe 4:476-486

(80) World Health Organization (1979): WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO, Offset Publication No.48

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind in folgender Veröffentlichung enthalten:

(81) Rick O, Beyer J, Kingreen D, Schwella N, Krusch A, Schleicher J, Kirsch A, Huhn D, Siegert W (1998): High-dose chemotherapy in germ cell tumors: A large single center experience. Eur J Cancer 34:1883-1888

7. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Siegert gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Jörg Beyer danke ich für die konstruktive Anleitung und aufmunternde Beratung bei der Optimierung des Textes.

Meinen Eltern Uda und Adolf danke ich für die unerschöpfliche Unterstützung während meines gesamten Studiums dessen Abschluss diese Arbeit darstellt.

8. Lebenslauf

07.10.68	als 2.Kind der Eheleute Uda und Adolf Krusch in Norden/Kreis Aurich geboren
1975 - 1979	Grundschule Norden
1979 - 1981	Orientierungsstufe Norden
1981 - 1989	Ulrichsgymnasium in Norden
1989 - 1990	Zivildienst beim Rettungsdienst des Landkreises Aurich
1991 - 1998	Studium der Humanmedizin an der Universität in Bonn, an der Freien Universität in Berlin und and der University of Manchester in Großbritannien
13.11.98	3.Staatsexamen in Berlin und Teilapprobation als Arzt
1996 - 1999	Studium der Psychologie an der Freien Universität in Berlin
23.04.1999	Vordiplom Psychologie
seit 01.10.1999	Arzt im Praktikum an der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Charité, Campus Virchow Klinikum der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin

SelbstständigkeitsERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, daß die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind

Berlin, den 10.07.2000 Andreas Krusch