Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie

Campus Virchow-Klinikum

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Huhn

Medizinische Fakultät Charité der

Humboldt-Universität zu Berlin

Hochdosischemotherapie bei Patienten mit rezidivierten und refraktären Keimzelltumoren

Etablierung und Optimierung eines neuen Therapieverfahrens

Der Medizinischen Fakultät

Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

als Habilitationsschrift

zur Erlangung der venia legendi

vorgelegt

von

Dr. med. Jörg Beyer

Berlin 1999

		Seite
1.	**Einleitung**	
1.1.	Epidemiologie von Keimzelltumoren	1
1.2.	Diagnose, histologische Einteilung und Beurteilung des Therapieverlaufes	1
1.3.	Einteilung der Tumorstadien	2
1.4.	Ergebnisse der Primärtherapie	3
1.5.	Salvagechemotherapie	4
1.5.1	Definition Salvagechemotherapie und Indikationsstellung	4
1.5.2	Ergebnisse konventionell-dosierter Salvagechemotherapie	5
1.5.3.	Prognosefaktoren für die konventionell-dosierte Salvagechemotherapie	6
1.6.	Begründung des Einsatzes einer Hochdosischemotherapie als Salvagebehandlung von Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren	7
1.7.	Externe Studien zum Einsatz der Hochdosischemotherapie in der Salvagebehandlung bei Patienten mit Keimzelltumoren	7
1.8.	Eigene Studien	9
2.	**Patienten und Methoden**	
2.1.	Studienkonzept	10
2.2.	Patientenkollektiv	11
2.2.1.	Einschlusskriterien	11
2.2.2.	Ausschlusskriterien	11
2.2.3.	Ausbreitungsdiagnostik und Untersuchungen im Verlauf	12
2.3	Konventionell-dosierte Studientherapie	13
2.4.	Hochdosierte Studientherapie	14
2.4.1.	HDCT und deren Dosiseskalation	14
2.4.2.	Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen und ASCR	15
2.4.3.	Supportive Therapie	15
2.4.4.	Behandlung nach HDCT	16
2.5.	Beurteilung des Therapieerfolges	17
2.6.	Definitionen der Tumorsensitivität und Beurteilung der Nebenwirkungen	17
2.7.	Dokumentation und statistische Verfahren	17
3.	**Darstellung der Studien und der Studienergebnisse**	
3.	Darstellung der Studien und der Studienergebnisse	19
3.1.	Phase I/II Studie zur Dosisfindung einer einmaligen HDCT mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid	19
3.1.1.	Rationale	19
3.1.2.	Patientenkollektiv	19
3.1.3.	Ergebnisse	21

Seite

3.1.3.1. Dosiseskalation und Bestimmung der maximal tolerablen Dosierungen im Rahmen der HDCT 21
3.1.3.2. Therapieansprechen auf HDCT in der ersten Phase I/II Studie 24
3.2. Langzeitbeobachtungen bei Patienten der initialen Phase I/II Studie 25
3.2.1. Rationale und Patientenkollektiv 25
3.2.2. Langzeitergebnisse 25
3.2.3. Spättoxizitäten 26
3.3. Prospektiver randomisierter Vergleich von KMSC versus PBPC 28
3.3.1. Rationale 28
3.3.2. Patientenkollektiv 28
3.3.3. Ergebnisse 28
3.4. Untersuchung zum Einfluss der Nephrotoxizität auf die hämatologische Regeneration nach ASCR 32
3.4.1. Rationale der Analyse 32
3.4.2. Patientenkollektiv und Methoden 32
3.4.3. Ergebnisse 32
3.5. Untersuchung zum Einfluss von klinischen Prognosefaktoren für das Therapieergebnis nach HDCT 36
3.5.1. Rationale der Analyse 36
3.5.2. Patientenkollektiv und Methoden 36
3.5.3. Ergebnisse 36
3.5.3.1. Untersuchung der Variablen und Etablierung eines Prognosescores für das Therapieansprechen nach HDCT 36
3.5.3.2. Prospektive Validierung des Prognosescores für das Therapieergebnis nach HDCT 40
3.6. "Matched-pair" Analyse der HDCT im Vergleich zu einer alleinigen konventionell-dosierten Salvagechemotherapie 41
3.6.1. Rationale 41
3.6.2. Patientenkollektiv und Methoden 41
3.6.3. Ergebnis der "matched-pair" Analyse 42

4. Zusammenfassung der Studienergebnisse und Schlussfolgerungen

4.1. Rückblick auf die klinische Etablierung des Konzeptes HDCT 47
4.2. Optimierung der HDCT im Rahmen der Phase I/II Studie 48
4.2.1. Addition von Ifosfamid, Dosiseskalation und Toxizitäten 48
4.2.2. Konsolidierung der Therapieergebnisse nach HDCT und Nachbeobachtung 49
4.3. Verbesserung der supportiven Therapie 50
4.4. Identifikation von Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach HDCT 51
4.5. "Matched-pair" Analyse zur Untersuchung des Stellenwertes der HDCT im Vergleich zur CDCT im ersten Salvagetherapieversuch 52

Seite

5.	**Abschliessende Zusammenfassung**	54
6.	**Literatur**	55
7.	**Danksagungen**	62
8.	**Lebenslauf**	63

Häufig verwendete Abkürzungen

AFP	Alpha-Fetoprotein
ASCR	Autologe Stammzell Reinfusion
CD34	Protein auf der Oberfläche von hämatopoetischen Progenitorzellen
CDCT	konventionell-dosierte Chemotherapie
CFU-GM	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Bildende-Einheiten
CI	Konfidenzintervall
Cis	Cisplatin
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
DLco	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
EFS	ereignisfreies Überleben
EK	Erythrozytenkonzentrat
Eto	Etoposid
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-Stimulierender-Faktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender-Faktor
HCG	Humanes Chorion Gonadotropin
HDCT	Hochdosischemotherapie
IGCCCG	"International germ cell cancer collaborative group"
i.v.	intravenös
KME	Knochenmarkentnahme
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
sCR	chirurgisch komplette Remission (nach Resektion undifferenzierten, vitalen Tumors)
Sign.	statistische Signifikanz
SD	stabiler Tumorstatus ("stable disease")
TK	Thrombozytenkonzentrat vom Einzelspender
VeIP	konventionell dosierte Chemotherapie mit Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin
Vbl	Vinblastin
VIP	gleiches Schema wie PEI mit etwas geringerer Etoposiddosis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie von Keimzelltumoren

Hodentumoren treten vor allem bei Männern im Alter von 15-45 Jahren auf. Seminome haben dabei gebenüber Nichtseminomen einen zu höheren Altersgruppen hin leicht verschobenen Häufigkeitsgipfel und können auch bei älteren Männern auftreten [15,38]. Hodentumoren sind bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland selten und gehören nicht einmal zu den 20 häufigsten bösartigen Tumoren. In der Altersgruppe der 15-45 jährigen Männer sind Hodentumoren dagegen häufig. Mit einer Inzidenz von ca. 8 pro 100000 erkranken etwa 3 000 Männer pro Jahr in Deutschland. Die meisten der Betroffenen werden durch eine korrekt durchgeführte Therapie geheilt [15,23]. Jährlich sterben deshalb in Deutschland nur etwa 180-200 Männer an Hodentumoren, was einer Letalität von etwa 6% entspricht. Das junge Alter der betroffenen Männer und die hohen Heilungsraten, die erzielt werden können, machen die Therapie von Hodentumoren - trotz deren Seltenheit - zu einer vordringlichen onkologischen Aufgabe [24,37].

1.2. Diagnose, histologische Einteilung und Beurteilung des Therapieverlaufes

Die häufigsten Symptome der Betroffenen sind Knoten im Hoden, Grössenzunahme dieser Knoten oder des gesamten Hodens, Ziehen oder Schweregefühl in der Leiste sowie Schmerzen im Hoden oder in der Leiste. Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Hämoptoen oder Luftnot sind Symptome einer fortgeschrittenen Metastasierung [15,23]. Bei Verdacht finden zumindest eine Palpation und eine Sonographie beider Hoden sowie eine Bestimmung der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP) und Humanes Chorion Gonadotropin (HCG) sowie der Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut statt [1]. Jedoch treten nur ca. 90-95% der Hodentumoren tatsächlich auch im Hoden auf; ca. 5-10% der Hodentumoren entwickeln sich primär extragonadal aus im Körper versprengtem Keimzellgewebe. Deshalb ist der Begriff Keimzelltumor des Mannes, je nach Lokalisation gonadal oder extragonadal, zutreffender und wird deshalb in den folgenden Ausführungen verwandt.

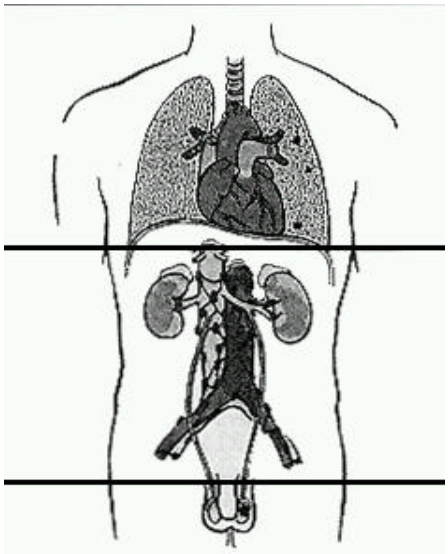
Bestätigt sich der Verdacht eines gonadalen Keimzelltumors, wird der betreffende Hoden über eine inguinale Orchidektomie entfernt und histologisch aufgearbeitet. Die einzige Ausnahme ist eine weit fortgeschrittene Metastasierung, bei der eine Chemotherapie sofort begonnen werden muss und die Orchidektomie zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt wird. Etwa 3-5% der gonadalen Keimzelltumoren treten synchron oder metachron beidseits auf [15,23].

Histologisch werden Keimzelltumoren zunächst in reine Seminome, Nichtseminome und reife Teratome unterschieden. Die weitere histologische Unterscheidung der Nichtseminome ist klinisch wenig bedeutsam. Mischtumoren werden wie Seminome behandelt. Das Verhältnis von Seminomen zu Nichtseminomen bzw. Mischtumoren ist etwa 1:1. Teratome sprechen durch ihr langsames Wachstum nicht auf Chemotherapie oder Bestrahlung an und müssen immer operativ entfernt werden. Der Nachweis der Invasion von Blut- oder Lymphgefässen im Hodenresektat ist ein wichtiger Risikofaktor für das Vorliegen einer möglicherweise klinisch okkulten Metastasierung und muss obligat untersucht werden [1].

Nach inguinaler Orchidektomie sowie bei Verdacht auf einen extragondalen Keimzelltumor wird ein Computertomogramm (CT) des Thorax und des gesamten Abdomens mit oraler und intravenöser (i.v.) Kontrastmittelgabe angefertigt. Ein CT des Kopfes, eine Skelettszintigraphie sowie gegebenenfalls weitere Untersuchungen erfolgen bei pulmonaler Metastasierung bzw. entsprechender klinischer Symptomatik [1]. Diese Untersuchungen legen das Tumorstadium fest. Die Tumormarker AFP und HCG werden vor jedem therapeutischen Eingriff (Operation, Strahlentherapie oder jedem Chemotherapiezyklus) erneut bestimmt. Spätestens bei Therapiende werden die initiale Ausbereitungsdiagnostik, mindestens aber das CT des Thorax und des gesamten Abdomens, sowie eine Bestimmung der Tumormarker AFP und HCG wiederholt [1,15,23].

1.3. Einteilung der Tumorstadien

Eine differenzierte Einteilung der Tumorstadien ist für die Therapie von Keimzelltumoren absolut relevant und korreliert eng mit der Prognose der Erkrankung.



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

Abbildung 1: Einteilung des Tumorstadiums nach der "Lugano Klassifikation" (nach Referenz 24).

Nach der "Lugano Klassifikation" ist die Erkrankung im Stadium I auf den Hoden beschränkt. Im Stadium II liegen Metastasen in den abdominellen Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells vor, je nach Grösse wird unterteilt in Stadium IIA mit Grösse der Lymphknoten bis 2 cm, Stadium IIB mit Grösse der Lymphknoten bis 5 cm, Stadium IIC mit Grösse der Lymphknoten bis 10 cm und Stadium IID mit Grösse der Lymphknoten grösser 10 cm. Das Stadium III wird unterteilt in das Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen auch oberhalb des Zwerchfells, in das Stadium IIIB bei Vorliegen pulmonaler Metastasen und in das Stadium IIIC bei Vorliegen extrapulmonaler Organmetastasen. Vor allem in den

niedrigen Tumorstadien bis einschliesslich Stadium IIB wird zusätzlich unterschieden, ob das Stadium lediglich klinisch oder zusätzlich pathologisch gesichert wurde [1,15,23].
Alle Patienten im Stadium > IIB nach der "Lugano Klassifikation" benötigen eine Chemotherapie. Für alle diese Patienten gilt zudem eine zusätzliche Risikoklassifikation nach "IGCCCG" (siehe Tabelle 1), die eine Anpassung der Intensität einer Chemotherapie in den metastasierten Tumorstadien > IIB erlaubt [41].

Tabelle 1: Klassifikation nach "IGCCCG" in den metastastasierten Tumorstadien > IIB nach der "Lugano Klassifikation" [41].

Gute Prognose	(ca. 56% der Patienten > Stadium IIB)	≈ 90% Überlebenschance
• *Nichtseminome*	- gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor - *und* "niedrige" Markerkonstellation - *und* keine extrapulmonalen Organmetastasen	*AFP < 1000 ng/ml* *HCG < 5000 U/l* *LDH < 1,5 fach normal*
• *Seminome*	- jede Primärlokalisation - *und* keine extrapulmonalen Organmetastasen	
Intermediäre Prognose	**(ca. 28% der Patienten > Stadium IIB)**	**≈ 78% Überlebenschance**
• *Nichtseminome*	- gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor - *und* "intermediäre" Markerkonstellation - *und* keine extrapulmonalen Organmetastasen	*AFP 1000 - 10 000 ng/ml* *HCG 5000 - 50 000 U/l* *LDH 1,5-10 fach normal*
• *Seminome*	- jede Primärlokalisation - *und* extrapulmonalen Organmetastasen	
Schlechte Prognose	**(ca. 16% der Patienten > Stadium IIB)**	**≈ 45% Überlebenschance**
• *Nichtseminome*	- mediastinaler Primärtumor - *oder* "hohe" Markerkonstellation - *oder* extrapulmonale Organmetastasen	*AFP > 10 000 ng/ml* *HCG > 50 000 U/l* *LDH > 10 fach normal*

1.4. Ergebnissse der Primärtherapie

Bei gonadalen Keimzelltumoren erfolgt zunächst die Orchidektomie. Jede weitere Therapie richtet sich erstens nach dem histologischen Subtyp (Seminom versus Nichtseminom), zweitens dem jeweiligen Tumorstadium und drittens in den Tumorstadien > IIB nach der "Lugano Klassifikation" nach der jeweils zutreffenden Prognosekategorie der "IGCCCG" Klassifikation [1,15,23,41].
Die Standardtherapie von Seminomen im Stadium I und II A/B nach der "Lugano Klassifikation" ist die adjuvante Radiatio, die je nach Stadium paraaortal oder zusätzlich ipsilateral iliakal mit einer Dosis zwischen 26 und 36 Gray erfolgt. Die Tolerabilität der Behandlung ist gut, Rezidive sind selten, treten aber vor allem im Stadium IIB bei bis zu 20% der Patienten auf. Da Rezidive allerdings durch eine dann einsetzende Chemotherapie kurativ behandelt werden können, liegt die Heilungsrate bei Patienten mit Seminomen bis einschliesslich Stadium IIB nach der "Lugano Klassifikation" bei nahezu 100%.
Alle Seminome in Tumorstadien höher als Stadium IIB nach der "Lugano Klassifikation" benötigen eine primäre Chemotherapie. In der Regel werden drei Zyklen einer

Kombinationschemotherapie mit den Medikamenten Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) eingesetzt [80]. Lediglich Patienten mit intermediärer Prognose nach der "IGCCCG Klassifikation" erhalten vier Zyklen PEB. Die Überlebenschancen für Patienten mit Seminomen sind in Tabelle 1 angegeben.
Eine Standardtherapie von Nichtseminomen in den Tumorstadien bis einschliesslich Stadium IIB nach der "Lugano Klassifikation" kann nicht definiert werden. Mehrere gleichwertige Therapieoptionen stehen zur Verfügung. Neben einer primären ejakulationsprotektiven retroperitonealen Lymphadenektomie mit oder ohne einer adjuvanten Chemotherapie kann auch eine primäre Chemotherapie mit PEB erfolgen. Eine Operation ist dann nur im Sinne einer Residualtumorrektion bei radiologisch nachweisbaren Resttumoren nach Chemotherapie notwendig. Mit jeder dieser Therapiestrategien sollten allerdings auch bei Nichtseminomen bis einschliesslich Stadium IIB nach der "Lugano Klassifikation" etwa 95% aller Patienten dauerhaft von ihrer Tumorerkrankung geheilt werden.
Patienten mit Nichtseminomen in den Tumorstadien > Stadium IIB nach der "Lugano Klassifikation" erhalten eine primäre Chemotherapie. Dabei werden bei den Patienten mit "guter Prognose" drei Zyklen PEB, bei Patienten mit "intermediärer Prognose" und "schlechter Prognose" vier Zyklen PEB eingesetzt. Allerdings zeigen die in Tabelle 1 angegebenen Überlebenswahrscheinlichkeiten, dass die bisher eingesetzte konventionell-dosierte Therapie bei diesen letztgenannten Patienten noch unzureichend ist. Aus den Resultaten der Primärtherapie ergeben sich daher eindeutig zwei Strategien der Therapieoptimierung. Erstens der Ansatz, die Therapieintensität in den niedrigen Tumorstadien bei Patienten mit hoher Heilungsaussicht zu reduzieren. Zweitens der Versuch, die Therapieergebnisse bei Patienten mit geringer Heilungsaussicht in den fortgeschrittenen Tumorstadien zu verbessern, falls notwendig auch mit höherer Therapieintensität und Akzeptanz der damit verbundenen stärker ausgeprägten therapieassoziierten Nebenwirkungen [3,66].

1.5. Salvagechemotherapie

1.5.1. Definition Salvagechemotherapie und Indikationsstellung

Aus den Ergebnissen der Primärtherapie ergibt sich, dass etwa 5-10% aller Patienten und etwa 40-50% aller Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung bei Diagnosestellung mit der oben dargestellten Primärtherapie nicht dauerhaft geheilt werden können [9,65,72]. Dies umfasst Patienten mit primärem Therapieversagen ebenso wie Patienten mit Rezidiv nach zunächst erfolgreicher Primärtherapie. Die bei Versagen der Primärtherapie einsetzende Behandlung wird im angloamerikanischen Sprachgebrauch als Salvagetherapie bezeichnet. Dieser Begriff ist dem deutschen Ausdruck Rezidivtherapie insoweit vorzuziehen, als dieser auch für die Behandlung von Patienten mit primärem Therapieversagen zutrifft, die streng genommen kein Rezidiv erleiden. Da auch Möglichkeiten der chirurgischen Salvagetherapie bestehen, wird zwischen einer Salvagechirurgie und einer Salvagechemotherapie unterschieden. Weiterhin ist die Angabe der Zahl bereits fehlgeschlagener Salvagetherapieversuche sinnvoll.

1.5.2. Ergebnisse konventionell-dosierter Salvagechemotherapie

Prinzipiell existieren drei Patientengruppen, die eine Salvagechemotherapie benötigen [9]. Erstens Patienten, die auf die Primärtherapie nicht ansprechen und trotz adäquat durchgeführter Primärtherapie progredient sind. Zweitens Patienten, die auf eine Primärtherapie ansprechen, aber nicht tumorfrei werden. Drittens Patienten, die nach Primärtherapie tumorfrei werden, aber nach einem Zeitintervall rezidivieren. Wie unten ausgeführt wird, unterscheiden sich diese Patientengruppen hinsichtlich des Ansprechens auf Salvagechemotherapie und hinsichtlich ihrer Prognose erheblich.
Die Ergebnisse konventionell-dosierter Salvagechemotherapie sind in Tabelle 2 dargestellt.

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

Erstautor (Jahr der Publikation)	Substanzen	Anzahl Pat.	CR/NED Anzahl Pat.	%	Anzahl Pat mit Rez.	EFS
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; Versch. = Verschiedene.

Je nach Autor und untersuchter Patientengruppe können etwa zwischen 10% und 25% aller Patienten mit Versagen der Primärtherapie durch eine konventionell-dosierte Salvagechemotherapie geheilt werden [9,10,39,65,72]. Die Interpretation dieser Ergebnisse wird allerdings deutlich erschwert durch die Tatsache, dass in den in Tabelle 2 dargestellten Studien die Primärbehandlung der untersuchten Patientenkollektive sehr heterogen war und nicht nur Patienten im ersten Salvagechemotherapieversuch in diesen Studien eingeschlossen waren [10,50].
Die aktuell üblichen Medikamentenkombinationen konventionell-dosierter Salvagechemotherapie sind als Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Medikamentenkombinationen konventionell-dosierter Salvagechemotherapie.

Indikation (Referenz)	Medikamente		Dosierung	Zyklus-dauer	Anzahl der Zyklen
Salvage-therapie (35,52,53,55)	Cisplatin Etoposid Ifosfamid	**PEI**	20 mg/m² Tag 1-5 75-100 mg/m² Tag 1-5 1.2 g/m² Tag 1-5	21 Tage	4 Zyklen
			oder		
	Cisplatin Vinblastin Ifosfamid	**VelP**	20 mg/m² Tag 1-5 0.11 mg/kg Tag 1+2 1.2 g/m² Tag 1-5	21 Tage	4 Zyklen

1.5.3. Prognosefaktoren für die konventionell-dosierte Salvagechemotherapie

Die grosse Schwankungsbreite der Therapieergebnisse publizierter Studien zur Salvagechemotherapie erklärt sich aus der unterschiedlichen Verteilung von Prognosefaktoren in den Studienkollektiven, die den Therapieerfolg einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie mehr oder weniger wahrscheinlich werden lassen [10,27]. Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Primärtherapie, die keine komplette Remission erreichen, Patienten mit kurzem rezidivfreien Intervall und diejenigen mit grosser Tumormasse im Rezidiv, gemessen entweder am Tumorstadium oder an der Höhe der Tumormarker HCG oder AFP, haben eine deutlich schlechtere Aussicht mit konventionell-dosierter Salvagechemotherapie geheilt zu werden, als Patienten, bei denen keiner dieser ungünstigen Prognosefaktoren vorliegt.
Patienten, die im ersten Salvagechemotherapieversuch nicht dauerhaft tumorfrei werden, haben in der Regel mit weiterer konventionell-dosierter Chemotherapie (CDCT) im zweiten oder nachfolgenden Salvagetherapieversuch keine Heilungsaussicht mehr [9,39,65,72]. Eine kleine Zahl dieser Patienten mit chemotherapierefraktären Tumoren, solitärer, gut resektabler Tumormanifestation und alleiniger Erhöhung des Tumormarkers AFP, kann durch eine radikale chirurgische Intervention, die im angloamerikanischen Sprachgebrauch "desperation surgery" genannt wird, noch langfristig tumorfrei oder sogar geheilt werden. Eine derartige Konstellation liegt jedoch klinisch nur selten vor [61].

1.6. Begründung des Einsatzes einer Hochdosischemotherapie als Salvagebehandlung von Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren

Auch wenn ein Teil der Patienten trotz Versagen der Primärtherapie noch geheilt werden kann und Keimzelltumoren somit zu den wenigen soliden Tumoren gehören, bei denen in dieser prognostisch ungünstigen Situation überhaupt noch langfristige Erfolge zu verzeichen sind, stirbt auch heute noch die Mehrzahl aller Patienten, die eine Salvagechemotherapie benötigen. Ein wesentlicher Schwerpunkt war deshalb seit Ende der 80er Jahre die Entwicklung effektiverer Strategien der Salvagechemotherapie [3,5,9,65,72].
Versuche, durch den alternierenden Einsatz von nicht-kreuzrestistenten Zytostatika, die Ergebnissse der Salvagechemotherapie zu verbessern, waren nicht erfolgreich. Diese zum Teil komplizierten Therapieschemata zeigten sich äquieffektiv, waren jedoch toxischer als die oben genannten Kombinationen aus Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI) oder Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin (VeIP). Auch wurde die Dosiseskalation von Cisplatin vor allem durch die starke Ototoxizität und Nephrotoxizität der Substanz begrenzt. Bei allen dosiseskalierten Therapieschemata zeigte sich zudem, dass ohne den supportiven Einsatz hämatopoetischer Progenitorzellen aufgrund der dosisbegrenzenden hämatologischen Nebenwirkungen und der dadurch notwendigen Spreizung der Therapieintervalle, eine wesentliche Steigerung der Dosisintensität nicht zu erreichen war [3].
Die Möglichkeit, bei Patienten pluripotente hämatopoetische Progenitorzellen aus dem Knochenmark (KMSC) oder aus dem peripheren Blut (PBSC) zu gewinnen, diese tiefgefroren zu konservieren und nach einer hochdosierten Therapie zu reinfundieren, mit dem Ziel, trotz einer eventuell myeloablativen Zytostatikadosis eine rasche und stabile hämatopoetische Rekonstitution zu bewirken, erlaubte dagegen eine zum Teil deutliche Dosiseskalation der zytostatischen Therapie. Zytostatika wie Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Thiotepa konnten dadurch auf ein Vielfaches der sonst üblichen konventionellen Dosierung gesteigert werden, da auf deren hämatologische Nebenwirkungen keine Rücksicht mehr genommen werden musste. Wie auch bei anderen Malignomen erhoffte man, durch die zum Teil massive Dosiseskalation, Resistenzen vor allem bei intensiv vorbehandelten Tumoren überwinden zu können [3,5,39,45,63,65].

1.7. Externe Studien zum Einsatz der Hochdosischemotherapie in der Salvagebehandlung bei Patienten mit Keimzelltumoren

Die ersten Untersuchungen zur Hochdosischemotherapie (HDCT) waren dennoch enttäuschend (Tabelle 4). Obwohl noch vereinzeltes Ansprechen bei Patienten gesehen wurden, deren Tumoren auf herkömmliche Therapie refraktär waren, profitierten diese Patienten in der Regel von der HDCT nicht [5]. Dennoch konnten einige wichtige Informationen gewonnen werden. Durch die autologe Stammzellreinfusion (ASCR) wurde eine HDCT in maximalen Dosierungen sowohl mit Einzelsubstanzen als auch mit Hochdosiskombinationen möglich. Durch die ASCR konnte trotz der hochdosierten Therapie in der Regel eine stabile hämatopoetische Regeneration innerhalb eines klinisch tolerablen Zeitintervalls erzielt werden. Nicht-hämatologische Toxizitäten der Niere, Leber, Haut, des Gastrointestinaltraktes sowie infektiöse Komplikationen wurden dosislimitierend.

Tabelle 4: Kumulative Ergebnisse einer Intensivierung der Salvagechemotherapie mittels HDCT.

Medikament	Dosierung (mg/m²)	Anzahl Zyklen	Anzahl Patienten	CR/NED Rate	anhaltende CR/NED	Referenz
Etoposid	2400	1	11	2/10 (20%)	0	Wolff (1984)
Etoposid Cyclophosphamid	600 - 2500 4500 - 7000	1 - 2	24#	6/21 (28%)#	1 (5%)#	Blijham (1981) Mulder (1988)
Carboplatin Etoposid	900 - 2100 1200 - 2250	1 - 2	143#	37/143 (26%)#	23/143 (16%)#	Nichols (1989) Nichols (1992) Motzer (1992) Broun (1995) Lampe (1995)
Carboplatin Etoposid Cyclophosphamid	1500 - 2000 1200 - 1500 30 -150 mg/kg	1	100#	34/100 (34%)#	17/100 (17%)#	Linkesch (1992) Motzer (1996)
Carboplatin Etoposid Ifosfamid	1350- 2000 1200 - 2400 5000 - 12000	1	109#	31/109 (28%)#	20/109 (18%)#	Broun (1991) Rosti (1992) Siegert (1994)

Erläuterungen: # zusammengefasste Ergebnisse.

Wie der Tabelle 4 entnommen werden kann, wurden in den neueren Studien zur HDCT bessere Ergebnisse erzielt, nachdem das Medikament Carboplatin in die HDCT integriert wurde. Carboplatin war dabei gegenüber Cisplatin für eine HDCT aufgrund deutlich geringerer Nephrotoxizität und Neurotoxizität überlegen [5,39,65].
So berichteten Nichols et al. 1989 mit der Kombination von hochdosiertem Carboplatin 1500 mg/m^2 und Etoposid 1200 mg/m^2 erstmals über eine Ansprechrate von 44% und Langzeitremissionen von über 12 Monaten bei 12% von 32 Patienten mit therapierefraktären Keimzelltumoren, die auf konventionell-dosierte cisplatinhaltige Chemotherapien nicht oder nur ungenügend angesprochen hatten [63]. In dieser Studie wurden somit durch ein bis zwei Zyklen dieser HDCT erstmalig Langzeitremissionen bei Patienten beobachtet, die auf konventionell-dosierte cisplatinhaltige Chemotherapie refraktär waren und bis dahin als unheilbar galten. Die Rate an schweren Nebenwirkungen und therapieassoziierter Letalität war mit 22% jedoch ungewöhnlich hoch. Die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bestätigten diese ersten Erfahrungen mit hochdosiertem Carboplatin und Etoposid. Es wurde zudem gezeigt, dass Carboplatin in noch höherer Dosierung von bis zu 2000 mg/m^2 verabreicht und als drittes Medikament Cyclophosphamid oder Ifosfamid der Hochdosiskombination von Carboplatin und Etoposid hinzugefügt werden kann, ohne dass dies mit einer höheren Letalität einhergehen muss [51,58,59,75].

1.8. Eigene Studien

Beginnend im August 1989 wurde zunächst am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin, dann am Virchow Klinikum der Humboldt Universität zu Berlin und zuletzt an der Charité, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin in sequentiellen Therapiestudien das Konzept der HDCT bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren untersucht und systematisch weiterentwickelt. Insbesondere standen dabei folgende Ziele im Vordergrund:

- Optimierung des Behandlungskonzeptes der HDCT durch die Addition von Ifosfamid zu der Kombination aus Carboplatin und Etoposid.
- Bestimmung der maximal tolerablen Dosierung der Kombination von hochdosiertem Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid.
- Beschreibung des Nebenwirkungsspektrums und der therapeutischen Effektivität der Kombination aus hochdosiertem Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid.
- Evaluierung der Langzeitergebnisse einer HDCT mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid.
- Therapieoptimierung der HDCT durch den Einsatz PBSC.
- Evaluierung des Stellenwertes einer HDCT im Behandlungskonzept von Patienten mit rezidivierten und refraktären Keimzelltumoren und die Entwicklung von Prognose-modellen.
- Beurteilung der Effektivität einer HDCT im Vergleich zu einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Therapiestudien, die seit August 1989 durchgeführt wurden, zusammenfassend dargestellt und die kontinuierliche klinische Weiterentwicklung des Behandlungskonzeptes der HDCT erläutert werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienkonzept

In alle Studien konnten Patienten aufgenommen werden, bei denen histologisch oder durch eine eindeutige Konstellation der Tumormarker AFP und HCG ein Keimzelltumor gesichert worden war und die nach einer cisplatinhaltigen Primärtherapie ein Progress oder ein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten hatten. Bei einem Teil der Patienten waren bereits ein oder mehrere Salvagetherapieversuche fehlgeschlagen. Lediglich in der ersten Therapiestudie, die von August 1989 bis September 1992 rekrutierte, konnten auch Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Primärtherapie eingeschlossen werden, bei denen also eine HDCT als Intensivierung der Primärtherapie eingesetzt wurde [75]. Diese Indikation bestand in den nachfolgenden Therapiestudien nicht mehr, die ausschliesslich Patienten für die erste oder nachfolgende Salvagechemotherapie rekrutierten.
In allen Studien wurden zunächst je nach Intensität der Vortherapie und der Verfügbarkeit von Kapazitäten zur Durchführung einer HDCT, zwei Zyklen konventionell-dosierter Salvagechemotherapie eingesetzt. Die konventionell-dosierte Salvagechemotherapie, die unmittelbar vor HDCT gegeben wurde, konnte je nach klinischer Konstellation bezüglich der Medikamtenkombination, deren Dosierungen und der Anzahl der Zyklen variiert werden. Obligat war in allen Studien ein Zyklus HDCT vorgesehen. Das Behandlungskonzept ist als Abbildung 2 dargestellt.

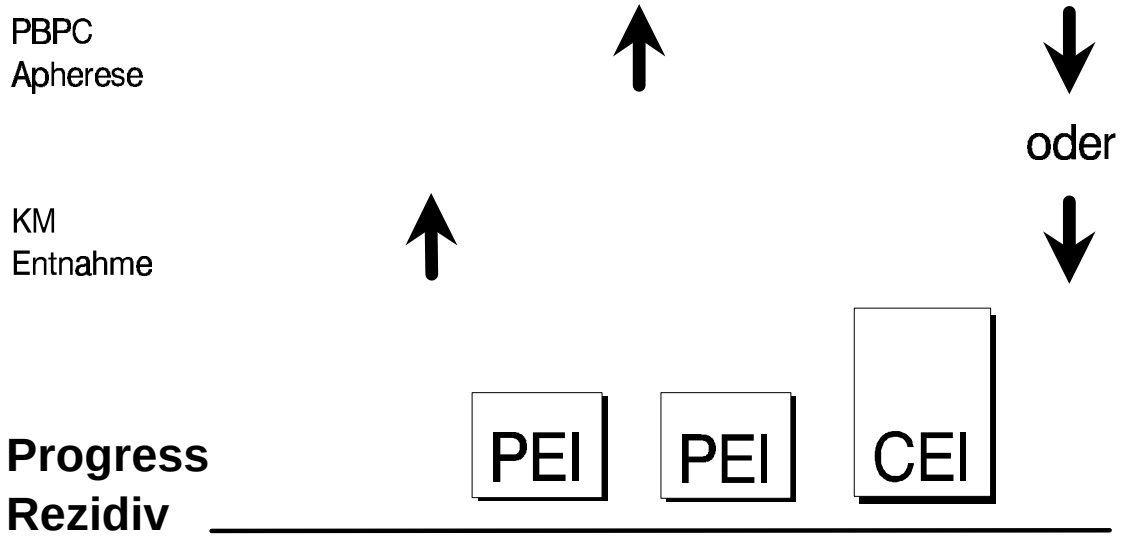


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Behandlungskonzeptes.

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

Bei Studienbeginn wurden zunächst ausführliche Untersuchungen durchgeführt, um eine klinische Einschätzung der Tumorerkrankung vornehmen zu können und die Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Diese Untersuchungen bei Studieneinschluss und im

Studienverlauf sind im Abschnitt 2.2 detailliert dargestellt. Alle Studien wurden nur nach ausführlicher vorheriger Aufklärung der Patienten, mit schriftlicher Einwilligungen der Patienten in die Studienbehandlung sowie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki über die biomedizinische Forschung am Menschen und den Richtlinien der "Good Clinical Practice" durchgeführt [40,85].

2.2. Patientenkollektiv

2.2.1. Einschlusskriterien

Es wurden ausschliesslich Patienten in die Studien aufgenommen, bei denen die unten stehenden Einschlusskriterien erfüllt waren:

(1) histologisch und/oder durch eindeutigen Nachweis eines Serumtumormarkers gesicherter Keimzelltumor,

(2) alle Patienten mit Primärdiagnose, die nach mindestens vier cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen keine komplette Remission (CR) oder partielle Remission mit negativen Tumormarkern (PRm-) erreichten,

(3) jeder Progress und jedes Rezidiv eines Keimzelltumors nach mindestens drei cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen, d.h auch Patienten nach vorangegangenen erfolglosen Salvagetherapieversuchen,

(4) radiologisch und/oder serologisch messbare Tumormanifestationen,

(5) schriftliche Einwilligung nach vorheriger Aufklärung.

Lediglich in die erste Studie, die von August 1989 bis September 1992 rekrutierte, konnten auch Patienten mit weniger als vier Zyklen cisplatinhaltiger Chemotherapie und mit Markerplateau nach vorausgegangener Primärtherapie eingeschlossen werden [75]. In allen anderen Studien mussten Patienten mit Markerplateau nach primärer Chemotherapie zunächst engmaschig kontrolliert werden und wurden erst bei erneut ansteigenden Tumormarkern eingeschlossen.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Es wurden ausschliesslich Patienten in die Studien aufgenommen, bei denen keines der unten stehenden Ausschlusskriterien zutraf:

(1) Karnofskystatus < 60% [44],
(2) pathologisch eingeschränkte Organfunktionen definiert als:
- Serumkreatinin > 1.3 fache des Normalwertes oder einer Kreatininclearance < 70 ml/min (mittels der Formel nach Cockroft [21] bestimmt),
- Bilirubin > 1.5 fache oder Serumtransaminasen > 2.0 fache des Normalwertes,
- klinisch manifeste Herzerkrankung,
- Diffusionsstörung der Lunge mit DL_{CO} < 60% des Normalwertes,
- Knochenmarkinsuffizienz mit peripheren Leukozytenzahlen < 3000 /µl, und/oder peripheren Thrombozytenzahlen < 100 000 /µl,

(3) Patienten mit Rezidiv oder Progress nach vorangegangener HDCT,

(4) HIV Erkrankung,
(5) Unvermögen zur schriftlichen Einwilligungserklärung,
(6) zu erwartende Non-compliance des Patienten.
Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Primärtherapie konnten lediglich in die erste Studie eingeschlossen werden, die von August 1989 bis September 1992 rekrutierte [75]. In allen nachfolgenden Studien waren diese Patienten von der Rekrutierung ausgeschlossen. Patienten mit Primärdiagnose, die unter Primärtherapie eine CR oder PRm- erreichten, sollten unabhängig vom Tumorstadium bei Diagnosestellung in keiner der durchgeführten Studien eine HDCT erhalten.

2.2.3. Ausbreitungsdiagnostik und Untersuchungen im Verlauf

Die Untersuchungen bei Studienbeginn, im Studienverlauf und nach Ende der Studientherapie sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Untersuchungen bei Studienbeginn und im Studienverlauf.

	Therapie		**nach Therapieende**			
	bei Beginn	vor HDCT	6. Woche	12. Woche	3. bis 12. Monat alle 3 Monate	ab 12. Monat alle 6 Monate
Anamnese und Status	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
körperlicher Befund	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Toxizitätsbeurteilung	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Marker AFP und HCG	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Routinechemielabor	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Kreatininclearance #	**X**	**X**		**X**		
Infektionslabor §	**X**				**X**	
EKG	**X**			**X**		
Lungenfunktion	**X**	Wiederholung nur bei klinischer Indikation				
CT Schädel	**X**	Wiederholung nur bei klinischer Indikation				
CT Thorax/ Abdomen	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Skelettszintigraphie	**X**	Wiederholung nur bei klinischer Indikation				
Sonographie Hoden	**X**			**X**		**X**

Abkürzungen und Erläuterungen: CT = Computertomographie; AFP = Alpha-Fetoprotein; HCG = humanes Chorion Gonadotropin; # = berechnet nach der Formel von Cockroft [21]; § = Hepatitisserologie und HIV Serologie; EKG = Elektrokardiographie.

Bei allen Patienten wurden vor Beginn der konventionell-dosierten Studientherapie der bis dahin stattgehabte Krankheitsverlauf, die durchgeführte Behandlung des Keimzelltumors und die allgemeine Anamnese dokumentiert sowie ein sorgfältiger körperlicher Befund erhoben. Zusätzlich wurden eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax, CT Untersuchungen des Kopfes, des Thorax und des Abdomens, einschliesslich des kleinen Beckens, sowie ein Elektrokardiogramm (EKG) und eine Lungenfunktionsprüfung einschliesslich einer Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Dlco) durchgeführt. Bei entsprechendem Verdacht auf Knochenmetastasen wurden zusätzlich entweder eine Skelettszintigraphie, eine Kernspintomographie der betroffenen Region oder beides veranlasst. An laborchemischen Parametern wurden die Tumormarker AFP und HCG bestimmt sowie Routinelaborparameter zur Bestimmung der Knochenmarkfunktion, der Leber- und der Nierenfunktion.
Unmittelbar vor sowie 6 und 12 Wochen nach HDCT wurde eine erneute Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt, die eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax, ein CT des Thorax und des Abdomens, einschliesslich des kleinen Beckens, umfasste sowie zusätzlich radiologische Untersuchungen der Regionen, in denen vor HDCT pathologische Befunde erhoben worden waren. Zudem wurden die Messungen der vor Beginn der konventionell-dosierten Studientherapie bereits untersuchten laborchemischen Parameter, sowohl vor HDCT als auch 6 und 12 Wochen danach, wiederholt. Hernach folgten Untersuchungstermine je nach klinischer Situation, in der Regel aber in dreimonatigen Abständen im ersten Jahr und in sechsmonatigen Abständen ab dem zweiten Jahr nach HDCT.

2.3. Konventionell-dosierte Studientherapie

Alle Patienten sollten zunächst zwei Zyklen einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie nach dem PEI Schema erhalten. Dieses Vorgehen ermöglichte, den Erfolg der HDCT in Abhängigkeit von dem Ansprechen auf die vorausgehende CDCT zu beurteilen und gleichzeitig vor HDCT eine Tumorreduktion zu erzielen. Patienten, die bereits intensiv mit dem PEI Schema vorbehandelt waren, konnten alternativ mit anderen Salvagetherapieschemata (Tabelle 2) behandelt werden.
Hämatopoetische Progenitorzellen aus dem Knochenmark (KMSC) sollten entweder bereits vor dem ersten Zyklus PEI oder, wenn die Knochenmarkentnahme eine zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns der konventionell-dosierten Salvagetherapie bedeutet hätte, nach dem ersten Zyklus PEI gewonnen werden. Bei Patienten mit Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen aus dem peripheren Blut (PBPC) sollten die Apheresen nach dem ersten Zyklus PEI unter zusätzlicher Stimulation mit Granulozyten-Kolonie-Stimulierendem-Faktor [G-CSF (Neupogen®, Amgen, München)] erfolgen (Abbildung 2). Um die Zeit zu überbrücken, die vor HDCT zur Durchführung der Assays zur Bestimmung der Zahl an Progenitorzellen benötigt wurde, und um während dieser Zeit nach Möglichkeit eine weitere Tumorreduktion zu erzielen, sollte nach der Knochenmarkentnahme bzw. nach den Apheresen mindestens ein weiterer Zyklus CDCT nach dem PEI Schema gegeben werden.
Sofern sich während der konventionell-dosierten Studientherapie keine der unter 2.2. genannten Ausschlusskriterien ergeben hatte und ausreichend Progenitorzellen für eine ASCR gewonnen werden konnten, sollten die Patienten danach einen Zyklus einer HDCT erhalten (Abbildung 2).

2.4. Hochdosierte Studientherapie

2.4.1. HDCT und deren Dosiseskalation

Im Rahmen der HDCT war in der ersten Studie, die von August 1989 bis September 1992 rekrutierte, vorgesehen, von der von Nichols et al. beschriebenen hochdosierten Kombination von Carboplatin 1500 mg/m² (Carboplat®, Bristol Arzneimittel, München) und Etoposid 1200 mg/m² (Vepesid®, Bristol Arzneimittel, München) ausgehend, zunächst Ifosfamid (Holoxan®, ASTA Medica, Frankfurt am Main) bis zur einer Dosierung von 10 g/m² als drittes Medikament hinzuzufügen [75]. Danach sollte in Einzelschritten zunächst Carboplatin, dann Etoposid bis zur maximal tolerablen Dosierung gesteigert werden. Die Dosiseskalationsstufen und die Anzahl der pro Eskalationsstufe behandelten Patienten sind in Tabelle 7 dargestellt. Zunächst wurde in den Dosiseskalationsstufen zwei bis fünf das Medikament Ifosfamid hinzugefügt. In den Dosisstufen sechs und sieben wurde versucht, das Medikament Carboplatin zu steigern, was von den Patienten nicht toleriert wurde. In den Dosisstufen acht bis zehn wurde deshalb wieder die ursprüngliche Dosierung von Carboplatin mit 1500 mg/m² zusammen mit einer konstanten Dosierung von 10 g/m² Ifosfamid verabreicht und das Medikament Etoposid bis auf die endgültige Dosierung von 2400 mg/m² gesteigert. In allen weiteren Studien wurde diese Dosierung von Caroplatin 1500 mg/m², Etoposid 2400 mg/m² und Ifosfamid 10 g/m² beibehalten. Individuelle Dosisanpassungen z.B. bei Auftreten akuter Nephrotoxizität waren jedoch auch bei dieser fixen Medikamentendosierung möglich [8].
Bezüglich der Applikationsweise wurde bei Dosierungen von Carboplatin bis 1500 mg/m² die Substanz in drei Einzeldosierungen von Tag -6 bis Tag -4, bei höheren Dosierungen als 1500 mg/m² Carboplatin wurde die Substanz in vier Einzeldosierungen von Tag -6 bis Tag -3 jeweils in 250 ml Glucose 5% über eine Stunde infundiert. Etoposid wurde über Perfusor als unverdünntes Konzentrat in vier Einzeldosen von Tag -6 bis Tag -3 als jeweils einstündige Infusion gegeben. Ifosfamid wurde ebenfalls in vier Einzeldosen in 1000 ml NaCl 0.9% Lösung als kontinuierliche Infusion über 22 Stunden von Tag -6 bis Tag -3 vor Stammzellreinfusion gegeben. Um eine hämorrhargische Zystitis unter Gabe von Ifosfamid zu vermeiden, erhielten alle Patienten Mesna (Uromitexan®, ASTA Medica, Frankfurt am Main) als Bolus vor jeder neuen Ifosfamidinfusion sowie alle 6 Stunden danach bis Tag -2, mindestens 12h nach der letzten Ifosfamidapplikation. Jede Bolusgabe von Mesna wurde in einer Dosierung von 20% der täglichen Ifosfamiddosis gegeben. Einen Tag vor, während der gesamten Dauer der zytostatischen Chemotherapie und danach bis zum Tag der ASCR am Tag 0 wurde bei allen Patienten eine forcierte alkalische Diurese mit einem Volumen von 3000 ml/m² und Furosemidgaben bei Bedarf durchgeführt. Das Applikationsschema der HDCT ist in Abbildung 3 nochmals zusammenfassend dargestellt. Als Bezugspunkt wurde immer der Tag der ASCR am Tag 0 gewählt.

Medikament	Tag -6	Tag -5	Tag -4	Tag -3	Tag-2	Tag -1	Tag 0
Carboplatin (in mg/m²)		500	500	500	*(250/500)**	0	0
Etoposid (in mg/m²)	400 (*600)**	400 (*600)**	400 (*600)**	(*400/600)**	0	0	**ASCR**
Ifosfamid (in g/m²)	*(2.5)**	*(2.5)**	*(2.5)**	*(2.5)**	0	0	

Abbildung 3: Applikationsschema der HDCT.

* die kursiv und in Klammern gedruckten Mengenangaben betreffen die Dosierungen der Dosiseskalation, die nicht bei allen Patienten gegeben wurden.

2.4.2. Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen und ASCR

Die Patienten erhielten entweder autologe KMSC, autologe PBPC oder beides. Vor autologer Knochenmarkentnahme wurde eine Knochenmarkinfiltration durch bilaterale Biopsien ausgeschlossen. Die Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen aus dem Knochenmark erfolgte unter Standardbedingungen in Vollnarkose aus beiden dorsalen Beckenkämmen; die Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen aus dem peripheren Blut erfolgte durch Apheresen nach konventionell-dosierter Chemotherapie mit dem PEI Schema und zusätzlicher Mobilisation mit G-CSF. Die Techniken der Knochenmark-entnahme, der Knochenmarkaufbereitung und der Apheresen von PBPC wurden andernorts beschrieben [74,75].

Als Zellgehalt der KMSC-Präparate wurde eine minimale Menge von 1 x 10^8 pro kg Körpergewicht des Patienten an mononukleären Zellen (MNC) und 1 x 10^4 pro kg Körpergewicht des Patienten an Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-bildende-Einheiten (CFU-GM) angestrebt. Als Zellgehalt für PBPC-Präparate wurde zunächst eine minimale Anzahl von 4 x 10^4 CFU-GM pro kg Körpergewicht des Patienten angestrebt. Mit Verfügbarkeit der Bestimmungsmethoden für CD34 positive Zellen im peripheren Blut wurde eine minimale Zahl von 2,5 x 10^6 CD34 positive Zellen pro kg Körpergewicht des Patienten angestrebt [74]. Die Kryokonservierung sowie das Auftauen und die Technik der Reinfusion erfolgten unter Standardbedingungen [75].

2.4.3. Supportive Therapie

Die Betreuung der Patienten während der konventionell-dosierten Therapie erfolgte unter Standardbedingungen auf einer peripheren hämatologischen/onkologischen Station.

Während der HDCT wurden die Patienten vom Behandlungsbeginn bis zum Tag der Knochenmarkregeneration auf Leukozytenwerte > 1000 /µl im peripheren Blut in Einzel-

zimmern mit Umkehrisolation ohne Luftfiltration betreut. Intravenöse Medikamentengaben, Infusionen sowie die zytostatische Chemotherapie wurden über einen, vor HDCT gelegten, doppellumigen, untertunnelten, zentralvenösen Katheter (Hickman®, C.R.Bard Ireland Limited, Parkmore, Galway, Ireland) verabreicht. Ab dem Tag -7 vor ASCR bis Tag -2 vor ASCR erhielten alle Patienten Allopurinol (Zyloric®, Deutsche Wellcome, Burgwedel) 300 mg per os. Ciprofloxacin (Ciprobay®, Bayer, Leverkusen) 3 x 250 mg täglich per os und orales Amphotericin B 2400 mg (Ampho-Moronal®, Squibb Heyden, München) pro Tag wurden ebenfalls ab Tag -7 zur Darmdekontamination gegeben. Bei Auftreten von Fieber und systemischer Antibiotikagabe wurde die Dekontamination mit Ciprofloxacin beendet, die Dekontamination mit oralem Amphotericin B zur Vermeidung von Pilzinfektionen jedoch fortgeführt. Bei Fieber > 38.0 ^{o}C wurde zunächst mit einer empirischen intravenösen Antibiotikakombination aus Cefotaxim (Claforan®, Hoechst, Frankfurt am Main) und Piperacillin (Pipril®, Lederle Arzneimittel, Wolfratshausen) begonnen, bei Nichtentfieberung nach 72h wurde intravenös Vancomycin (Vancomycin®, Lilly Deutschland, Giessen) hinzugefügt. Erfolgte unter der dreifachen Antibiotikatherapie weiterhin keine Entfieberung, wurde nach weiteren 48h eine empirische antimykotische Therapie mit intravenösem Amphotericin B (Amphotericin B®, Squibb Heyden, München) eingeleitet. Die empirische antimikrobielle Therapie wurde der jeweiligen klinischen Situation oder den mikrobiologischen Befunden entsprechend angepasst. Um eine adäquate kalorische Versorgung der Patienten sicherzustellen, erfolgte je nach Bedarf ab dem Tag +1 bis zum Abklingen der Übelkeit und Abheilung einer bestehenden Mucositis eine totale parenterale Ernährung.
Alle Patienten erhielten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) nach Bedarf, um einen stabilen Hämoglobinwert von 9-10 g/dl zu erreichen sowie Thrombozytenkonzentrate (TK) von Einzelspendern, um die Thrombozytenwerte im peripheren Blut über 20000 /µl zu halten. Alle transfundierten Blutprodukte wurden zur Vermeidung einer transfusions-induzierten Transplantat-gegen-Wirt Reaktion mit 25 Gray bestrahlt. Mit der Verfügbarkeit hämatopoetischer Wachstumsfaktoren erhielten alle Patienten G-CSF oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden-Faktor [GM-CSF (Leukomax®, Sandoz, Nürnberg)]. Ein Patient erhielt zusätzlich Interleukin 3 (Prüfstoff SDZ ILE 964, Sandoz, Nürnberg) im Rahmen einer "compassionate use" Anwendung wegen deutlich verzögerter hämatopoetischer Regeneration nach HDCT und ASCR. Hämatopoetische Wachstums-faktoren wurden als kontinuierliche i.v. Dauerinfusion in einer Dosierung von 5 µg/kg Körpergewicht des Patienten ab dem Tag +1 nach ASCR bis zum Erreichen von Granulozytenzahlen > 1000 /µl im peripheren Blut an zwei aufeinanderfolgenden Tagen appliziert.

2.4.4. Behandlung nach HDCT

Bei allen Patienten, die nach HDCT eine PRm- erreicht hatten oder bei denen nach HDCT die Tumormarker AFP oder HCG nur noch geringfügig erhöht nachweisbar waren und deren radiologische Manifestationen chirurgisch resektabel erschienen, wurde, um das Therapieansprechen histologisch zu sichern und eventuell verbliebene reifzellige oder unreifzellige Tumoranteile nach HDCT zu entfernen, eine vollständige Resektion der nach HDCT verbliebenen Tumormanifestationen angestrebt. Bei Patienten mit Rezidiv oder Progress nach HDCT erfolgte die Behandlung individuell.

2.5. Beurteilung des Therapieerfolges

Eine CR wurde definiert als ein vollständiges Verschwinden aller klinisch, radiologisch oder laborchemisch nachweisbaren Tumormanifestationen. Eine vollständige Resektion vitalen Tumors, von reifzelligem Teratom oder von nekrotischen Tumorresten ohne weitere nachweisbare Tumormanifestationen und bei negativen Tumormarkern AFP und HCG wurde als pathologisch dokumentierte CR (pCR) gewertet. Wurde in dem resezierten Material auch vitale undifferenzierte Tumoranteile nachgewiesen, wurde dies als chirurgisch erzielte CR (sCR) gewertet. Eine PRm- lag vor bei einer Reduktion radiologisch nachweisbarer Tumormanifestationen um ≥ 50% bei normalwertigen Tumormarkern AFP oder HCG im Serum. Eine markerpositive partielle Remission (PRm+) lag vor bei einer Reduktion radiologisch nachweisbarer Tumormanifestationen um ≥ 50% bei fortbestehenden Tumormarkern oder bei einer Reduktion der Serumtumormarker AFP oder HCG um ≥ 90% und einer Reduktion radiologisch nachweisbarer Tumormanifestationen < 50%. Eine progrediente Erkrankung (PD) lag vor bei einer Zunahme radiologisch nachweisbarer Tumormanifestationen um ≥ 25% oder einer Zunahme der Tumormarker AFP oder HCG um mehr als 10%. Jede Veränderung radiologisch nachweisbarer Tumormanifestationen oder der Serumtumormarker AFP oder HCG, die nicht einer der zuvor genannten Kategorien entsprach, wurde als stabiler Tumorstatus (SD) gewertet.

2.6. Definitionen der Tumorsensitivität und Beurteilung der Nebenwirkungen

Die Sensitivität einer Tumorerkrankung wurde entsprechend der von Nichols, Linkesch und Motzer vorgeschlagenen Klassifikation in Abhängigkeit des Therapieansprechens auf eine cisplatinhaltige Chemotherapie eingeteilt [51,59,63]. Eine Tumorerkrankung wurde als sensitiv beurteilt, wenn mindestens eine partielle Remission der Erkrankung für mehr als vier Wochen nach der letzten cisplatinhaltigen Chemotherapie erzielt wurde. Eine Tumorerkrankung wurde als refraktär beurteilt, wenn mindestens eine partielle Remission der Erkrankung erzielt wurde, aber wenn innerhalb von weniger als vier Wochen nach der letzten cisplatinhaltigen Therapie ein erneuter Progress auftrat oder wenn als bestes Therapieansprechen lediglich eine Stabilisierung der Tumorerkrankung beobachtet wurde. Eine Tumorerkrankung wurde als absolut refraktär beurteilt, wenn noch nicht einmal eine Stabilisierung der Erkrankung durch eine cisplatinhaltige Chemotherapie erzielt werden konnte.
Das Ausmass der beobachteten Nebenwirkungen der HDCT wurden anhand einer modifizierten WHO Toxizitätsskala in Schweregrade von I° bis IV° eingeteilt [84].

2.7. Dokumentation und statistische Verfahren

Relevante Patientendaten und Verlaufsparameter wurden in einem Erhebungsbogen schriftlich dokumentiert und nach Plausibilitätskontrolle der dokumentierten Daten in das Datenverwaltungsprogramm dBASE IV®1.5 (Borland International, Scotts Valley, California, USA) auf einem IBM Personalcomputer eingegeben. Statistische Analysen erfolgten computerisiert mittels der Statistikprogramme SPSS/PC+ V4.0.1® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und CSS STATISTICA® V 5.0 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Die Darstellung der Wahrscheinlichkeiten für Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben erfolgte nach der von Kaplan und Meier beschriebenen Methode [43]. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben wurde der Tag der ASCR bis zum Todestag

bzw. für die nach HDCT lebenden Patienten dem Tag des jeweils letzten Nachuntersuchungstermines herangezogen. Zur Berechnung des ereignisfreien Überlebens wurde die Zeit zwischen ASCR und negativem Ereignis, bzw. für Patienten ohne negatives Ereignis dem Tag des letzten Nachuntersuchungstermines verwendet. Lediglich für die im Abschnitt 3.6 dargestellte „matched-pair“ Analyse wurden die Zeiten sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das ereignisfreie Überleben vom Beginn der konventionell-dosierten Salvagetherapie an gerechnet. Als negatives Ereignis galten in allen Analysen ein Progress oder ein Rezidiv der Tumorerkrankung sowie der Tod eines Patienten, jedwelcher Ursache. Der Vergleich der Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben erfolgte mittels des Log-Rank Testes nach Mantel [54]. Multivarianzanalysen wurden für kategorische Variablen mittels logistischer Regression und für zeitabhängige Variablen mittels der Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt [22]. Für den Vergleich kategorischer Variablen zwischen Patientengruppen wurde der exakte Test nach Fisher, bzw. bei Fallzahlen von mehr als 100 Patienten der Chi-Quadrat Test herangezogen. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen Patientengruppen erfolgte mittels des Mann-Whitney Testes [71]. Statistische Signifikanz wurde bei einer Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ angenommen.

3. Darstellung der Studien und der Studienergebnisse

3.1. Phase I/II Studie zur Dosisfindung einer einmaligen HDCT mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid

3.1.1. Rationale

Ende der 80er Jahre kamen aus den Vereinigten Staaten erste Berichte, dass eine HDCT mit ASCR noch langanhaltende Remissionen oder sogar Heilungen bei Patienten mit Keimzelltumoren erzielt habe, die trotz intensiver, konventionell-dosierter, cisplatinhaltiger Chemotherapie keine dauerhaften Remissionen mehr erreichten und somit auch kaum Heilungsaussichten mehr hatten [18,63]. Nach Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe um Linkesch et al. bestand jedoch die Möglichkeit, die Intensität der HDCT gegenüber dem initial von Nichols et al. veröffentlichten Schema weiter zu erhöhen [51]. Ziel des ersten Studienprotokolls am Klinikum Charlottenburg, welches von August 1989 bis September 1992 rekrutierte, war es daher, im Rahmen einer eigenen Phase I/II zu untersuchen, ob eine Intensivierung der HDCT durch die Verkürzung der Therapiedauer auf vier Tage möglich sein würde, und ob durch das Hinzufügen des Medikamentes Ifosfamid und durch weitere Dosissteigerungen der Medikamente Carboplatin und Etoposid es möglich sein würde, die Dosisintensität einer HDCT weiter zu erhöhen. Weiterhin sollte untersucht werden, ob lediglich ein HDCT Zyklus mit drei hochdosierten Medikamenten zu dem initial von Nichols et al. veröfffentlichtem Schema von zwei HDCT Zyklen mit zwei hochdosierten Medikamenten vergleichbare Ergebnisse zeigen würde [75]. Eine weitere Modifikation sowohl zu dem von Nichols et al. als auch von Linkesch et al. publizierten Vorgehen war es, der HDCT selbst eine kurze konventionell-dosierte Salvagechemotherapie voranzustellen, um erstens für die Zeit zwischen der Gewinnung hämatopoetischer Progenitorzellen und der HDCT eine Kontrolle der Tumorerkrankung zu erreichen, und zweitens, um die Sensitivität der Tumoren auf konventionell-dosierte Therapie unmittelbar vor HDCT zu überprüfen.

3.1.2. Patientenkollektiv

Patienten, welche die im Abschnitt 2.2.1 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten, und bei denen keines der im Abschnitt 2.2.2 aufgeführten Ausschlusskriterien zutraf, konnten im Zeitraum von August 1989 bis September 1992 in die initiale Phase I/II Studie zum Einsatz einer HDCT bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren aufgenommen werden. Alle Patienten erhielten zunächst konventionell-dosierte Salvagechemotherapie gefolgt von einem Zyklus HDCT (siehe Abschnitt 2.1.). Die Charakteristika der Patienten vor HDCT sind in Tabelle 6 dargestellt. In diese erste Studie konnten auch Patienten aufgenommen werden, die auf eine cisplatinhaltige Primärtherapie ungenügend angesprochen hatten. Diese Patienten wurden in den nachfolgenden Studien nicht mehr eingeschlossen. Details zu den Patienten und den in der Studie angewandten Methoden liegen publiziert vor [75].

Tabelle 6: Patientencharakteristika vor Beginn der konventionell-dosierten Studientherapie.

	N = 74	(%)
Alter (Jahren)		
Median	27.5	
Spanne	19 - 49	
Lokalisation des Primärtumors		
Hoden	57	(77%)
Retroperitoneum	8	(11%)
Mediastinum	5	(7%)
Retroperitoneum und Mediastinum	4	(5%)
Cisplatinhaltige Chemotherapiezyklen		
Mediane Anzahl cisplatinhaltiger Zyklen	7	
Spanne Anzahl cisplatinhaltiger Zyklen	3 -15	
Anzahl konventioneller, cisplatinhaltiger Therapiekombinationen		
1 Therapiekombination	6	(8%)
2 Therapiekombinationen	36	(49%)
3 Therapiekombinationen	25	(34%)
> 3 Therapiekombinationen	7	(9%)
Maximales Ansprechen auf konventionelle Studientherapie vor HDCT		
CR/NED	2	(3%)
PRm-	25	(34%)
PRm+	29	(39%)
PD	18	(24%)
Ansprechen auf Cisplatin vor HDCT		
sensitiv auf Cisplatin	50	(68%)
refraktär auf Cisplatin	24	(32%)
Tumormarkerstatus bei Patienten vor HDCT		
keine Marker	24	(32%)
nur AFP	25	(34%)
nur HCG	33	(45%)
AFP und HCG	8	(11%)
Höhe der Tumormarker vor HDCT		
Median AFP#	88	
Spanne AFP#	13 - 3350	
Median HCG§	53	
Spanne HCG§	6 -16344	

Abkürzungen und Erläuterungen: CR = komplette Remission; pCR = komplette Remission nach Resektion von Nekrose oder reifzelligem Teratom; sCR = komplette Remission nach Resektion von vitalem, undifferenziertem Tumor; PRm- = partielle Remission mit negativen Tumormarkern; PRm+ = partielle Remission mit positiven Tumormarkern; SD = stabile Tumorerkrankung; PD = progrediente Tumorerkrankung; HCG = humanes Chorion Gonadotropin; AFP = Alpha-Fetoprotein. # Einheit in U/ml; § Einheit in ng/ml

3.1.3. Ergebnisse

3.1.3.1. Dosiseskalation und Bestimmung der maximal tolerablen Dosierungen im Rahmen der HDCT

Die Verkürzung der HDCT auf vier aufeinanderfolgende Tage wurde von den Patienten problemlos toleriert, war technisch einfach durchzuführen und reduzierte die Dauer vom Beginn der HDCT bis zur ASCR auf insgesamt sechs Tage (Abbildung 3).
Da Ifosfamid und Etoposid zu Beginn der Studie die beiden einzigen Medikamente darstellten, welche dokumentiertes Ansprechen bei Patienten bewirkten, die auf Cisplatin nicht oder nicht mehr ansprachen, wurde in den Dosisstufen zwei bis fünf zunächst Ifosfamid der Kombination aus Carboplatin und Etoposid hinzugefügt und schrittweise bis zu einer maximalen Dosierung von 10 g/m^2 gesteigert (Tabelle 7) *14,53,62,75,79,83*.

Tabelle 7: Dosiseskalationsstufen der initialen Phase I/II Studie.

Dosisstufe	**Carboplatin** (mg/m^2)	**Etoposid** (mg/m^2)	**Ifosfamid** (g/m^2)	**Patienten** n=74
1	1500	1200	-	4
2	1500	1200	5	3
3	1500	1200	6	5
4	1500	1200	7	5
5	1500	1200	10	7
6	1750	1600	10	14
7	2000	1600	10	5
8	1500	1600	10	6
9	1500	2000	10	5
10	1500	2400	10	20

Es fand sich durch die Addition des Medikamentes Ifosfamid eine dosisabhängige Zunahme der renalen Nebenwirkungen der HDCT . Vor allem auf der Dosisstufe fünf erlitt eine zunehmende Zahl von Patienten reversible Serumkreatininanstiege (Tabelle 8). Ein Patient, der auf Dosisstufe fünf behandelt worden war, musste temporär dialysiert werden und verblieb nach HDCT im Stadium der kompensierten Retention. Die Dosierung von 10 g/m^2 Ifosfamid erschien bei der Mehrzahl der Patienten dennoch akzeptabel, allerdings verhinderten die beobachteten renalen Nebenwirkungen eine weitere Dosissteigerung dieses Medikamentes.
Nach der Dosissteigerung von Ifosfamid wurde in den Dosisstufen sechs und sieben versucht, bei konstanten Dosierungen von Etoposid 1600 mg/m² und Ifosfamid 10 g/m² die Dosis von Carboplatin über die Menge von 1500 mg/m² weiter zu steigern. Obwohl vorausgehende Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen Dosierungen von Carboplatin bis 2000 mg/m² bei vergleichbar vorbehandelten Patienten mit Keimzelltumoren einsetzten, war eine Dosissteigerung von Carboplatin über eine Menge von mehr als 1500 mg/m^2 in der Kombination mit Etoposid und Ifosfamid in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv nicht möglich *51,75*.

Tabelle 8: Renale Nebenwirkungen und Dialysepflichtigkeit.

Dosisstufe	Pat.	Maximales Serumkreatinin (Median)	Maximales Serumkreatinin (Spanne)	Anzahl Pat. mit Hämodialyse
1	4	1.8	1.1 - 3.3	0
2	3	1.1	1.1 - 3.6	0
3	5	1.0	0.7 - 1.8	0
4	5	0.9	0.8 - 1.3	0
5	7	2.1	1.1 - 9.0	**1**
6	14	2.1	1.1 - 9.9	**2**
7	5	2.5	1.2 - 12.0	**3**
8	6	1.3	0.9 - 5.9	0
9	5	1.5	1.1 - 9.1	0
10	20	1.4	1.1 - 3.0	0

Zunächst konnte zwar die Dosis von Carboplatin während Dosisstufe sechs auf 1750 mg/m² gesteigert werden, bei weiterer Steigerung auf 2000 mg/m² traten jedoch dosislimitierende renale Nebenwirkungen und Nebenwirkungen im Bereich des Zentralnervensystems sowie hepatische und gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die auf der Dosisstufe sieben am ausgeprägtesten waren (Tabellen 8 und 9). Zwei von fünf Patienten dieser Eskalationsstufe verstarben an behandlungsbedingten Komplikationen. Nachdem daraufhin die Dosisstufe sieben verlassen und weitere Patienten auf Dosisstufe sechs behandelt worden waren, wurden auch auf Dosisstufe sechs dosislimitierende renale und zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet. Deshalb wurde Carboplatin erneut auf eine Dosierung von 1500 mg/m² reduziert, und diese Dosierung muss, zumindest in der Kombination von Etoposid 1600 mg/m² oder mehr und Ifosfamid 10 g/m², als die maximale tolerable Dosis von Carboplatin angesehen werden.

Während der Dosisstufen acht bis zehn wurde schliesslich Etoposid bis zu dessen endgültiger Dosierung von 2400 mg/m² gesteigert. Erwartete Nebenwirkungen bestanden in einer Zunahme vor allem von Mukositiden, gastrointestinalen Nebenwirkungen, unerwartet auftretenden Toxizitäten der Haut sowie von Hepatotoxizität [2]. Während die Dosissteigerungen der Dosisstufen acht und neun noch toleriert wurden, traten während der Dosisstufe zehn zunehmend Nebenwirkungen vom WHO Grad III° und IV° an diesen Organsystemen auf, die als dosislimitierend betrachtet wurden. Aus diesem Grunde wurde keine weitere Dosissteigerung von Etoposid über eine Dosis von 2400 mg/m² hinaus versucht. Somit war die endgültige maximale tolerable Dosis der Kombination auf Carboplatin 1500 mg/m², Etoposid 2400 mg/m² und Ifosfamid 10 g/m² festgelegt. Alle Patienten der nachfolgenden Studien sollten diese Dosierungen als geplante Studienmedikation im Rahmen der HDCT erhalten.

Tabelle 9: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen Grad III° und IV° nach der modifizierten WHO Klassifikation [82].

Dosisstufe	1 (n=4)	2 (n=3)	3 (n=5)	4 (n=5)	5 (n=7)	6 (n=14)	7 (n=5)	8 (n=6)	9 (n=5)	10 (n=20)	Gesamt (n=74)
Übelkeit	3	2	5	5	7	13	5	6	5	20	71/74
Mukositis	4	3	3	2	6	14	5	5	4	19	65/74
Diarrhoen	0	0	0	0	2	4	2	2	2	6	18/74
Lebertoxizität	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	7/74
Pulmonale Tox.	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2/74
Zystitis	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1/74
Kardiale Tox.	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2/74
Hauttox.	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	5/74
Periphere Neurotox.	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	4/74
Zentrale Neurotox.	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2/74
Fieber	2	3	0	0	2	4	3	2	1	8	25/74
Infektionen	1	1	0	0	4	4	3	2	1	6	22/74
Ototoxizität	0	0	0	0	0	6	3	3	2	4	18/74

Abkürzungen: Tox.=Toxizität

3.1.3.2. Therapieansprechen auf HDCT in der ersten Phase I/II Studie

Das Therapieansprechen wurde zunächst sechs und zwölf Wochen nach HDCT beurteilt. Bei Patienten, die entweder ein PRm- oder eine PRm+ mit nur geringfügiger Erhöhung der Tumormarker nach HDCT erreicht hatten, wurde eine Residualtumorresektion angestrebt. Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung der Studie waren 68/74 (92%) für das Therapieansprechen, die übrigen sechs Patienten nur für die Beurteilung der Toxizität auswertbar [75]. Insgesamt erreichten 5/68 (7%) Patienten eine CR durch die HDCT. Weitere 16/68 (24%) Patienten erreichten nach einer Residualtumorresektion eine pCR oder sCR, und 14/68 (20%) Patienten erreichten eine stabile PRm- als bestes Therapieansprechen nach HDCT. Hieraus ergab sich eine Rate an "günstigem Therapieansprechen" von immerhin 51% bei sehr intensiv vorbehandelten Patienten. Die übrigen Patienten profitierten von der HDCT nur temporär oder gar nicht: 8/68 (12%) Patienten erzielten eine transiente PRm+, und 23/68 (34%) Patienten zeigten kein Therapieansprechen oder waren trotz HDCT progredient. Zwei Patienten verstarben entsprechend einer Rate therapieassoziierter Todesfälle von 3%.
Die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben bis zum Zeitpunkt der initialen Studienauswertung im September 1992 sind als Abbildung 4 dargestellt.

Wie aus der Abbildung 4 ersichtlich ist traten die meisten Ereignisse im ersten Jahr nach

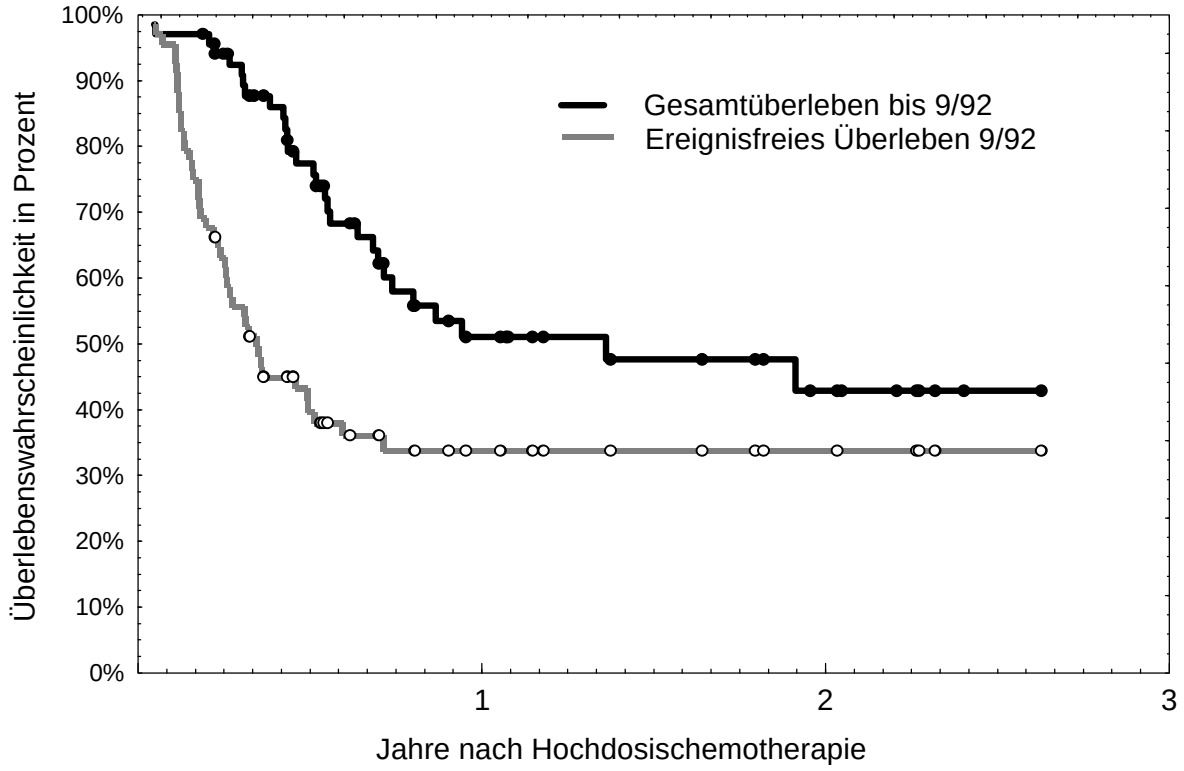


Abbildung 4: Gesamtüberleben bei 74 Patienten und ereignisfreies Überleben bei 68 Patienten der initialen Phase I/II Studie.

HDCT auf. Jedoch war die Nachbeobachtungszeit bis zum Zeitpunkt der initialen Studienauswertung nur kurz, und es war zunächst unklar, inwieweit diese günstigen Überlebensraten auch bei längerer Nachbeobachtungszeit Bestand haben würden.

3.2. Langzeitbeobachtungen bei Patienten der initialen Phase I/II Studie

3.2.1. Rationale und Patientenkollektiv

Um die Langzeitergebnisse und eventuell auftretende persistierende Nebenwirkungen nach HDCT feststellen zu können, wurden alle 74 Patienten der initialen Phase I/II Studie wie im Abschnitt 2.2.3. beschrieben regelmässig nachbeobachtet. Im September 1995 wurde eine erneute Auswertung der Daten aller in der initialen Phase I/II Studie eingeschlossenen Patienten vorgenommen. Details bezüglich der Langzeitnachbeobachtung und der dabei angewandten Methoden liegen publiziert vor [7].

3.2.2. Langzeitergebnisse

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren (Spanne 3,2 bis 5,6 Jahren) lebten 28/74 (38%) Patienten der initialen Phase I/II Studie. Von den Patienten, die bei der ersten Auswertung im September 1992 für das Therapieansprechen evaluierbar waren lebten noch 22/68 (32%) ereignisfrei. Drei Patienten mit Progress oder Rezidiv nach HDCT wurden durch eine zweite HDCT, eine mehrmonatige orale Behandlung mit dem Medikament Etoposid oder durch Resektion mit anschliessender Radiatio erneut tumorfrei.
Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben in den beiden Studienzeiträumen sind als Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

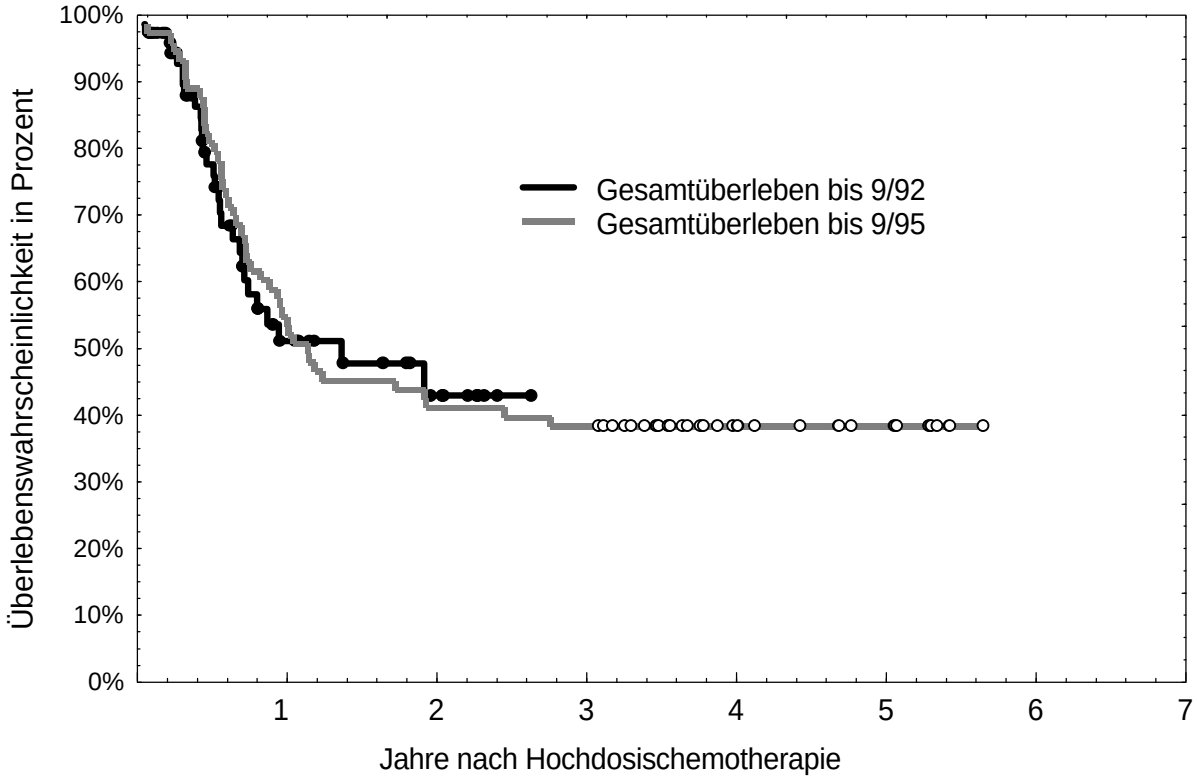


Abbildung 5: Gesamtüberleben bei 74 Patienten der intialen Phase I/II Studie in zwei unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen.

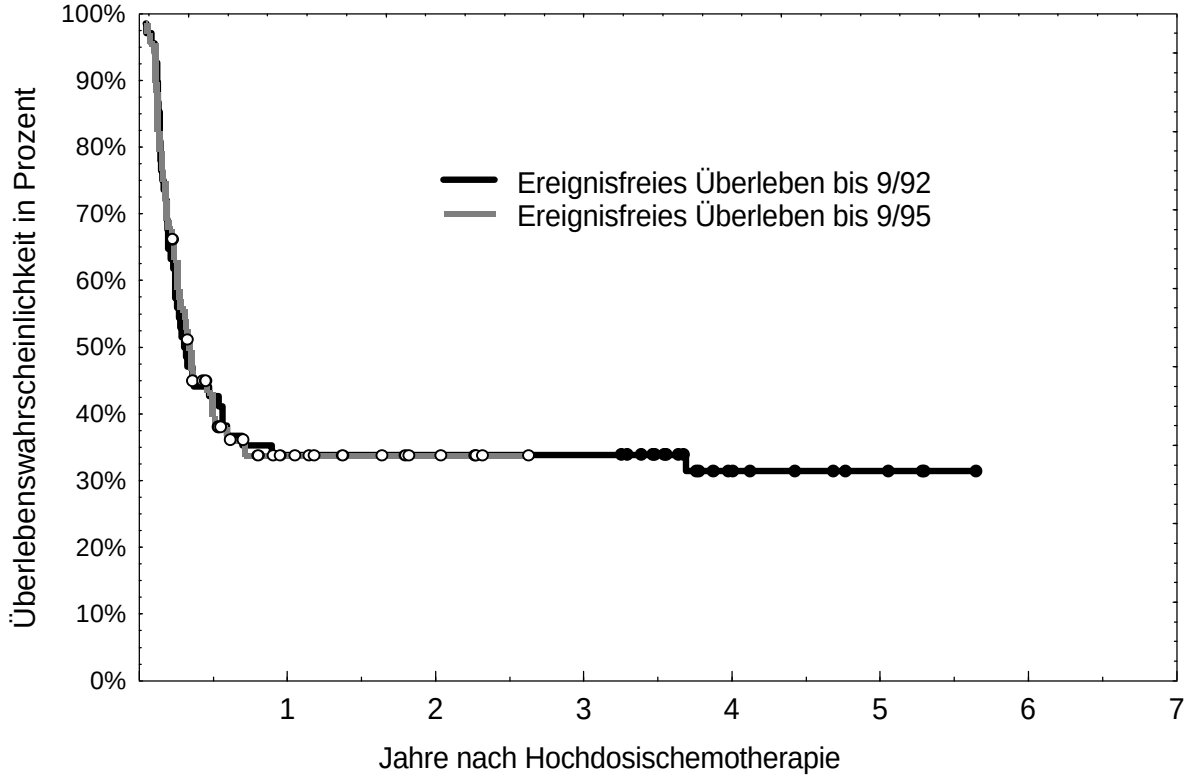


Abbildung 6: Ereignisfreies Überleben bei 68 Patienten der intialen Phase I/II Studie, die zum Zeitpunkt der initialen Auswertung für das Therapieansprechen auswertbar waren.

3.2.3. Spättoxizitäten

Ein besonderes Anliegen war es, das Ausmass an möglicherweise persistierenden Nebenwirkungen nach HDCT zu bestimmen. Die Ergebnisse der Evaluierung von Spättoxizitäten sind als Tabelle 10 dargestellt. Unter den 28 Langzeitüberlebenden standen persistierende Nierenfunktionseinschränkungen, bleibende periphere Polyneuropathien mit Par- und Dysästhesien sowie Hörminderungen im Vordergrund, die zum Teil das subjektive Befinden und die Alltagsaktivitäten der Patienten beeinträchtigten (Tabelle 10). Seltene persistierende Toxizitäten waren eine fortbestehende Dialysepflichtigkeit, das Auftreten einer transfusionsassoziierten Hepatitis C sowie einer Hüftkopfnekrose bei je einem Patienten. Insgesamt wurde bei etwa einem Drittel der Patienten aus der intialen Phase I/II Studie persistierende Nebenwirkungen beobachtet. Ein Patient, der nach HDCT ein Rezidiv erlitt und erfolgreich mit intermittierenden Gaben von oralem Etoposid behandelt wurde, entwickelte ca. 10 Monate nach HDCT eine sekundäre akute myeloische Leukämie, an der er verstarb [7].

Tabelle 10: Persistierende Nebenwirkungen nach HDCT bei 28 Langzeitüberlebenden.

	Max. Kreatinin nach HDCT		Persistierende Nebenwirkungen in Langzeitüberlebenen				
	All Patienten	Langzeit-überlebende	Maximaler Kreatininwert im Serum			PNS	Gehör
			< 1,5 mg/dl	> 1,5 mg/dl	Hämodialyse		
	Anzahl Pat.	Anzahl Pat.	Anzahl Pat.	Anzahl Pat.	Anzahl Pat.	Anzahl Pat.	Anzahl Pat.
< 1,5 mg/dl	35	14	13	1	0	3	1
1,5 - 1,99 mg/dl	16	8	6	2	0	1	2
2,0 - 2,99 mg/dl	9	2	2	0	0	1	0
> 3,0 mg/dl	8	2	1	1	0	1	0
Hämodialyse	6	2	0	1	1	2	2
Gesamt	N=74	N=28	N=22	N=5	N=1	N=8	N=5

Abkürzungen: Max. Kreatinin = Maximaler Kreatininwert im Serum; N = Anzahl Patienten; PNS = Peripheres Nervensystem; Gehör = Hörminderung oder Tinnitus; Pat. = Patienten.

3.3. Prospektiver randomisierter Vergleich von KMSC versus PBPC

3.3.1. Rationale

Die Myelotoxizität von Zytostatika ist deren wesentliche dosisbegrenzende Nebenwirkung, die nach einer HDCT durch die ASCR abgefangen werden soll. Dennoch stellen die praktisch immer nach HDCT bis zum Anwachsen und zur Expansion der übertragenen hämatopoetischen Progenitorzellen auftretende Leukopenien und Thrombopenien WHO Grad IV° eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität nach einer HDCT dar [5].
In den initialen Studien zum Einsatz einer HDCT wurden hämatopoetische Progenitorzellen ausschliesslich durch Aspiration aus dem Knochenmark gewonnen. Mit der Verfügbarkeit von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und der rasch sich entwickelnden Technologie, hämatopoetische Progenitorzellen im peripheren Blut zu quantifizieren und über Aphereseverfahren anzureichern, bot sich erstmals die Möglichkeit, PBPC in so grossem Umfang auch ohne zusätzliche KMSC zu gewinnen, dass diese zur klinischen Anwendung für eine ASCR nach HDCT ausreichend erschienen [5,28,45,74]. Allerdings war zu Beginn der 90er Jahre nicht klar, ob dieses Verfahren dem Einsatz von KMSC gleichwertig oder überlegen sein würde, und ob eine dauerhafte hämatopoetische Rekonstitution durch den alleinigen Einsatz von PBPC erzielt werden könne.
Da die meisten der Anfang der 90er Jahre hierzu vorliegenden Studien in ihrer Aussagekraft dadurch eingeschränkt waren, dass häufig nur retrospektive Vergleiche und Untersuchungen an sehr heterogenen Patientenkollektiven durchgeführt worden waren, entschlossen wir uns, noch überschneidend mit der intitialen Phase I/II Studie, einen prospektiven Vergleich von KMSC versus PBPC durchzuführen. Die Fragestellungen waren die Durchführbarkeit und die Mengen an hämatopoetischen Progenitorzellen, die durch das eine oder das andere Verfahren gewonnen werden konnten, sowie die klinische Beurteilung des Einsatzes von PBPC im Vergleich zu KMSC [4].

3.3.2. Patientenkollektiv

Von Januar 1991 bis einschliesslich April 1993 wurden 47 konsekutive Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren, für die die unter 2.2.1. und 2.2.2. genannten Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung einer HDCT galten, randomisiert, um die für die ASCR benötigten hämatopoetischen Progenitorzellen entweder aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut zu gewinnen. KMSC wurden wie in den Abschnitten 2.1. und 2.4.2. beschrieben, vor dem ersten Zyklus Chemotherapie durch multiple Aspirationen aus beiden dorsalen Beckenkämmen gewonnen. PBPC wurden nach dem ersten Zyklus Chemotherapie unter zusätzlicher Stimulation mit 5µg/kg G-CSF aus dem peripheren Blut separiert. Sowohl KMSC als auch PBPC wurden bis zur ASCR in flüssigem Stickstoff gelagert, unmittelbar vor ASCR aufgetaut und den Patienten ohne weitere Manipulation sofort i.v. übertragen [74,75]. Details zur Durchführung der Untersuchung liegen publiziert vor [4].

3.3.3. Ergebnisse

Beide Patientengruppen mit KMSC bzw. PBPC als ASCR waren vergleichbar, bezüglich des Stadiums ihrer Tumorerkrankung und der Art und Intensität der Vorbehandlung, so dass ein Vergleich beider Verfahren der ASCR möglich war. Ein Patient, der PBPC als

ASCR erhalten hatte, verstarb am Tag +4 an behandlungsbedingten Komplikationen, so dass die hämatopoetische Regeneration nur bei 46 Patienten, 23 Patienten in jedem Studienarm, beurteilt werden konnte. Geringfügige Einschränkungen in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse ergaben sich zudem durch die Tatsache, dass drei Patienten mit KMSC als ASCR wegen ungenügender Zellzahlen zusätzlich PBPC erhielten. Bei drei Patienten mit PBPC als ASCR wurden Dosisreduktionen des Medikamentes Ifosfamid aufgrund von unter der Therapie aufgetretenen Nierenfunktionsstörungen notwendig.
Alle Patienten hatten sowohl nach Übertragung von KMSC als auch von PBPC eine frühe hämatopoetische Regeneration und eine stabile hämatopoetische Rekonstitution. Wie Tabelle 11 entnommen werden kann, konnten durch die Separation von PBPC signifikant mehr hämatopoetische Progenitorzellen, gemessen an der Zahl MNC und CFU-GM gewonnen und übertragen werden, als durch die Aspiration von KMSC. Die Übertragung von PBPC führte zudem zu einer signifikant schnelleren Regeneration der Leukopoese und Thrombopoese nach ASCR (Abbildungen 7 und 8). Während der Unterschied bezüglich der Leukopoese im Median nur einen Tag betrug, war vor allem die im Median um sieben Tage schnellere Regeneration der Thrombopoese klinisch bedeutsam. Der klinische Nutzen der schnelleren hämatopoetischen Regeneration, z.B. in Form einer geringeren Transfusionsfrequenz und eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes, war durch die noch kleinen Fallzahlen der Studie nur im Trend erkennbar und nicht statistisch signifikant (Tabelle 12). Dennoch konnte erwartet werden, dass mit der Rekrutierung grösserer Patientenzahlen sich der beobachtete Vorteil einer schnelleren hämatopoetischen Regeneration zu Gunsten des Einsatzes von PBPC auch bezüglich dieser klinischen Parameter statistisch nachweisen lassen würde. Ein Vorteil bezüglich des Therapieansprechens oder des Gesamtüberlebens nach HDCT ergab sich für den Einsatz von PBPC nicht (Abbildung 9).

Tabelle 11: Zellzahlen des ASCR bei Patienten mit KMSC versus PBPC.

	KMSC (n=23)	**PBPC** (n=24)	
• MNC x 10^8 pro kg Körpergewicht Empfänger			#
Median (Spanne)	**0.77** (0,2 - 8,6)	**6.21** (3,0 - 13,2)	
• CFU-GM x 10^4 pro kg Körpergewicht Empfänger			#
Median (Spanne)	**2.48** (0,3 - 12,8)	**13.12** (3,5 - 86.1)	

Abkürzungen: KMSC = hämatopoetische Progenitorzellen aus dem Knochenmark; PBPC = hämatopoetische Progenitorzellen aus dem peripheren Blut; MNC = mononukleäre Zellen; CFU-GM = Kolonie-bildende-Einheiten Granulozyten-Makrophagen. # = die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind mit einer Wahrscheinlichkeit $p < 0,0001$ statistisch signifikant (Mann-Whitney Test).

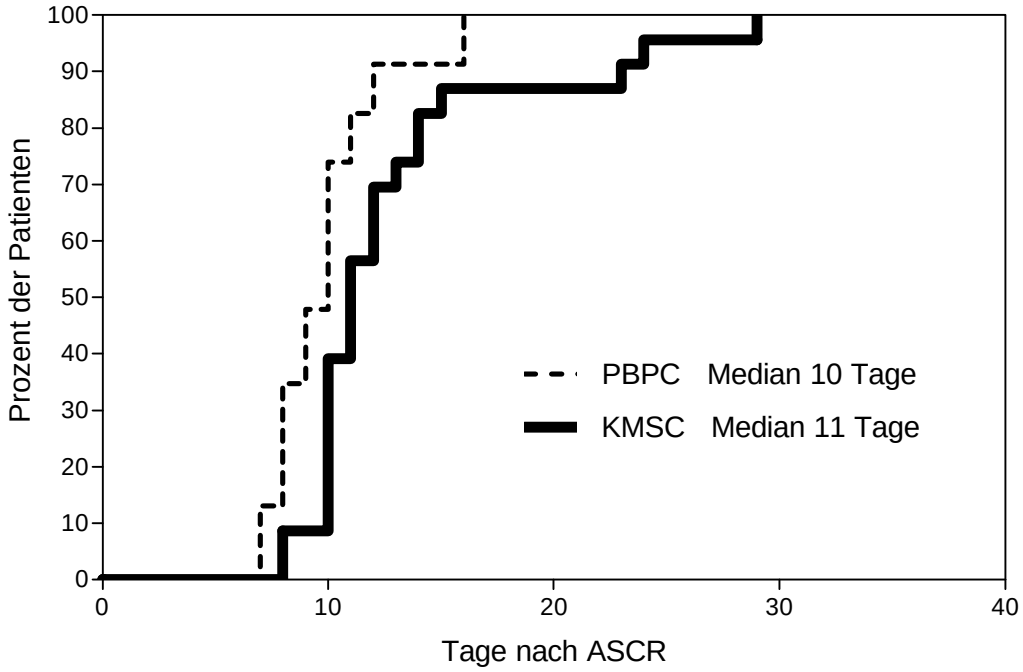


Abbildung 7: Regeneration der Leukopoese nach ASCR. Dargestellt ist die Zeit bis zum Erreichen von Leukozytenzahlen > 1000 /µl im peripheren Blut bei Patienten mit KMSC ( ) im Vergleich zu Patienten mit PBPC (· · ·) als ASCR.

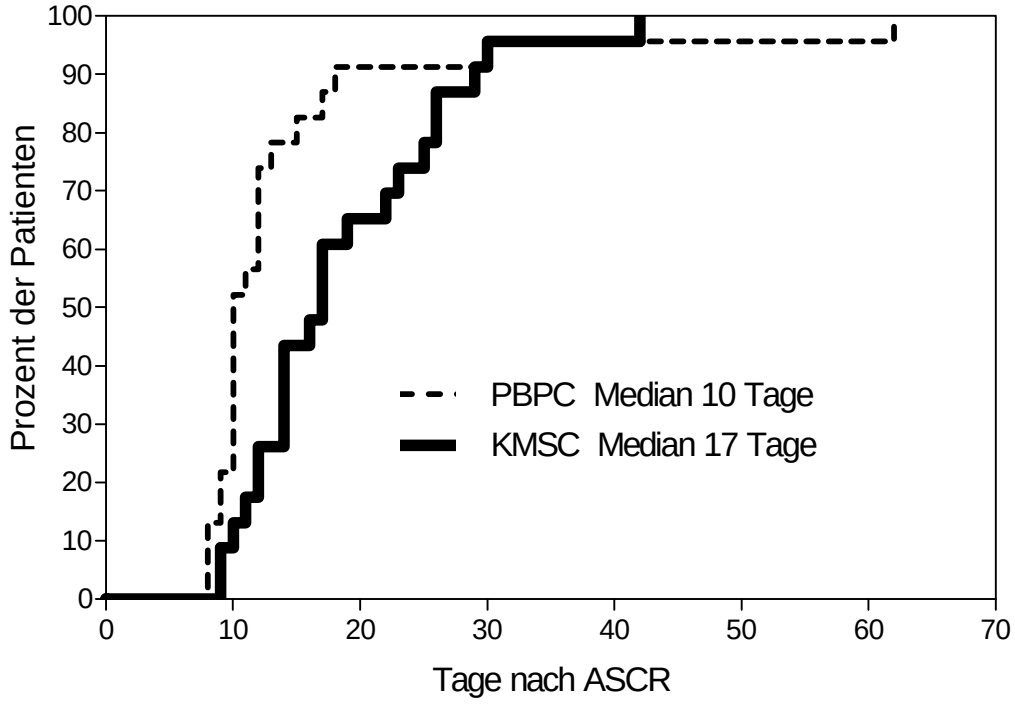


Abbildung 8: Regeneration der Thrombopoese nach ASCR. Dargestellt ist die Zeit bis zum Erreichen von Thrombozytenzahlen > 20 000 /µl im peripheren Blut ohne Substitution bei Patienten mit KMSC ( ) im Vergleich zu Patienten mit PBPC (· · ·) als ASCR.

Tabelle 12: Klinischer Verlauf bei Patienten mit KMSC im Vergleich zu Patienten mit PBPC als ASCR.

	KMSC (n=23)		**PBPC §** (n=23)		**Signifikanz Niveau #**
	Median	(Spanne)	**Median**	(Spanne)	
- Tage mit Fieber > 38°C	**4**	(0 - 20)	**5**	(0 - 15)	p = 0.90
- Tage mit i.v. Antibiotika	**11**	(6 - 49)	**9**	(0 - 22)	p = 0.06
- Anzahl Thrombozytenkonzentrate	**6**	(2 - 29)	**5**	(1 - 19)	p = 0.25
- Tage mit Substitution TK	**12**	(7 - 41)	**9**	(6 - 30)	p < 0.01
- Anzahl Erythrozytenkonzentrate	**8**	(2 - 36)	**6**	(2 - 20)	p = 0.40
- Tage mit Substitution EK	**12**	(5 -72)	**8**	(4 - 30)	p = 0.03
- Krankenhaustage nach ASCR	**19**	(13 -51)	**16**	(11- 33)	p = 0.16

Abkürzungen und Erläuterungen: KMSC = hämatopoetische Progenitorzellen aus dem Knochenmark; PBPC = hämatopoetische Progenitorzellen aus dem peripheren Blut; i.v. = intravenös; TK = Thrombozytenkonzentrat; EK = Erythrozytenkonzentrat; ASCR = autologe Stammzellrückgabe; # Berechnung nach dem Mann-Whitney Test; **§** = ein Patient verstarb und wurde bei der Beurteilung des klinischen Verlaufes nicht einbezogen.

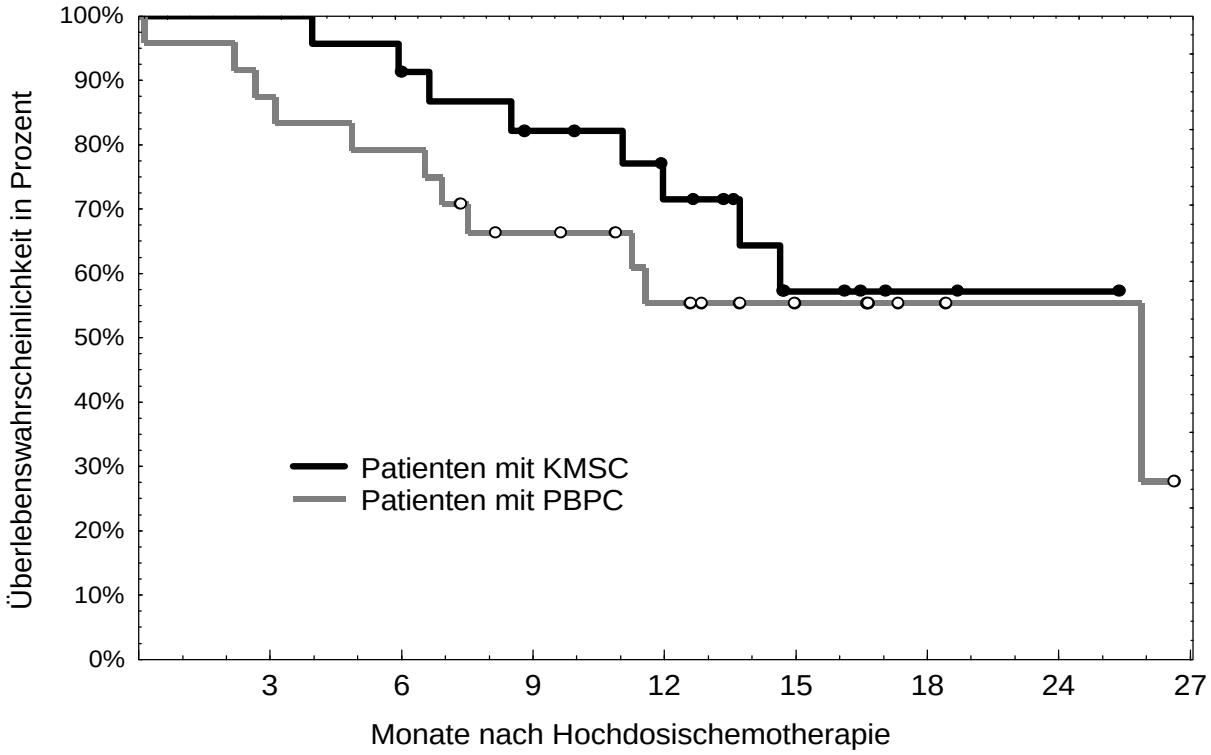


Abbildung 9: Gesamtüberleben bei 23 Patienten mit KMSC (●) im Vergleich zu 24 Patienten mit PBPC (O) als ASCR.

3.4. Untersuchung zum Einfluss der Nephrotoxizität auf die hämatopoetische Regeneration nach ASCR

3.4.1. Rationale der Analyse

Wie in Abschnitt 3.1.3.1. beschrieben, war eine klinisch manifeste Nephrotoxizität eine der im Vordergrund stehenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen der hochdosierten Kombination der Medikamente Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid [75]. Trotz des erfolgreichen Einsatzes von PBPC als ASCR bestand jedoch der Eindruck fort, dass Patienten mit Auftreten von akuter Nephrotoxizität nach HDCT eine verzögerte hämatopoetische Regeneration im Vergleich zu Patienten ohne Auftreten von akuter Nephrotoxizität nach HDCT zeigten. Theoretische Überlegungen einer relativen Überdosierung durch eine verzögerte renale Elimination der Zytostatika, persistierende Zytostatikaspiegel zum Zeitpunkt des ASCR sowie ein entstandener Schaden am Knochenmarkstroma hätten mögliche Erklärungen hierfür darstellen können. Da pharmakologische Messungen nicht ohne weiteres durchführbar waren, sollte eine retrospektive Auswertung der Objektivierung der klinischen Beobachtung einer verzögerten hämatopoetischen Rekonstitution bei Patienten mit Auftreten akuter Nephrotoxizität nach HDCT dienen.

3.4.2. Patientenkollektiv und Methoden

Alle Behandlungsdaten von 150 konsekutiven Patienten, die zwischen August 1989 und September 1995, wie im Abschnitt 2.1. dargestellt, einheitlich mit konventionell-dosierter Salvagechemotherapie gefolgt von einem Zyklus HDCT mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid behandelt worden waren, wurden nochmals besonders bezüglich des Auftretens akuter Nephrotoxizität und ihrer hämatopoetischen Regeneration hin untersucht. Für alle Patienten wurde die Kreatininclearance anhand der von Cockroft beschriebenen Formel berechnet [21]. Analog publizierter Definitionen wurde als akute Nephrotoxizität ein Abfall der berechneten Kreatininclearance um 50% oder mehr oder ein absoluter Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 1,0 mg/dl gewertet [77]. Alle Patienten erfüllten die im Abschnitt 2.2.1 genannten Einschlusskriterien für die Durchführung einer HDCT. Details zu der Analyse und den dort angewandten Methoden liegen publiziert vor [8]. Die statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Klaus Lenz, Biometriker der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Freien Universität Berlin, durchgeführt.

3.4.3. Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 43/150 (29%) die in der Analyse festgelegten Kriterien einer akuten Nephrotoxizität. Beide Patientengruppen mit und ohne akuter Nephrotoxizität waren vergleichbar hinsichtlich ihrer wesentlichen Charakteristika, insbesondere bezüglich ihrer Vorbehandlung mit dem Medikament Cisplatin und ihrer Nierenfunktion vor HDCT. Es liessen sich somit keine Risikofaktoren für das Auftreten akuter Nephrotoxizität identifizieren. Die Verteilung der Nierenfunktion vor HDCT und dem schlechtesten Wert der Nierenfunktion nach HDCT ist für die beiden Patientengruppen mit und ohne akuter Nephrotoxizität als Abbildung 10 dargestellt.

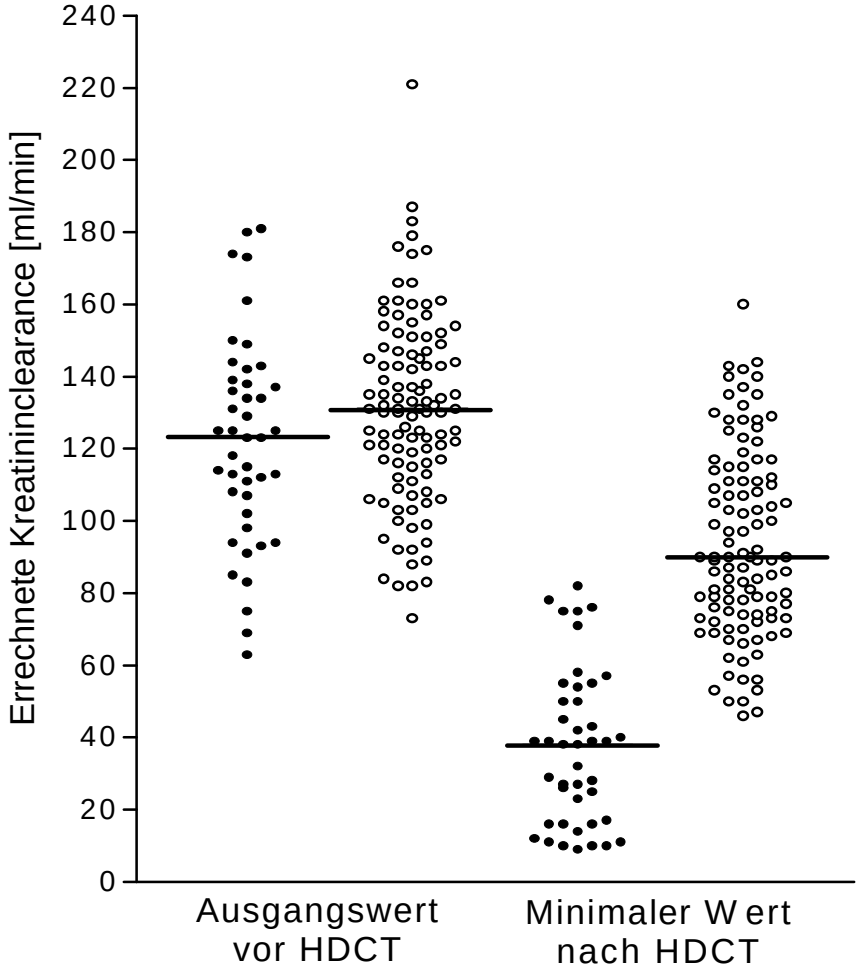


Abbildung 10: Nach der Cockroft Formel [21] berechnete Kreatininclearance bei 43 Patienten mit akuter Nephrotoxizität (●) und 107 Patienten ohne akuter Nephrotoxizität(O) nach HDCT.

Bei den meisten Patienten trat akute Nephrotoxizität in engem zeitlichen Kontext während oder unmittelbar nach HDCT auf. Nur drei Patienten entwickelten akute Nephrotoxizität später am Tag +15, Tag +21 und Tag +30 nach ASCR im Zusammenhang mit der i.v. Anwendung von Amphotericin B. Zwölf Patienten mit akuter Nephrotoxizität wurden dialysepflichtig. Fünf Patienten, die an behandlungsbedingten Komplikationen verstarben und erfüllten alle unmittelbar vor deren Tod die Kriterien akuter Nephrotoxizität, zumeist im Zusammenhang mit einem Multiorganversagen. Akute Nephrotoxizität war bei den überlebenden Patienten bis zum Entlassungszeitpunkt zumindest teilweise reversibel. Nur zwei Patienten blieben über den Entlassungszeitpunkt hinaus dialysepflichtig. Allerdings hatten im Vergleich zu Patienten ohne akute Nephrotoxizität nach HDCT Patienten mit akuter Nephrotoxizität zum Zeitpunkt der Entlassung noch eine schlechtere Nierenfunktion gemessen an der Höhe des Serumkreatinins [Median 1,3 mg/dl (Spanne 0,5 - 6,0 mg/dl) versus Median 0,9 mg/dl (Spanne 0,5 - 1,4 mg/dl; $p < 0,001$]. Eine schlechtere Nierenfunktion bei Patienten mit akuter Nephrotoxizität nach HDCT im Vergleich zu Patienten ohne akute Nephrotoxizität nach HDCT liess sich auch im gesamten

Nachbeobachtungszeitraum mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten nachweisen [8].
Verglichen mit Patienten ohne akute Nephrotoxizität nach HDCT waren in univariater Analyse sowohl die hämatologischen Toxizitäten gemessen an der Dauer bis zur Regeneration der Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten und der Substitutionsbedürftigkeit mit Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten signifikant ausgeprägter als auch die extrarenalen nicht-hämatologischen Toxizitäten gemessen anhand der modifizierten WHO Skala [84]. Ebenso war der klinische Verlauf gemessen an der Anzahl von Fiebertagen, der Notwendigkeit parenteraler Ernährung und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes für Patienten mit akuter Nephrotoxizität signifikant ungünstiger (Tabelle 13).

Tabelle 13: Klinischer Verlauf bei Patienten mit und ohne akuter Nephrotoxizität nach HDCT.

	Mit Nephro-toxizität (n=38) **§** **Median** (Spanne)	**Ohne Nephro-toxizität** (n=107) **Median** (Spanne)	**Signifikanz Niveau** #
• Tage bis Leukozyten > 1000 /µl	**12** (7 - 80)	**11** (7 - 30)	p < 0,05
• Tage bis Neutrophile > 500 / µl	**12,5** (7 - 98)	**11** (7 - 36)	p < 0,05
• Tage bis Thrombozyten > 20000 /µl	**17** (8 - 48)	**12,5** (7 - 42)	p < 0,001
• Anzahl Thrombozytenkonzentrate	**9** (3 - 36)	**5** (1 - 29)	p < 0.001
• Anzahl Erythrozytenkonzentrate	**10** (2 - 57)	**6** (0 - 30)	p < 0,001
• Tage mit Fieber > 38°C	**9,5** (0 - 46)	**7** (0 - 28)	p < 0,05
• Tage mit i.v. Antibiotika	**15,5** (6 - 99)	**13** (0 - 34)	p < 0,001
• Tage mit parenteraler Ernährung	**18** (6 - 82)	**12** (0 - 34)	p < 0,001
• Krankenhaustage nach ASCR	**27** (13 -104)	**19** (11 - 45)	p < 0,001

Abkürzungen: § = Auswertung und Darstellung nur derjenigen Patienten, die nicht an therapieassoziierten Toxizitäten unmittelbar nach HDCT verstarben; **#** = Berechnung nach dem Mann-Whitney Test.

Während sich in univariater Analyse eine signifikant verzögerte hämatopoetische Regeneration trotz ASCR bei Patienten mit akuter Nephrotoxizität nach HDCT nachweisen liess, war dies in multivariater Analyse unter Hinzuziehung weiterer Einflussvariablen nicht mehr der Fall, und beide Patientengruppen mit und ohne akute Nephrotoxizität nach HDCT unterschieden sich bezüglich ihrer hämatopoetischer Rekonstitution nicht mehr.
Zwei wesentliche Neuerungen hatten seit Beginn der Untersuchungen zur HDCT bei rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren im August 1989 die Durchführung des Verfahrens beeinflusst. Mit Beginn der klinischen Zulassung der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF wurden etwa ab Januar 1991 bei Patienten diese Medikamente routinemässig nach HDCT eingesetzt. Es konnte demnach erwartet werden, dass Patienten mit zusätzlicher Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren nach HDCT eine schnellere Regeneration der Leukozyten und Neutrophilen im Vergleich zu Patienten zeigen würden, die keine hämatopoetischen Wachstumsfaktoren erhielten.
Wie im Abschnitt 3.3.3. dargestellt, führte auch der Einsatz von PPBC an Stelle von KMSC als ASCR zu einer signifikant schnelleren Regeneration und dauerhaften Rekonstitution der gesamten Hämatopoese. Mit zunehmender Verfügbarkeit der Stammzelltechnologie verdrängte der Einsatz von PBPC als ASCR den Einsatz von KMSC bei Patienten nach HDCT fast völlig. Daher wurden die beiden Variablen "Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren" und "Einsatz von PBPC" zusätzlich zu der Variable "Auftreten akuter Nephrotoxizität" hinsichtlich ihres Einflusses auf die Regeneration der Leukozyten, der Neutrophilen und der Thrombozyten mittels einer Regressionsanalyse nach Cox untersucht. Die Ergebnisse sind als Tabelle 14 dargestellt. Eine "hazard ratio" von 1 entspricht keinem Einfluss, eine "hazard ratio" kleiner 1 entspricht einer beschleunigten Regeneration und eine "hazard ratio" grösser 1 entspricht einer verzögerten Regeneration.

Tabelle 14: Multivariate Untersuchung der drei wichtigsten Einflussgrössen auf die hämatopoetische Regeneration nach HDCT und ASCR.

	Tage bis zur Regeneration der Leukozyten auf > 1000 / µl	Tage bis zur Regeneration der Neutrophilen auf > 500 / µl	Tage bis zur Regeneration der Thrombozyten auf > 20000 /µl
	Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
PBPC	0.67 (0.56 - 0.80) §	0.65 (0.54 - 0.77) §	0.66 (0.55 - 0.79) §
G-CSF / GM-CSF	0.77 (0.61 - 0.97) #	0,70 (0.55 - 0.88) #	0.96 (0.77 - 1.21)
Nephrotoxiztiät	1.14 (0.94 - 1.40)	1,13 (0.92 - 1.38)	1.14 (0.93 - 1.39)

Abkürzungen und Erläuterungen: CI = Konfidenzintervall; PBPC = Einsatz hämatopoetischer Progenitorzellen aus dem peripheren Blut; G-CSF = Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem-Faktor; GM-CSF = Einsatz Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem-Faktor; Nephrotoxizität = Auftreten akuter Nephrotoxizität nach HDCT; **§** = statistische Wahrscheinlichkeit $p < 0,001$; # = statistische Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$; als multivariates Testverfahren wurde die Regressionsanalyse nach Cox eingesetzt.

3.5. Untersuchung zum Einfluss von klinischen Prognosefaktoren für das Therapieergebnis nach HDCT

3.5.1. Rationale der Analyse

Mit zunehmender Erfahrung im Einsatz einer HDCT wurde rasch die Bedeutung von Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach HDCT bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren deutlich [5,6,10,65]. Erstens zeigte sich, dass sehr weitgehende Unterschiede in den Erfolgsaussichten einer HDCT für einzelne Patientenkollektive bestanden. Man wollte daher Patienten, die voraussichtlich auch von einer HDCT nicht profitieren würden, den Aufwand und die Toxizität des Verfahrens ersparen. Zweitens erschwerten sehr unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien, unterschiedliche Definitionen klinischer Variablen und die uneinheitliche Dokumentation des Therapieerfolges, Vergleiche der Therapieergebnisse unterschiedlicher Zentren und Vergleiche unterschiedlicher Konzepte eine HDCT bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren einzusetzen [50,81]. So war es bis Mitte der 90er Jahre nur in beschränkten Umfang möglich, eine Einschätzung des tatsächlichen Stellenwertes einer HDCT in verschiedenen klinischen Konstellationen vorzunehmen. Aus diesem Grund sollte in einem multizentrisch angelegten Projekt eine retrospektive Analyse der Charakteristika und der Behandlung von Patienten erfolgen, die im Rahmen von Therapiestudien eine HDCT erhalten hatten [6].

3.5.2. Patientenkollektiv und Methoden

Für die Analyse wurden Patienten- und Behandlungsdaten von 310 konsekutiven Patienten dokumentiert und retrospektiv ausgewertet, die an drei grossen Zentren in den USA, Frankreich, Österreich sowie am Virchow Klinikum in Berlin im Zeitraum von April 1984 bis Juli 1993 behandelt worden waren. Von diesem Patientenkollektiv wurden 27 Patienten von der weiteren Analyse ausgeschlossen: 2 Frauen, die wegen trophoblastischer Tumoren mit HDCT behandelt worden waren, und 25 Männer mit Keimzelltumoren, die Mitte der 80er Jahre mit einem Schema behandelt wurden, welches das Medikament Carboplatin nicht enthielt, und das nach bereits nach den zu Analysebeginn geltenden Begriffen einer HDCT nicht mehr entsprach. Details zu der Analyse und den angewandten Methoden liegen publiziert vor [6]. Die für alle Patienten in der Analyse angewandten Definitionen sind in den Abschnitten 2.5. und 2.6. dargestellt. Alle statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Andrew Kramar, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Frankreich durchgeführt.

3.5.3. Ergebnisse

3.5.3.1. Untersuchung der Variablen und Etablierung eines Prognosescores für das Therapieansprechen nach HDCT

Die wichtigsten Patientencharakteristika der 283 Patienten, die in die Analyse eingegangen waren und die Therapieergebnisse in Abhängigkeit dieser Charakteristika sind als Tabelle 15 dargestellt. Die Ansprechraten für die gesamte Patientengruppe waren 18% CR, 13%, pCR, 5% sCR, 19% PRm-, 14% PRm+, 2% SD und 21% PD. Immerhin 8% der Patienten verstarben nach HDCT an therapieassoziierten Komplikationen. Die mediane Nachbeobachtungszeit überlebender Patienten betrug 21 Monate (Spanne 2 - 75 Monate).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die gesamte Patientengruppe lag bei 51% nach einem Jahr, bei 36% nach zwei Jahren und bei 30% nach drei Jahren. Die ereignisfreie Überlebenszeit für die gesamte Patientengruppe lag bei 32% nach einem Jahr, bei 30% nach zwei Jahren und bei 29% nach drei Jahren.

Tabelle 15: Patientencharakteristika und Therapieansprechen nach HDCT bei 283 Patienten aus den USA, Frankreich, Österreich und Deutschland.

	Anzahl Patienten			**CR/PRm-Rate**	**Ereignisfreies Überleben**	
	No.	*(%)*		*in %*	*in %*	
Primärlokalisation des Tumors						
gonadal	223	*(79)*		58	34	
retroperitoneal	23	*(8)*		48	22	
mediastinal	25	*(9)*		44	12	
retroperitoneal/mediastinal	12	*(4)*		50	25	¶
Maximales Ansprechen auf vorangegangene Primärtherapie #						
CR/PRm-	178	*(63)*		64	29	
PRm+/SD/PD	104	*(36)*	§	41	33	
Maximales Ansprechen auf vorangegangene Salvagetherapie #						
CR/PRm-	141	*(50)*		70	37	
PRm+/SD/PD	116	*(41)*	§	41	22	¶
Maximale Dauer einer CR/PRm- nach Salvagetherapie #						
< ein Monat	13	*(5)*		62	8	
ein bis drei Monate	30	*(11)*		70	30	
drei Monate bis ein Jahr	39	*(14)*		56	28	
> ein Jahr	10	*(4)*		50	40	
Anzahl Salvagetherapien vor HDCT						
keine	26	*(..9)*		42	35	
eine	172	*(61)*		59	32	
zwei oder mehr	85	*(30)*		53	26	
Sensitivität auf Cisplatin vor HDCT						
sensitiv	168	*(59)*		70	42	
refraktär	72	*(26)*		36	19	
absolut refraktär	43	*(15)*	§	30	2	¶

(Fortsetzung Tabelle 15)

	Anzahl Patienten			CR/PRm Rate	Ereignisfreies Überleben	
	No.	*(%)*		*in %*	*in %*	
Tumorstadium vor HDCT						
CR, minimal oder moderat	146	*(52)*		67	35	
fortgeschritten	137	*(48)*	§	43	26	¶
Höhe des HCG vor HDCT #						
< 10 U/l	163	*(57)*		67	39	
< 1000 U/l	74	*(26)*		54	28	
< 10000 U/l	30	*(11)*		17	3	
≥ 10000 U/l	15	*(5)*	§	7	7	¶
Höhe des AFP vor HDCT #						
< 30 ng/ml	204	*(72)*		64	36	
< 1000 ng/ml	37	*(13)*		46	22	
< 10000 ng/ml	30	*(11)*		13	13	
≥ 10000 ng/ml	5	*(2)*	§	40	20	¶
Höhe der LDH vor HDCT #						
< 340 U/l	174	*(61)*		59	35	
< 670 U/l	39	*(14)*		64	28	
≥ 670 U/l	22	*(8)*		41	18	

Abkürzungen und Erläuterungen: CR = komplette Remission; PRm- = partielle Remission mit negativen Tumormarkern; PRm+ = partielle Remission mit positiven Tumormarkern; SD = stabile Tumorerkrankung; PD = progrediente Tumorerkrankung; HCG = humanes Chorion Gonadotropin; AFP = Alpha-Fetoprotein; LDH = Laktatdehydrogenase; HDCT = Hochdosischemotherapie; # = Informationen nicht für alle Patienten vorliegend; § = statistische Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ nach dem Chi-Quadrat Test; ¶ = statistische Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ nach dem Log-Rank Test;

Wie bereits aus Tabelle 15 ersichtlich ist, waren die Erfolgsaussichten nach HDCT stark von den Patientencharakteristika und vor allem von dem Ansprechen eines Tumors auf vorangegangene CDCT vor HDCT abhängig. Nachdem die prognostisch bedeutsamen Variablen zunächst in einem ersten Schritt mit Hilfe des Log-Rank Testes univariat identifiziert wurden, wurden in einem nächsten Schritt alle Variablen, die in der univariaten Testung einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben nach HDCT hatten, mittels der Regressionsanalyse nach Cox einer multivariaten Testung unterzogen.
Die bei multivariater Testung identifizierten Einflussgrössen sind als Tabelle 16 dargestellt. Um die Handhabung der Ergebnisse für die klinische Anwendung zu erleichtern, wurde je nach Stärke der Einflussgrössen diesen Variablen ein Scorewert zugeordnet. Mit Hilfe der so ermittelten Scorewerte wurden empirisch drei Kategorien gebildet, in denen Patienten

innerhalb einer Kategorien eine ähnliche, bezüglich der Patienten der anderen beiden Kategorien jedoch eine statistisch signifikant unterschiedliche Prognose hatten. Die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben nach HDCT für Patienten der einzelnen Prognosekategorien ist als Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 13: Einflussgrössen mit multivariat nachgewiesener statistischer Signifikanz auf das Überleben nach HDCT.

Einflussgrössen	**ß-coeff.**	**Hazard Ratio**	**95 % CI der Hazard Ratio**	**Sign.**	**Score**
Progrediente Erkrankung #	0.412	1.51	1.06 - 2.06	0.024	**1**
Mediastinaler Primärtumor #	0.522	1.69	1.06 - 2.69	0.029	**1**
Cisplatin-refraktäre Erkrankung #	0.536	1.71	1.19 - 2.46	0.004	**1**
Absolut cisplatin-refraktäre Erkrankung #	0.683	1.98	1.28 - 3.06	< 0.002	**2**
HCG vor HDCT > 1000 U/l #	0.866	2.38	1.61 - 3.52	< 0.001	**2**

Abkürzungen und Erläuterungen: ß-coeff. = Beta-Koeffizient; CI- = Konfidenzintervall; Sign. = Ergebnis der Signifikanztestung mittels der Regression nach Cox; Score = empirisch zugeordneter Scorewert; HCG = humanes Chorion Gonadotropin; AFP = Alpha-Fetoprotein; # = jeweils zum Zeitpunkt unmittelbar vor Hochdosischemotherapie.

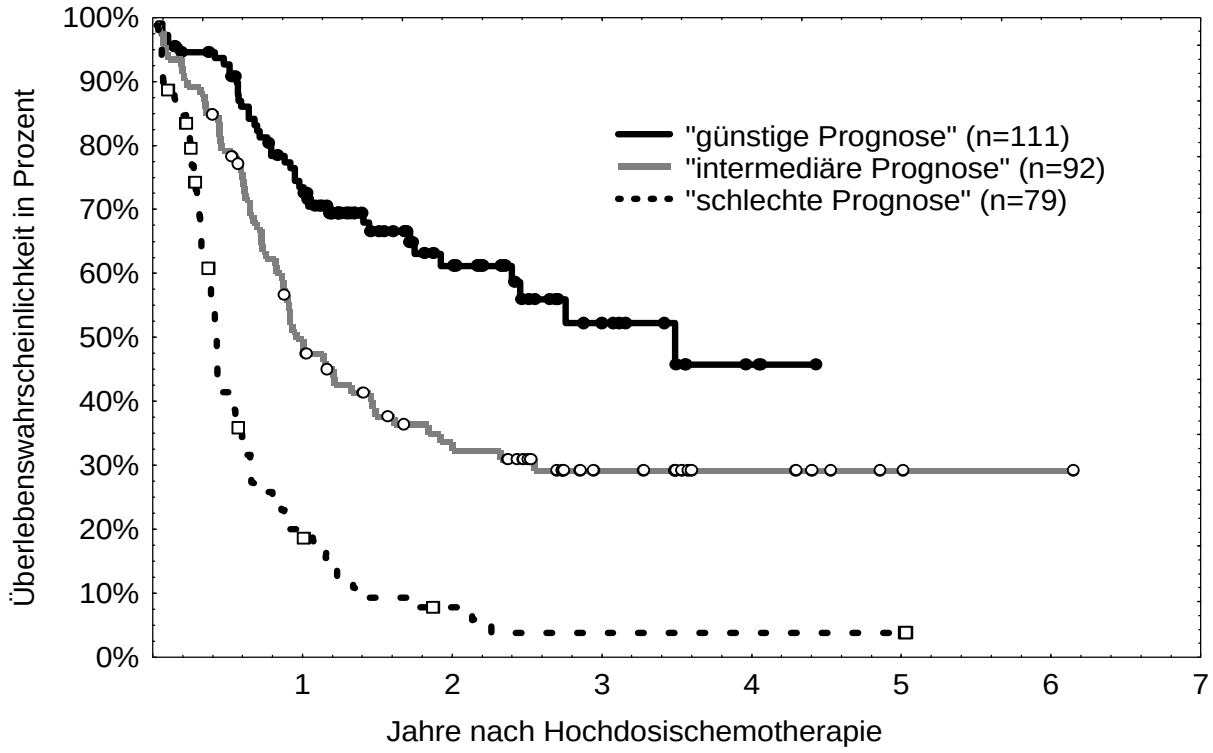


Abbildung 11: Gesamtüberleben nach HDCT in den Patientenkategorien "günstige Prognose" (Scorewert = 0), "intermediäre Prognose" (Scorewert = 1 oder 2) und "schlechte Prognose" (Scorewert > 2).

Es zeigte sich, dass es möglich war, auf der Grundlage der Ergebnisse der Multivarianzanalyse Gruppen von Patienten zu identifizieren, die sich bezüglich der Remissionsraten, des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens signifikant voneinander unterschieden. Insbesondere Patienten mit "schlechter Prognose" für ein Langzeitüberleben nach HDCT profitierten trotz des intensiven Verfahrens nicht.

3.5.3.2. Prospektive Validierung des Prognosescores für das Therapieergebnis nach HDCT

Um zu überprüfen, inwieweit der von uns entwickelte Prognosescore bei prospektiver Überprüfung an einem unabhängigen Patientenkollektiv Bestand haben würde, teilten wir mittels des Prognosescores diejenigen 46 Patienten, die seit der Entwicklung des Scores mit dem im Abschnitt 2.1. dargestellten einheitlichen Konzept einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie mit PEI, gefolgt von einem Zyklus HDCT mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid behandelt worden waren, den jeweils zutreffenden Prognosekategorien zu [69]. Die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben in den jeweiligen Prognosekategorien sind als Abbildung 12 dargestellt. Am ehesten aufgrund der methodisch bedingten kleineren Gruppen und der kürzeren Nachbeobachtungszeit, lagen die Kurven in der prospektiv untersuchten Gruppe von 46 Patienten etwas schlechter als in der vorangehend und retrospektiv analysierten Gruppe von 104 Patienten, an deren Daten der Prognosescore entwickelt worden war. Dennoch zeigte sich, dass der Prognosescore auch bei prospektiver Überprüfung geeignet war, die Patientengruppen klar zu trennen [69].

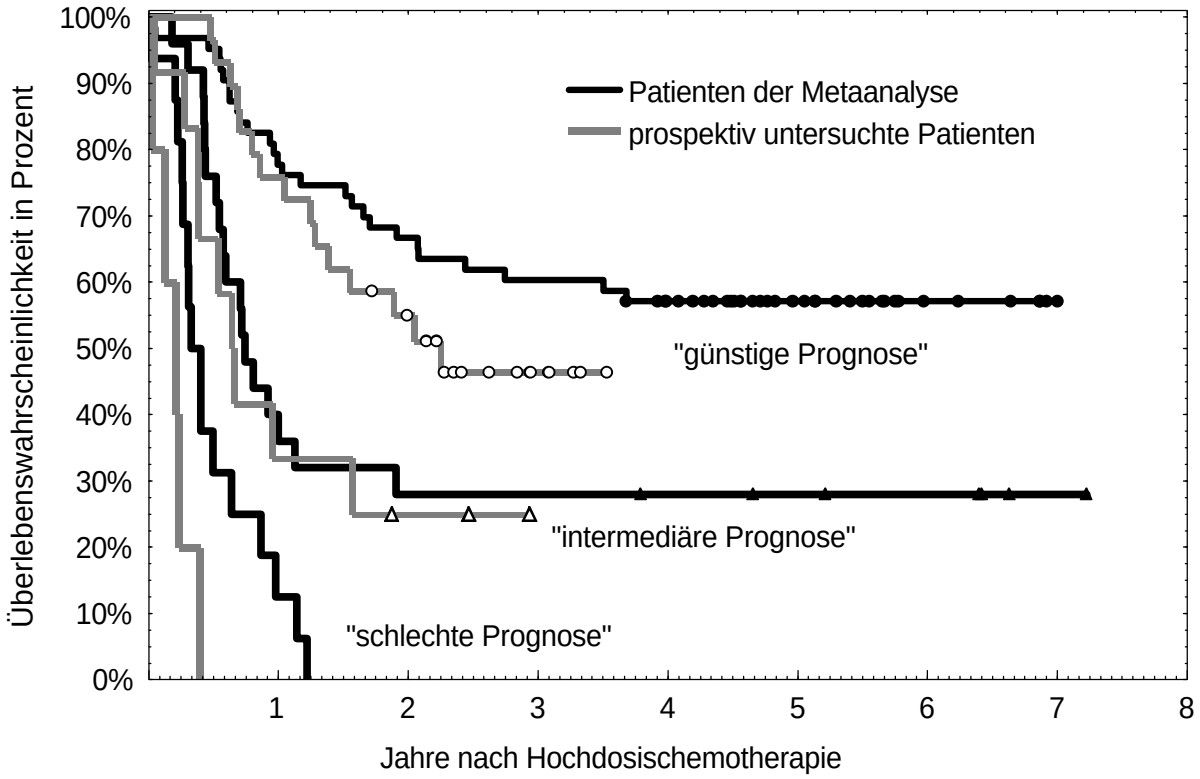


Abbildung 12: Gesamtüberleben von Patienten je nach Prognosescore für das Therapieergebnis nach HDCT bei 104 Patienten der retrospektiven Metaanalyse im Vergleich zu 46 prospektiv untersuchten Patienten.

3.6. "Matched-pair" Analyse der HDCT im Vergleich zu einer alleinigen konventionell-dosierten Salvagechemotherapie

3.6.1. Rationale

Obwohl die HDCT die einzige noch kurative Therapiemassnahme bei Patienten mit einem oder mehreren fehlgeschlagenen Salvagetherapieversuchen und/oder refraktärer Erkrankung darstellt, für die aufgrund multipler Tumorlokalisationen und/oder hoher Tumormarker eine radikale Chirurgie nicht in Betracht kommt, bleibt angesichts des Fehlens prospektiver und randomisierter Daten der Nutzen eines frühen Einsatzes der HDCT im ersten Salvagetherapieversuch umstritten [5,19,39,50,65,81]. Eine prospektive, randomisierte Studie rekrutiert derzeit für den ersten Salvagetherapieversuch bei cisplatinsensitiven Patienten und vergleicht eine alleinige konventionell-dosierte Salvagechemotherapie mit vier Zyklen PEI mit drei Zyklen desselben Schemas plus einem Zyklus HDCT mit Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid [5,65].
Da jedoch die Ergebnisse dieser Studie in den kommenden Jahren noch nicht verfügbar sein werden, andererseits aber durch eigene Voruntersuchungen Prognosefaktoren zur Verfügung stehen, welche die Voraussetzung für eine "matched-pair" Analyse darstellen, sollte der Stellenwert einer HDCT im Vergleich zu einer alleinigen konventionell-dosierten Chemotherapie mit Hilfe einer "matched-pair" Analyse untersucht werden [11].

3.6.2. Patientenkollektiv und Methoden

Um nur Patienten im ersten Salvagetherapieversuch einzuschliessen, um eine möglichst einheitliche Vorbehandlung der Patienten sicherzustellen und um mögliche Verzerrungen durch den Einschluss von Patienten mit zweifelhafter Indikation zur Durchführung einer Salvagechemotherapie auszuschliessen, wurden die folgenden Kriterien zur Definition des Patientenkollektives gewählt, das analysiert werden sollte. Es galten als Einschlusskriterien für die Analyse: (1) Vorliegen eines nichtseminomatösen Keimzelltumors; (2) cisplatinhaltige Vortherapie; (3) unzweideutiger Progress oder Rezidiv nach Primärtherapie; (4) keine vorausgegangene Salvagechemotherapie; (5) cisplatinhaltige Salvagetherapie mit oder ohne HDCT. In dem Kollektiv von 150 Patienten des Virchow Klinikums Berlin, die von August 1989 bis September 1995 einheitlich mit der in den Abschnitten 2.1. bis 2.4. dargestellten Salvagetherapie behandelt worden waren, erfüllten 74/150 (49%) aller Patienten und 74/108 (69%) derjenigen Patienten, die eine HDCT als ersten Salvagetherapieversuch erhalten hatten, diese Kriterien. Als Vergleichskollektiv wurden 154 Patienten herangezogen, die in Studien des "Medical Research Councils" in Grossbritannien oder am Klinikum Grosshadern in München eine alleinige konventionell-dosierte Salvagechemotherapie erhalten hatten. In diesem mit CDCT behandelten Vergleichskollektiv erfüllten 119/154 (77%) Patienten die Einschlusskriterien für die Analyse. Alle statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit Mrs. Sally Stenning, Medical Research Council, Clinical Trials Unit, Cambridge, Grossbritannien durchgeführt [11].
Für jeden Patienten mit HDCT wurde ein vergleichbarer Patient gesucht, der eine alleinige CDCT als Salvagechemotherapie erhalten hatte. Die Faktoren, die zur Identifikation der Patientenpaare herangezogen wurden, waren wie folgt: (1) Lokalisation des Primärtumors; (2) Ansprechen auf Primärtherapie; (3) rezidivfreies Zeitintervall nach Primärtherapie; (4) Höhe des HCG im Serum bei Rezidivdiagnose; (5) Höhe des AFP im Serum bei Rezidivdiagnose. Die Faktoren, die zur Identifikation der Patientenpaare herangezogen

wurden, sind in Tabelle 17 dargestellt. Wurde mehr als ein passender Patient mit CDCT gefunden, wurde derjenige ausgewählt, dessen Behandlungszeitraum demjenigen des Patienten mit HDCT am nächsten lag.
Um Verzerrungen durch Patientenselektion zugunsten der HDCT zu vermeiden, wurde die Analyse streng nach dem "intention-to-treat" Prinzip durchgeführt, d.h. Patienten, die die Einschlusskriterien für die vorliegende Analyse erfüllten und bei denen eine HDCT vorgesehen war, die die zunächst geplante HDCT tatsächlich aber nicht erhalten hatten, gingen dennoch mit in die Analyse ein.

Tabelle 14: Faktoren zur Identifikation der Patientenpaare bei der "matched-pair" Analyse.

	Anzahl der Kategorien	**Art der Kategorie**
A: Primärlokalisation des Tumors	**2**	mediastinal *versus* andere
B: Ansprechen auf Primärtherapie	**3**	CR or pCR *versus* sCR or PRm- or PRm+ *versus* SD or PD
C: Rezidivfreies Intervall	**4**	primär refraktär *versus* < 3 Monate *versus* 3 bis 12 Monate *versus* > 12 Monate
D: Höhe des HCG im Rezidiv/Progress	**3**	< 100 U/l *versus* 100 to 1000 U/l *versus* > 1000 U/l
E: Höhe des AFP im Rezidiv/Progress	**3**	< 100 to 1000 ng/ml *versus* > 1000 ng/ml

Abkürzungen und Erläuterungen: CR = komplette Remission; pCR = komplette Remission nach Resektion von Nekrose oder reifzelligem Teratom; sCR = komplette Remission nach Resektion von vitalem, undifferenziertem Tumor; PRm- = partielle Remission mit negativen Tumormarkern; PRm+ = partielle Remission mit positiven Tumormarkern; SD = stabile Tumorerkrankung; PD = progrediente Tumorerkrankung; HCG = humanes Chorion Gonado-tropin; AFP = Alpha-Fetoprotein.

3.6.3. Ergebnis der "matched-pair" Analyse

Insgesamt konnten 38 Patientenpaare identifiziert werden, die in allen der in Tabelle 17 aufgeführten Faktoren identisch waren. Weitere 17 Paare wurden gefunden, die für jeweils vier der in der Tabelle 17 aufgeführten Faktoren identisch waren, die sich aber in maximal zwei Kategorien einer der Faktoren C bis E unterschieden Wie in Tabelle 18 dargestellt, führten die detaillierten Kriterien der Analyse dazu, dass die Patientenkollektive, die für die endgültige "matched-pair" Analyse herangezogen wurden, bezüglich der bekannten Prognosefaktoren für das Ansprechen auf Salvagechemotherapie nahezu identisch waren.

Tabelle 18: Verteilung bekannter Prognosefaktoren für das Therapieansprechen auf Salvagechemotherapie bei Patienten mit zumindest vier identischen Faktoren.

	CDCT Patienten (n= 55)		**HDCT** Patienten (n=55)	
Jahr der Salvagechemotherapie				
Median (Range)	84 (82-95)		92 (89-94)	
Lokalisation des Primärtumors				
gonadal, retroperitoneal	52	(95%)	52	(95%)
mediastinal	3	(5%)	3	(5%)
Ansprechen auf Primärtherapie				
CR or pCR	18	(33%)	18	(33%)
sCR or PRm- or PRm+	35	(64%)	36	(65%)
SD or PD	2	(4%)	1	(2%)
Medikamente der Primärtherapie				
Etoposid	45	(82%)	53	(96%)
Rezidivfreies Intervall				
primär refraktär	3	(5%)	1	(2%)
< 3 Monate	24	(44%)	25	(45%)
3 - 12 Monate	19	(35%)	20	(36%)
> 12 Monate	9	(16%)	9	(16%)
Tumorlokalisationen				
nur Erhöhung von Tumormarkern	9	(16%)	7	(13%)
Abdomen	18	(33%)	32	(58%)
Lunge	26	(47%)	31	(56%)
Leber, Gehirn oder Knochen	10	(18%)	14	(25%)
Sonstige	0	(0%)	4	(7%)
Höhe des HCG vor Salvagetherapie				
< 100 U/l	39	(71%)	31	(56%)
100 - 1000 U/l	14	(25%)	19	(35%)
> 1000 U/l	2	(4%)	5	(9%)
Höhe des AFP vor Salvagetherapie				
< 100 ng/ml	43	(78%)	42	(76%)
100 - 1000 ng/ml	6	(11%)	6	(11%)
> 1000 ng/ml	6	(11%)	7	(13%)

Abkürzungen: CR = komplette Remission; pCR = komplette Remission nach Resektion von Nekrose oder reifzelligem Teratom; sCR = komplette Remission nach Resektion von vitalem, undifferenziertem Tumor; PRm- = partielle Remission mit negativen Tumormarkern; PRm+ = partielle Remission mit positiven Tumormarkern; SD = stabile Tumorerkrankung; PD = progrediente Tumorerkrankung; HCG = humanes Chorion Gonadotropin; AFP = Alpha-Fetoprotein.

Es wurden drei verschiedene Analysen mittels der Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt. In einer ersten Analyse wurden alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllt hatten, untersucht und die Analyse für die Identifikationsfaktoren der Patientenpaare stratifiziert. In zwei weiteren multivariaten Testverfahren wurden nur Patienten untersucht, die bezüglich allen fünf (n=38) oder zumindest vier (n=55) der Identifikationsfaktoren der Patientenpaare identisch waren. Dabei wurde einmal jedes Patientenpaar als ein separates Stratum angesehen und die Art der Behandlung als einzige Covariable untersucht (stratifiziertes Cox-Modell). In einer separaten Analyse wurden alle fünf Identifikationsfaktoren der Patientenpaare ebenso wie die Art der Behandlung als gleichberechtigte Covariablen untersucht (angepasstes Cox-Modell). Wie in den Tabellen 19 und 20 dargestellt ist, ergab sich in allen durchgeführten Analysen ein Vorteil zugunsten der mit HDCT behandelten Patienten. Die Ergebnisse der Multivarianzanalysen sind als Tabelle 19 und 20 dargestellt. Eine "hazard ratio" kleiner als eins zeigt einen Vorteil durch die Behandlung mit HDCT an, eine "hazard ratio" von eins zeigt keinen Effekt und eine "hazard ratio" grösser eins einen Nachteil durch die Behandlung mit HDCT an.

Tabelle 19: Ergebnisse der "matched-pair" Analysen in Bezug auf das Gesamtüberleben.

Art der Analyse	Anzahl Patienten	"Hazard Ratio"	"Hazard Ratio"	Sign. Niveau
Mind. 4 Faktoren identisch stratifiziertes Cox-Modell	2 x 49 #	0.79	0.64 to 0.96	p=0.015
Mind. 4 Faktoren identisch angepasstes Cox-Modell	2 x 55	0.77	0.65 to 0.91	p=0.002
Alle 5 Faktoren identisch stratifiziertes Cox-Modell	2 x 32 #	0.77	0.60 to 0.99	p=0.034
Alle 5 Faktoren identisch angepasstes Cox-Modell	2 x 38	0.75	0.61 to 0.92	p=0.004
Alle Patienten	193	0.83	0.71 to 0.96	p=0.010

Abkürzungen und Erläuterungen: Mind. = Mindestens; CI = Konfidenzintervall;
Sign. Niveau = Signifikanzniveau; # = nicht alle Patientenpaare werden in dem stratifizierten Cox-Modell berücksichtigt.

Tabelle 20: Ergebnisse der "matched-pair" Analysen in Bezug auf das ereignisfreie Überleben.

Art der Analyse	Anzahl Patienten	"Hazard Ratio"	"Hazard Ratio"	Sign. Niveau
Mind. 4 Faktoren identisch stratifiziertes Cox-Modell	2 x 51 #	0.84	0.70 to 1.02	p=0.069
Mind. 4 Faktoren identisch angepasstes Cox-Modell	2 x 55	0.79	0.68 to 0.92	p=0.002
Alle 5 Faktoren identisch stratifiziertes Cox-Modell	2 x 34 #	0.82	0.65 to 1.03	p=0.090
Alle 5 Faktoren identisch angepasstes Cox-Modell	2 x 38	0.72	0.59 to 0.87	p<0.001
Alle Patienten	193	0.83	0.72 to 0.95	p=0.008

Abkürzungen und Erläuterungen: Mind. = Mindestens; CI = Konfidenzintervall; Sign. Niveau = Signifikanzniveau; # = nicht alle Patientenpaare werden in dem stratifizierten Cox-Modell berücksichtigt.

Wenn ein Gesamtüberleben von 32% und ein ereignisfreies Überleben von 24% nach drei Jahren als bestmögliches Therapieergebnis einer konventionell-dosierten Salvagechemotherapie angenommen werden, wie es von einer 1998 veröffentlichen Studie bei 135 Patienten mit CDCT im ersten Salvagetherapieversuch beschrieben wurde, setzen sich die in Tabelle 19 und 20 dargestellten "hazard ratios" wie folgt um: ein Anstieg des Gesamtüberlebens um 9% bis 11% auf 41% bis 43%, und ein Anstieg des ereignisfreien Überlebens von 6% bis 12% auf 30% bis 36% durch den frühzeitigen Einsatz einer HDCT im ersten Salvage-therapieversuch.
Die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben nach Beginn der Salvagechemotherapie für die 55 Patientenpaare, welche in mindestens vier Identifikationskriterien übereinstimmten, sind als Abbildungen 13 und 14 dargestellt.

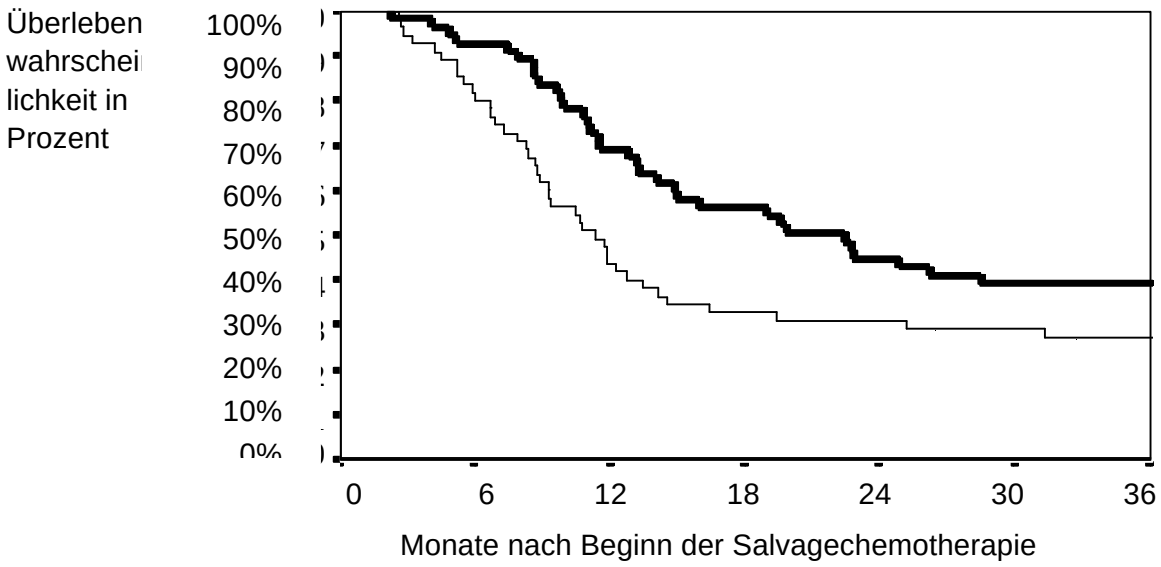


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Beginn der Salvagechemotherapie bei 55 Patientenpaaren mit mindestens 4 identischen Kriterien:
( ) Patienten mit HDCT, ( ) Patienten mit CDCT.

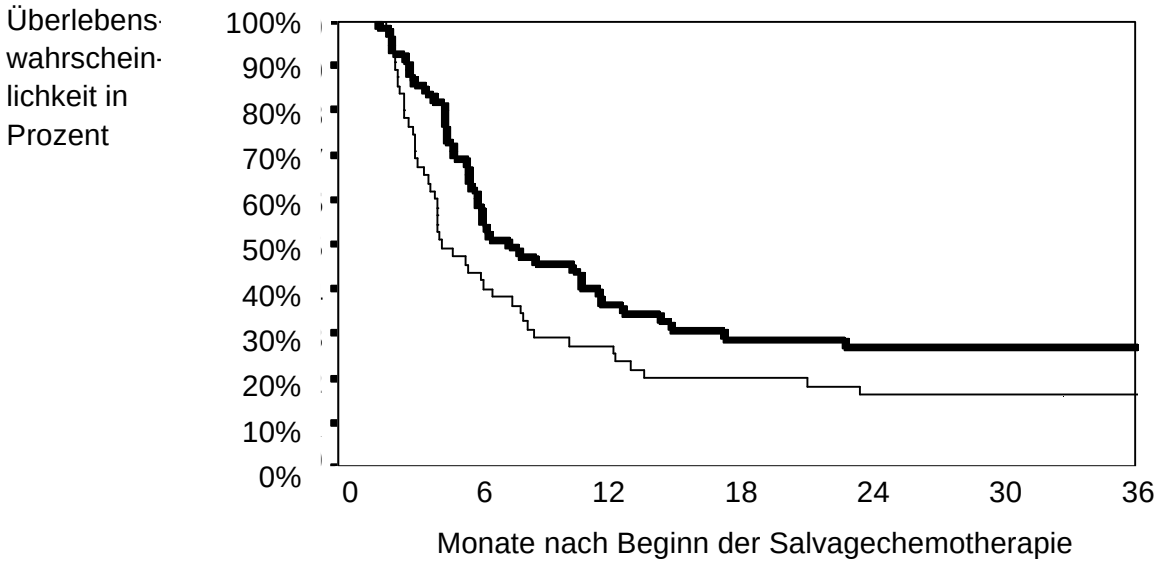


Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben nach Beginn der Salvagechemotherapie bei 55 Patientenpaaren mit mindestens 4 identischen Kriterien:( ) Patienten mit HDCT, ( ) Patienten mit CDCT.

4. Zusammenfassung der Studienergebnisse und Schlussfolgerungen

4.1. Rückblick auf die klinische Etablierung des Konzeptes HDCT

In den vergangenen Jahren wurden grosse Anstregungen unternommen, die Ergebnisse der Salvagechemotherapie bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren zu verbessern, um die infauste Prognose dieser kleinen, aber jungen und sehr therapiemotivierten Gruppe von Patienten abzuwenden [9,15,24,65,72]. Neben der Einführung der Substanzen Etoposid und Ifosfamid zu Beginn der 80er Jahre, wurden seit Beginn der 90er Jahre vor allem hochdosierte Therapiekonzepte untersucht, welche in der Regel den Einsatz autologer Stammzellen aus dem Knochenmark oder peripheren Blut erforderten [3,5,18,63-65]. Die Möglichkeit, pluripotente hämatopoetische Progenitorzellen von Patienten aus dem Knochenmark oder, nach herkömmlicher Chemotherapie und Stimulation mit rekombinanten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, auch aus dem peripheren Blut zu sammeln, über lange Zeit tiefgefroren in flüssigem Stickstoff zu konservieren und nach einer hochdosierten, eventuell sogar myeloablativen Therapie zu reinfundieren und so dennoch eine stabile hämatologische Regeneration zu gewährleisten, erlaubte eine Dosiseskalation von Substanzen wie Etoposid, Ifosfamid, Cyclophosphamid sowie dem Platinanalogon Carboplatin, auf ein bis zu Fünffaches der sonst üblichen Dosierungen, da auf die Myelotoxizität dieser Substanzen keine Rücksicht mehr genommen werden musste. Bei dem Verfahren der HDCT mit anschliessender ASCR wurden dann erst die nicht-hämatologischen Toxizitäten der eingesetzten Medikamente dosisbegrenzend [5,2,45,78]. Wie in Abschnitt 1.7 darstellt konnten Nichols et al. erstmals die Durchführbarkeit und den Nutzen einer HDCT bei einer kleinen Gruppe von mehrfach rezdivierten und refraktären Patienten mit Keimzelltumoren klinisch nachweisen.
Seit der ersten erfolgreichen Anwendung und Publikation des Konzeptes von Nichols et al. im Jahr 1989 war eine Vielzahl von Aspekten bei der Durchführung der HDCT zu beantworten, die seither Gegenstand intensiver klinischer Forschung waren [5,63]. Erstens bestand breiter Konsens unter verschiedenen Arbeitsgruppen, die initial von Nichols et al. publizierte HDCT Kombination weiter zu intensivieren, da rasch erkennbar, wurde dass mit der Kombination von Carboplatin und Etoposid, zumindest in den von den Autoren initial publizierten Dosierungen, das Potential der Dosiseskalation, die mit ASCR möglich war, nicht ausgeschöpft wurde. Die Bearbeitung dieser Frage war Gegenstand auch einer von uns zunächst durchgeführten Phase I/II Studie [75]. Zweitens war die therapieassoziierte Mortalität in den initial publizierten Studien sehr hoch. Neben den nicht-hämatologischen Organtoxizitäten führte vor allem auch der lange Zeitraum bis zur vollen hämatopoetischen Rekonstitution zur einer Gefährdung der Patienten. Wir untersuchten deshalb prospektiv, inwiefern die Rückgabe von PBPC anstelle von KMSC die Zeit bis zur hämatopoetischen Rekonstitution verkürzen würde [4]. Drittens wurde angesichts des grossen Aufwandes einer HDCT und der hohen Rate an Nebenwirkungen die Frage zunehmend relevant, diejenigen Patienten zu identifizieren, die am ehesten von der Durchführung einer HDCT profitieren würden [81]. Eine multizentrisch angelegte grosse retrospektive Studie sollte beitragen, die HDCT gezielter einsetzen zu können und gleichzeitig erstmals die Möglichkeit zu schaffen, Therapieergebnisse unterschiedlicher Studien vergleichbar zu machen und neue Therapiekonzepte an klar definierten Patientenkollektiven zu prüfen [6]. Viertens blieb die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt offen, eine HDCT im Rahmen von Salvagetherapie-konzepten bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren einzusetzen. Während der Nutzen einer HDCT im zweiten oder nachfolgenden Salvagetherapieversuch nach heutigem Wissensstand kaum mehr angezweifelt werden

kann, blieb unklar, welcher Nutzen vom frühzeitigen Einsatz einer HDCT bereits im ersten Salvagetherapieversuch zu erwarten ist [5,19,39,50,81]. Eine "matched-pair" Analyse eigener Patientendaten mit denjenigen zweier externer Arbeitsgruppen sollte helfen, den Stellenwert einer HDCT im ersten Salvagetherapieversuch besser zu definieren [11].

4.2. Optimierung der HDCT im Rahmen der Phase I/II Studie

4.2.1. Addition von Ifosfamid, Dosiseskalation und Toxizitäten

Die Medikamente Ifosfamid und Etoposid gehörten zu Beginn der 90er Jahre zu den wenigen Medikamenten, die bei cisplatin-refraktären Keimzelltumoren als Einzelsubstanzen noch therapeutische Aktivität zeigten [3,14,33,65,79,83]. Es lag daher nahe, der von Nichols et al. publizierten Kombination zunächst schrittweise das Medikament Ifosfamid hinzuzufügen und dann die Dosierung des Medikamentes Etoposid zu steigern. Die dabei zu beobachtende Zunahme akuter Nephrotoxizität war nicht unerwartet, da dosisbegrenzende renale Nebenwirkungen von Ifosfamid vor allem bei intensiv mit dem Medikament Cisplatin vorbehandelten Patienten bekannt waren [26,31,82]. Am ehesten durch überlappende Toxizitäten der Einzelsubstanzen gelang daher keine Steigerung des Medikamentes Carboplatin auf Dosierungen von mehr als 1500 mg/m² in der Kombination mit hochdosiertem Etoposid und Ifosfamid wegen inakzeptabler Nephrotoxizität.
An publizierten Daten existierten bis zu den von uns durchgeführten Beobachtungen nur Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven zu der Kombination von Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid, die bezüglich der Einschätzung deren Nephrotoxizität weit divergierten. Rosti et al. beobachteten 1992 mit einer zu der von uns angewandten fast identischen Kombination von Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid keinerlei Nephrotoxizität, was nach den von uns und anderen erhobenen Befunden überraschte [70]. Broun et al. berichteten bereits 1991, dass eine Kombination von Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid klinisch überhaupt nicht anwendbar sei [17]. Die Beobachtungen der letztgenannten Autoren waren allerdings am ehesten methodisch durch sehr kurze Infusionszeiten des Ifosfamid bedingt, die in der von uns durchgeführten Phase I/II Studie vermieden wurden. Unsere Beobachtungen trugen somit dazu bei, das Ausmass der zu erwartenden akuten Nephrotoxizität der Kombination von Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid mit etwa 28% in dem intensiv mit dem Medikament Cisplatin vorbehandelten Patientenkollektiv zu beschreiben. Allerdings gelang es uns, wie auch bereits anderen Arbeitsgruppen, nicht, Risikofaktoren für das Auftreten akuter Nephrotoxizität zu identifizieren [26,82].
Neben akuter Nephrotoxizität und der erwarteten und durch den Einsatz einer ASCR vollständig reversiblen hämatologischen Toxizität, waren vor allem zentrale Neurotoxizität, Mucositis und Hauttoxizität für die Patienten ausserordentlich belastend [2,75]. Fast alle Patienten benötigten aufgrund der Mucositis intravenöse Opiate und mussten parenteral ernährt werden. Während die nicht-hämatologischen Toxizitäten bei Patienten mit akuter Nephrotoxizität ausgeprägter waren und die Notwendigkeit eines engen Monitorings der Nierenfunktion mit ggf. rechtzeitiger Dosisadaptation der HDCT unterstreichen, war die hämatopoetische Rekonstitution durch das Auftreten akuter Nephrotoxizität unbeeinflusst.
Langfristige Nachuntersuchungen bezüglich persistierender Nebenwirkungen nach HDCT wurden von unserer Arbeitsgruppe erstmals berichtet [7]. Es zeigte sich, dass immerhin ca. 30% aller erfolgreich behandelten Patienten auch mehrere Jahre nach Ende der Therapie an erträglichen, aber im Alltag wahrnehmbaren und zum Teil subjektiv beeinträchtigenden persistierenden Nebenwirkungen litten.

Schwerwiegendere Komplikationen, wie eine Hüftkopfnekrose und eine transfusions-assoziierte Hepatitis C Infektion bei einzelnen Patienten, stellten wesentlich weitergehende Beeinträchtigungen dar. Ein Patient entwickelte zehn Monate nach HDCT eine sekundäre akute myeloische Leukämie, welche als mittlerweile gut dokumentierte Spättoxizität des Medikamentes Etoposid bekannt ist [13,47].
Zwei Patienten des initialen Studienkollektives und insgesamt sechs Patienten des Gesamtkollektives verstarben an behandlungsbedingten Komplikationen, was einer Gesamtmortalität von 3% entspricht. Obwohl diese Rate an schweren Toxizitäten und vor allem der Letalität nach HDCT in allen konsekutiven Studien unserer Klinik deutlich geringer war, als diejenigen, wie sie initial von Nichols et al beschrieben wurden, zwingen diese Beobachtungen, die Indikationsstellung für die Durchführung des Verfahrens äusserst streng zu handhaben, und den Einsatz einer HDCT auf Zentren mit entsprechender klinischer Erfahrung und auf klinische Studien zu beschränken, die eine adäquate Durchführung und optimale supportive Therapie gewährleisten können.

4.2.2. Konsolidierung der Therapieergebnisse nach HDCT und Nachbeobachtung

Therapieergebnisse der Salvagetherapie von Keimzelltumoren fallen deutlich gegenüber den hervorragenden Resultaten bei bezüglich Tumorstadium und Markerhöhe vergleichbaren Patientenkollektiven bei Primärtherapie ab [24,72]. Dennoch wurde bei insgesamt 51% der Patienten noch ein "günstiges Therapieansprechen" im Sinne einer CR, pCR, sCR oder stabilen PRm- erzielt. Besonders erfreulich war, dass die im initalen kurzen Nachbeobachtungszeitraum gefundenen Überlebenswahrscheinlichkeiten mit 44% bezüglich des Gesamtüberlebens nach zwei Jahren und mit 35% bezüglich des ereignisfreien Überlebens nach zwei Jahren projizierten, und dass diese Überlebens-wahrscheinlichkeiten auch mit einer wesentlich längeren Nachbeobachtung von im Median vier Jahren weitgehend stabil blieben.
Mehrere Beobachtungen sind anzumerken. Erstens wurde eine CR durch alleinige HDCT nur bei einer kleinen Gruppe von Patienten erreicht. Die Mehrzahl der Patienten wurde erst durch eine konsequente chirurgische Resektion aller radiologisch nachweisbaren Residuen dauerhaft tumorfrei. Zwei Patienten wurden erst nach Resektion von vitalem, undifferenzierten Tumor dauerhaft krankheitsfrei, bei weiteren neun Patienten war dies erst nach kompletter Resektion differenzierten, reifzelligen Teratoms der Fall. Die konsequente Residualtumorresektion aller radiologisch nachweisbaren Manifestationen stellt somit einen wichtigen Teil des Gesamtbehandlungskonzeptes einer Salvagetherapie auch nach HDCT dar [61]. Zweitens trat die überwiegende Mehrzahl der negativen Ereignisse nach HDCT innerhalb des ersten Jahres nach HDCT auf. Spätere negative Ereignisse waren selten und betrafen im wesentlichen Patienten mit Rezidiven von differenziertem Teratom, die häufig chirurgisch kurativ resezierbar waren. Diese Feststellung ist einerseits für die Nachbeobachtung von Patienten nach HDCT wichtig, die im ersten Jahr engmaschiger durchgeführt werden sollte, als in den darauffolgenden Jahren. Andererseits bedeutet dies für die Planung künftiger Therapiestudien zur HDCT, dass als Zielkriterium das ereignisfreie Überleben nach einem Jahr gewählt werden kann, was die Durchführung künftiger Studien wesentlich erleichtert. Drittens projizieren die Kurven für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben auch bei einer medianen Nachbeobachtung von vier Jahren nicht übereinander. Einige Patienten konnten trotz Rezidiv nach HDCT nochmals in eine dauerhafte Remission ihrer Erkrankung gebracht werden und sind möglicherweise geheilt. In individualisierten Einzelfallentscheidungen wurde dies durch eine nochmalige HDCT, durch eine längerfristige orale Behandlung mit Etoposid, durch eine sogenannte "desperation surgery" erreicht oder eben durch eine Resektion differenzierten, reifzelligen

Teratoms. Auch diese Feststellung ist für die Nachsorge von Patienten nach HDCT wichtig, die unserer Meinung nach lebenslang erfolgen sollte.

4.3. Verbesserung der supportiven Therapie

Seit Beginn der ersten Therapiestudien erleichterten vor allem Weiterentwicklungen der supportiven Therapie die klinische Anwendung der HDCT. Die Einführung von Serotoninantagonisten, die eine wesentlich bessere Kontrolle der für die Patienten stark belastenden Übelkeit erlaubte, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und wurde von anderer Seite zusammengefasst [56]. Verbesserungen der transfusionsmedizinischen Versorgung wurden ebenfalls andernorts beschrieben [30]. Ein wesentlicher Fortschritt wurde mit einer signifikanten Verkürzung der Zeit bis zur hämatopoetischen Rekonstitution nach ASCR erzielt. Dieser bestand erstens in einer Verkürzung der Neutropeniedauer, welche den wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten infektiöser Komplikationen darstellt. Zweitens bestand dieser in einer Verkürzung der Dauer einer substitutionspflichtigen Thrombozytopenie, während derer die Patienten dem Risiko von Blutungen und transfusionsbedingten Risiken gleichermassen ausgesetzt waren. Drittens konnte aufgrund einer früher wiedereinsetzenden Erythropoese die Dauer der Substitutionspflichtigkeit mit Erythrozytenkonzentraten verkürzt werden. Alle diese Faktoren führten schliesslich zu einem für die Patienten günstigeren klinischen Verlauf mit weniger Fiebertagen, weniger Antibiotikaverbrauch, weniger Tagen mit parenteralen Ernährung, weniger Transfusionen und kürzerem Krankenhausaufenthalt nach ASCR. Die Beschleunigung der hämatopoetischen Rekonstitution wurde durch zwei Weiterentwicklungen erreicht: Erstens durch den Einsatz von PBPC anstelle von KMSC als ASCR, und zweitens durch die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren nach ASCR [4,28,46,76].
Mit der technischen Möglichkeit, hämatopoetische Progenitorzellen über Aphereseverfahren aus dem peripheren Blut anstelle durch Aspiration direkt aus dem Knochenmark zu gewinnen, stellte sich die Frage nach den klinischen Nutzen und Risiken des Einsatzes von PBPC anstelle von KMSC als ASCR [45,74,78]. Da vorangehende Untersuchungen überwiegend retrospektiv, ohne Kontrollgruppe und an, bezüglich deren Vorbehandlung, sehr heterogenen Patientenkollektiven durchgeführt worden waren, führten wir von Januar 1991 bis April 1993 einen prospektiven Vergleich beider Verfahren bei einheitlich behandelten Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Hodentumoren durch, der den klinischen Nutzen von PBPC gegenüber KMSC gut belegte [4]. Der Einsatz von PBPC anstelle von KMSC führte zu einer statistisch signifikant schnelleren Rekonstitution der Leukopoese, der Thrombopoese und der Erythropoese. Besonders bezüglich der Thrombopoese konnte eine Verkürzung der Regenerationszeit um im Median sieben Tage erzielt werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen war in der zunächst durchgeführten randomisierten Studie der klinische Nutzen zwar erkennbar, aber statistisch nicht eindeutig zu belegen. Mit Rekrutierung weiterer Patienten mit PBPC nach ASCR wurden, allerdings nicht mehr im direkt randomisierten Vergleich, die Unterschiede zugunsten des Einsatzes von PBPC auch statistisch nachweisbar [69].
Die Wahrscheinlichkeiten des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach ASCR waren für Patienten mit PBPC und mit KMSC als ASCR gleich. Ein zum Zeitpunkt des Studienbeginns 1991 diskutierter Vorteil von PBPC im Vergleich zu KMSC, der in einer geringeren Kontamination von PBPC Produkten durch Tumorzellen bestehen sollte, die nach ASCR zu weniger Rezidiven und besseren Überlebensraten hätte führen müssen, liess sich somit klinisch nicht nachweisen [32,78]. Die Frage nach der Bedeutung

kontaminierender Tumorzellen bei ASCR ist bis heute zumindest für solide Tumoren noch nicht eindeutig geklärt und Gegenstand eigener aktueller Untersuchungen [36].
Initiale Bedenken gegen den Einsatz von PBPC, aufgrund einer möglicherweise nur temporär oder nur unvollständig stattfindenden hämatopoetischen Rekonstitution nach ASCR, bestätigten sich in dem von uns überblickbaren Nachbeobachtungszeitraum ebenfalls nicht. Alle mit PBPC versorgten Patienten, die nicht an therapieassoziierten Komplikationen verstarben, zeigten eine stabile hämatopoetische Rekonstitution während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes. Die Todesursachen verstorbener Patienten waren ausschliesslich nicht-hämatologische Organtoxizitäten oder Infektionen. In keinem Fall war eine insuffiziente hämatopoetische Rekonstitution für den Tod eines Patienten ursächlich.
Mit der Verfügbarkeit hämatopoetischer Wachstumsfaktoren für die klinische Anwendung erhielten alle Patienten sowohl nach ASCR mit KMSC als auch mit PBPC entweder G-CSF oder GM-CSF bis zur Regeneration der neutrophilen Granulozyten. Während der Nutzen dieses Vorgehens von anderen Arbeitsgruppen in prospektiven, randomisierten Studien belegt werden konnte, konnten wir in dem von uns analysierten Patientenkollektiv mittels Multivarianzanalyse die Bedeutung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren für eine beschleunigte Regerenation der Neutrophilen ebenfalls nachweisen, unabhängig davon, ob PBPC oder KMSC als ASCR gegeben worden waren [4,8,46,76]. Allerdings war der Effekt von G-CSF und GM-CSF erwartungsgemäss auf diese Leukopoese und Granulopoese beschränkt und beeinflusste die Regeneration der Thrombopoese nicht. In dieser Analyse zeigte sich dagegen der Einsatz von PBPC als signifikante und bei multivariater Testung unabhängige Einflussgrösse auf eine frühe Rekonstitution sowohl der Leukopoese, der Granulopoese und der Thrombopoese.

4.4. Identifikation von Prognosefaktoren für das Therapieansprechen nach HDCT

Die sehr unterschiedlichen Patientenkollektive, die in den initialen Phase I/II Studien an verschiedenen Zentren eingeschlossen wurden, die unterschiedlichen klinischen Definitionen für Cisplatinsensitivität und Therapieansprechen und die unterschiedliche Arten der Applikation einer HDCT erschwerten die exakte Beschreibung des Stellenwertes des Verfahrens [50,81]. Es wurde auch zunehmend bedeutsamer, eine HDCT vor allem bei denjenigen Patienten einzusetzen, die erwartungsgemäss von einer Therapieintensivierung am meisten profitieren würden. Weiterhin war es offensichtlich, dass es nur möglich sein würde, unterschiedliche Strategien der Applikation einer HDCT vergleichen zu können, wenn für eine solche Analyse hinsichtlich ihrer Prognosefaktoren einheitliche Patientenkollektive zur Verfügung stünden [5,6,27,81].
Fünf klinische Prognosefaktoren konnten mittels multivariater Analyse identifziert werden. Um die klinische Anwendbarkeit dieser Prognosefaktoren zu erleichtern, wurden diesen Prognosefaktoren Scorewerte zugeordnet, je nach deren, in der Multivarianzanalyse ermittelten Stärke. Durch einfache Addition dieser Scorewerte gelang es schliesslich, Patientenkollektive mit guter, intermediärer und schlechter Prognose für einen Therapieerfolg nach HDCT zu identifizieren, die sich sowohl hinsichtlich ihrer Ansprechraten als auch auch hinsichtlich ihres ereignisfreien Überlebens und ihres Gesamtüberlebens voneinander signifikant unterschieden. Besonders für eine kleine Gruppe von Patienten mit schlechter Prognose konnte gezeigt werden, dass mit Vorliegen mehrerer ungünstiger

Prognosefaktoren diese Patienten auch von einer Therapieintensivierung mittels HDCT nicht mehr profitierten [6,16]. Andererseits konnte für die grösste Gruppe der Patienten mit guter Prognose für einen Therapieerfolg nach HDCT gezeigt werden, dass die Auswahl von Medikamenten in der HDCT Kombination von untergeordneter Bedeutung war. Es besteht daher die Vermutung, dass die von den verschiedenen Zentren berichteten sehr unterschiedlichen Raten erfolgreicher Behandlungen mittels HDCT nicht durch die unterschiedliche Medikamentenauswahl bei der HDCT oder Modifikationen in deren Applikation bedingt waren, sondern möglicherweise durch Selektion von Patienten mit guter, bzw. intermediärer oder schlechter Prognose für einen Therapieerfolg nach HDCT.

4.5. "Matched-pair" Analyse zur Untersuchung des Stellenwertes der HDCT im ersten Salvagetherapieversuch

Während der Nutzen einer HDCT im zweiten und nachfolgenden Salvagetherapieversuch gut belegt ist, ist der Stellenwert des Verfahrens im ersten Salvagetherapieversuch umstritten [5,19,65]. Auch mit CDCT können im ersten Salvagetherapieversuch noch dauerhafte Remissionen, nach einer neueren Untersuchung bei bis zu 24% cisplatinsensitiver Patienten erreicht werden [53]. Auf die Problematik der heterogenen Patientenkollektive in verschiedenen Therapiestudien und die Bedeutung von Prognosefaktoren für das Therapieansprechen auf hochdosierte Salvagetherapie wurde im Abschnitt 4.4. bereits eingegangen. Auch für das Therapieansprechen auf konventionell-dosierte Salvagetherapie sind Prognosefaktoren von besonderer Bedeutung [9,10,27].
Nach verschiedenen retrospektiven Analysen scheinen folgende Einflussgrössen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens nach konventionell-dosierter Salvagechemotherapie einherzugehen: Nichterreichen einer CR nach Primärtherapie, ein kurzes rezidivfreies Intervall nach Primärtherapie und eine grosse Tumormasse im Rezidiv, gemessen an der radiologischen Ausdehnung oder der Höhe der Tumormarker [9,10,27]. Darüberhinaus gibt es gute Hinweise, dass besonders Patienten mit primär mediastinalen, nichtseminomatösen Keimzelltumoren sowohl auf konventionell-dosierte Salvagechemotherapie als auch auf HDCT schlecht ansprechen, und dass im Rezidiv bei den letztgenannten Patienten kaum Aussicht mehr auf Heilung besteht [6,16,73]. Ganz im Gegensatz hierzu scheinen - unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors - Patienten mit reinem Seminom, die nach einer cisplatinhaltigen Therapie rezidivieren, besser auf eine konventionell-dosierte Salvagechemotherapie anzusprechen als Patienten mit nichtseminomatösen Keimzelltumoren [9,10,53]. Die Prognosefaktoren für das Therapieansprechen für CDCT und HDCT im ersten Salvagetherapieversuch sind somit weitgehend identisch. Das Wissen um die überragende Bedeutung der Prognosefaktoren und die genaue Kenntnis dieser Einflussgrössen erlaubte erstmals im Rahmen einer "matched-pair" Analyse den direkten Vergleich von konventionell-dosierter und hoch-dosierter Salvagechemotherapie [11].
Die Einschlusskriterien für die "matched-pair" Analyse wurden streng gewählt, um tatsächlich nur diejenigen Patienten zu untersuchen, bei denen die Indikation zur Durchführung einer Salvagetherapie unstrittig war. Aus diesem Grunde wurden Patienten mit Markerplateau nach Primärtherapie nicht in die Analyse aufgenommen, sondern ein unzweideutiger Progress nach Primärtherapie gefordert, der entweder aufgrund ansteigender Tumormarker oder durch eine entsprechende Histologie gesichert sein musste. Weiterhin wurden Patienten mit reinem Seminom und Patienten von der Analyse

ausgeschlossen, die keine cisplatinhaltige Primärtherapie erhalten hatten, da bei diesen Patienten ein besseres Therapieansprechen aufgrund der günstigeren Histologie, bzw. der wirkungsschwächeren Vortherapie nicht hätte ausgeschlossen werden können. Schliesslich wurden Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die keine cisplatinhaltige Salvagechemotherapie erhalten hatten, da für diese Patienten aufgrund der wirkungsschwächeren Salvagetherapie ein schlechteres Therapieansprechen nicht hätte ausgeschlossen werden können. Schliesslich wurden nur Patienten im ersten Salvagetherapieversuch analysiert. Alle Analysen wurden nach dem "intention-to-treat" Prinzip durchgeführt, um Verzerrungen zugunsten der HDCT zu vermeiden. Patienten mit einer rasch progredienten Erkrankung unter CDCT wären sonst bei alleiniger CDCT als Therapieversager gewertet worden, wären in die Analyse der HDCT aber nicht eingegangen, wenn aufgrund des Progresses von der Durchführung einer HDCT Abstand genommen wurde. Dieser systematische Fehler zugunsten der HDCT konnte durch die "intention-to-treat" Analyse vermieden werden, bei der alle Patienten je nach der bei Beginn der Salvagetherapie beabsichtigten Behandlung ausgewertet wurden, unabhängig, ob die Patienten diese dann auch erhalten hatten oder nicht.

Die Analyse der Patientenkollektive, bzw der Patientenpaare wurde mit verschiedenen Strategien multivariat durchgeführt. Dabei zeigte sich über alle Analysen hinweg jeweils ein eindeutiger und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten derjenigen Patienten, die eine HDCT im ersten Salvagetherapieversuch erhalten hatten. Dieser Unterschied war geringer als von retrospektiven Analysen publizierter Phase I/II Daten vermutet, konnte aber sowohl für das ereignisfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Der Unterschied zugunsten des frühen Einsatzes einer HDCT im ersten Salvagetherapieversuch lag für das Gesamtüberleben in einer Grössenordnung von 9% - 11% und für das ereignisfreie Überleben in einer Grössenordnung von 6% - 12%. Diese Zahlenwerte ermöglichen erstmals unter weitestgehender Berücksichtigung bekannter Prognosefaktoren einen Vergleich von CDCT und HDCT im ersten Salvagetherapieversuch und erlauben erstmals, den möglichen Nutzen einer HDCT in dieser Situation realistisch einzuschätzen. Dennoch stellt auch eine "matched-pair" Analyse eine retrospektive Betrachtung dar, die methodisch bedingt Einschränkungen unterworfen ist.

Erstens konnten nur bekannte Prognosefaktoren berücksichtigt werden. Diese Einschränkung betrifft jedes "matched-pair" Verfahren gleichermassen und schänkt deren Aussagekraft gegenüber prospektiven und randomisierten Studien grundsätzlich ein. Zweitens unterschieden sich methodisch bedingt die Behandlungszeiträume der untersuchten Patientenkollektive. Da die HDCT ein relativ "neues" Verfahren darstellte, wurden Patienten mit HDCT im Median sieben Jahre später behandelt als Patienten mit CDCT. Ein Einfluss des Behandlungszeitraumes auf die Ergebnisse der Analyse kann daher nicht ausgeschlossen werden [10]. Drittens wurden Patienten mit CDCT an mehr als zehn Zentren in Deutschland und Grossbritannien behandelt, während Patienten mit HDCT ausschliesslich an einem spezialisierten Zentrum in Berlin behandelt wurden. Verzerrungen durch Zentrumseffekte könnten daher das Ergebnis der Analyse beeinflusst haben [34]. Obwohl die Ergebnisse der durchgeführten "matched-pair" Analyse aufgrund dieser methodischen Einschränkungen einen prospektiven randomierten Vergleich nicht ersetzen, erlaubt diese Analyse erstmals einen direkten Vergleich von CDCT und HDCT, und ermöglicht erstmals eine realistische Einschätzung des Nutzens einer HDCT vornehmen zu können. Diese gewonnenen Zahlenwerte sind zur Abschätzung der zu erwartenden Power laufender Studien zur Salvagetherapie und zur Planung neuer Therapiekonzepte gleichermassen bedeutsam.

5. Abschliessende Zusammenfassung

Nachdem Ende der 80er Jahre erstmals in klinischen Studien die Durchführbarkeit einer HDCT in Verbindung mit der Reinfusion autologer hämatopoetischer Progenitorzellen und ein klinischer Nutzen der dadurch möglich gewordenen massiven Dosiseskalation der zytostatischen Therapie bei Patienten mit rezdivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren erkennbar wurde, konnte in eigenen konsekutiven Therapiestudien das Verfahren der HDCT optimiert und dessen klinischer Stellenwert eingegrenzt werden. Zunächst wurden in einer eigenen Phase I/II Studie die initiale hochdosierte Therapiekombination mit den Medikamenten Carboplatin und Etoposid um das Medikament Ifosfamid erweitert, und die Dosierungen des Medikamentes Etoposid verdoppelt. Die hochdosierte Therapie mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid bildete daraufhin die Grundlage der nachfolgenden Therapiestudien bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren. Diese mit einem einheitlichen HDCT Schema behandelte Gruppe von 150 Patienten stellte ein ideales Kollektiv dar, um Fragestellungen bezüglich des optimalen Einsatzes einer HDCT zu untersuchen. Zunächst konnte der klinische Nutzen des Einsatzes von PBPC anstelle von KMSC als ASCR etabliert und die Faktoren eingegrenzt werden, die mit einer raschen hämatopoetischen Regeneration verbunden waren. Eine weitere Analyse half, Patientengruppen zu definieren, welche von einer HDCT in einem solchen Ausmass profitieren würden, dass dies den Einsatz des aufwendigen und nebenwirkungsreichen Therapieverfahrens rechtfertigte. Schliesslich konnte durch eine „matched-pair“ Analyse der potentielle Nutzen einer HDCT im Vergleich zu einer CDCT im ersten Salvagetherapieversuch erstmalig zuverlässig abgeschätzt werden. Diese in einem Zeitraum von fast 10 Jahren durchgeführten konsekutiven Therapiestudien halfen, das Verfahren der HDCT klinisch zu etablieren, die Akzeptanz dieser Therapie durch eine beträchtliche Vereinfachung in deren Durchführung zu erhöhen, und den klinischen Stellenwert des neuen Therapieverfahrens im Vergleich zu einer CDCT im ersten Salvagetherapieversuch besser zu beschreiben.

Weitere Verbesserungen der Salvagetherapie von Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren erscheinen möglich und könnten durch den Einsatz neuer Medikamente mit Wirksamkeit auch bei cisplatinrefaktären Tumoren oder durch die Applikation sequentieller HDCT Zyklen erreicht werden. Endgültig kann jedoch über den Stellenwert einer HDCT im Vergleich zu CDCT erst nach Vorliegen randomisierter Studienergebnisse entschieden werden.

Neben der klinischen Etablierung und Optimierung der HDCT bei Patienten mit rezdivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren unterstreicht die vorliegende Arbeit die Bedeutung klinischer Studien bei der Umsetzung neuer Therapieverfahren in der Onkologie.

6. Literatur

1. Bamberg M, Schmoll HJ, Weissbach L, Beyer J, Bokemeyer C, Harstrick A, Höltl W, Souchon R, Vogler H (1997): Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur "Diagnostik und Therapie von Hodentumoren". Strahlenther Onkol *173*:397-406.

2. Beyer J, Grabbe J, Lenz K, Weisbach V, Strohscheer I, Huhn D, Siegert W (1992): Cutaneous toxicity of high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide followed by autologous stem cell reinfusion. Bone Marrow Transplant *10*:491-494.

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

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

5. Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Siegert W (1996): Hochdosischemotherapie bei Hodentumoren. Onkologe *2*:S28-S32.

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 factors. J Clin Oncol *14*:2638-2645.

7. 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.

8. 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 Transplant *20*:813-819.

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

10. Beyer J, Schmoll HJ (1998): Prognosefaktoren bei metastasierten seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren. Onkologe *4*:518-523.

11. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W (1999): High-dose versus conventional-dose first-salvage treatment in nonseminoma: a matched-pair analysis. Proc Am Soc Clin Oncol *19*:1255.

12. Blijham G, Spitzer G, Litam J, Zander AR, Verma DS, Vellekoop L, Samuels ML, McCredie KB, Dicke KA (1981): The treatment of advanced testicular carcinoma with high dose chemotherapy and autologous marrow support. Eur J Cancer *17*:433-441.

13. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Beyer J, Siegert W (1995): Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. J Natl Cancer Inst *87*:58-60.

14. Bosl GJ, Yagoda A, Golbey RB, Whitmore Jr. W, Herr H, Sogani P, Morse M, Vogelzang N, MacDonald G (1985): Role of etoposide-based chemotherapy in the treatment of patients with refractory or relapsing germ cell tumors. Am J Med *78*:423-428.

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

16. Broun ER, Nichols CR, Einhorn LH, Tricot GJK (1991): Salvage therapy with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support in the treatment of primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors. Cancer *68*:1513-1515.

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, Williams SD, Loehrer PA, Einhorn LH, Tricot G (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, Williams SD, Loehrer PJ, Roth BJ, Lazarus HM, Einhorn LH (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, Mandanas R, Salzman D, Turns M, Hromas R, Cornetta K, Einhorn LH (1995): Dose escalation study of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow support in patients with recurrent and refractory germ cell tumors. Bone Marrow Transplant *16*:353-358.

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

22. Cox DR (1972): Regression models and life-tables. J R Stat Soc (B) *34*:187-220.

23. Dieckmann KP, Kreuser ED (1991): Aktueller Stand der Chemotherapie von Keimzelltumoren. Urologe A *30*:45-54.

24. Einhorn LH (1990): Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol *8*:1777-1781.

25. Farhat F, Culine S, Theodore C, Bekradda M, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP (1996): Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients. Cancer *77*:1193-1197.

26. 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.

27. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, Jones WG, Williams MV, Oliver RT, Newlands ES, Mead GM, Cullen MH, Kaye SB, Rustin GJS, Cook PA (1999): Prognostic factors in patients relapsing after platinum-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer :in press.

28. Gale RP, Henon P, Huttner C (1992): Blood stem cell transplantation come of age. Bone Marrow Transplant *9*:151-155.

29. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hartenstein R, Lamerz R, Wilmanns W (1995): Prognosis after salvage treatment for unselected male patients with germ cell tumours. Br J Cancer *72*:1026-1032.

30. Goodnough L, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP (1999): Transfusion medicine. N Engl J Med *340*:438-447.

31. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, Horowitz ME, Dodge RK, Viar MJ, Kovnar EH (1987): Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity, and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum(II) therapy. Cancer Res *47*:1457-1460.

32. Gulati SC (1994): Did we focus on the most important issues in the use of growth factors and stem-cell transplantation. J Clin Oncol *12*:650-652.

33. Hainsworth JD, Williams SD, Einhorn LE, Birch R, Greco FA (1985): Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: results of a Southeastern Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol *3*:666-671.

34 Harding MJ, Paul J, Gillis CR, Kaye SB (1993): Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter? Lancet *341*:999-1002.

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

36. Hildebrandt MO, Blaser F, Beyer J, Siegert W, Mapara MY, Huhn D, Salama A (1998): Detection of tumor cells in peripheral blood samples from patients with germ cell tumors using immunocytochemical and reverse transcriptase_polymerase chain reaction techniques. Bone Marrow Transplant *22*:771-775.

37. Hölzel D, Altwein JE (1991): Hodentumoren. Ist der Rückgang der Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland zu langsam erfolgt? Deutsch Ärztebl *88*:B2694-B2700.

38. Hölzel D, Klamert A, Schmidt M. Krebs. Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. München: Zuckschwerdt Verlag, 1996.

39. Horwich A (1995): Salvage therapy of germ cell tumours. Br J Cancer *71*:901-903.

40. ICH. Harmonised tripartite guideline for good clinical practice. Richmond, Surrey, UK: Brookwood Medical Publications Ltd, 1997.

41. 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*:594-603.

42. Josefsen D, Ous S, Hoie J, Stenwig AE, Fossa SD (1993): Salvage treatment in male patients with germ cell tumours. Br J Cancer *67*:568-572.

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

44. 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.

45. Kessinger A, Armitage JO (1991): The evolving role of autologous peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies. Blood *77*:211-213.

46. 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.

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

48. Lampe H, Dearnaley D, Price A, Mehta J, Powles R, Nicholls J, Horwich A (1995): High-dose carboplatin and etoposide for salvage chemotherapy of germ cell tumours. Eur J Cancer *31A*:717-723.

49. Ledermann JA, Holden L, Newlands ES, Begent RHJ, Rustin GJS, Bagshawe KD, Brampton M (1994): The long-term outcome of patients who relapse after chemotherapy for non-seminomatous germ cell tumours. Br J Urol *74*:225-230.

50. Levine EG, Raghavan D (1991): Treatment of refractory testis cancer: salvage or savage chemotherapy? Eur J Cancer *27*:932-936.

51. Linkesch W, Krainer M, Wagner A (1992): Phase I/II trial of ultrahigh dose carboplatin, etoposide, cyclophosphamide with ABMT in refractory nonseminomatous germ cell tumors (GCT). Proc Am Soc Clin Oncol *11*:196 (abstract 600).

52. Loehrer PJ, Einhorn LH, Williams SD (1986): VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. J Clin Oncol *4*:528-536.

53. Loehrer PJ, 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.

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

55. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin D, Bosl GJ, Vlamis V, Motzer RJ (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. Morrow GR, Hickok JT, Rosenthal SN (1995): Progress in reducing nausea and emesis. Cancer *76*:343-357.

57. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, Bajorin DF, Dmitrovsky E, Herr H, Morse M, Fair W, Sogani P, Russo P, Bosl GJ (1990): The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. Cancer *66*:2476-2481.

58. Motzer RJ, Gulati SC, Crown JP, Weisen S, Doherty M, Herr H, Fair W, Sheinfeld J, Sogani P, Russo P, Bosl GJ (1992): High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for patients with refractory germ cell tumors: Early intervention is better tolerated. Cancer *69*:550-556.

59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, Vlamis V (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.

60. Mulder POM, De Vries EGE, Schraffordt Koops H, Splinter TED, Maas A, Van der Geest S, Mulder NH, Sleijfer DTH (1988): Chemotherapy with maximally tolerable doses of VP 16-213 and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow transplantation for the treatment of relapsed or refractory germ cell tumors. Eur J Cancer Clin Oncol *24*:675-679.

61. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, Messemer J, Walsh W, Roth BJ, Einhorn LH (1993): Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. J Clin Oncol *11*:324-329.

62. Newlands ES, Bagshawe KD (1977): Epipodophyllin derivative (VP16-213) in malignant teratomas and chorioncarcinomas. Lancet *II*:87.

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-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol *7*:932-939.

64. Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, Fisher H, Greer J, Stadtmauer EA, Loehrer PJ, Trump DL (1992): High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. J Clin Oncol *10*:558-563.

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

66. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ (1998): Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an eastern cooperative oncology group, southwest oncology group, and cancer and leukemia group B study. J Clin Oncol *16*:1287-1293.

67. Pizzocaro G, Pasi M, Salvioni R, Zanoni F, Milani A, Piva L (1985): Cisplatin and etoposide salvage therapy and resection of the residual tumor in pretreated germ cell testicular cancer. Cancer *56*:2399-2403.

68. Pont J, Holtl W, Weissbach L, Beyer J, Siegert W (1997): Hochdosischemotherapie und Reinfusion von hämatopoetischen Stammzellen bei fortgeschrittenen Keimzelltumoren mit schlechter Prognose - Stand 1996. Urologe A *36*:561-564.

69. 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 tumours: a large single centre experience. Eur J Cancer *34*:1883-1888.

70. Rosti G, Albertazzi L, Salvioni R, Pizzocaro G, Cetto GL, Bassetto MA, Marangolo M (1992): High-dose chemotherapy supported with autologous bone marrow transplantation (ABMT) in germ cell tumors: a phase two study. Ann Oncol *3*:809-812.

71. Sachs L. Angewandte Statistik. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.

72. Sandler A, Loehrer P: Salvage therapy and autologous bone marrow transplantation, in Horwich A (ed): Testicular cancer. 2 ed. London, Chapman and Hall Medical, 1996, pp 307-318.

73. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH (1994): Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience. J Clin Oncol *12*:1390-1393.

74. Schwella N, Beyer J, Schwaner I, Heuft HG, Rick O, Huhn D, Serke S, Siegert W (1996): Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. J Clin Oncol *14*:1114-1121.

75. 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.

76. Spitzer G, Adkins DR, Spencer V, Dunphy FR, Petruska PJ, Velasquez WS, Bowers CE, Kronmueller N, Niemeyer R, McIntyre W (1994): Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem-cell transplant: neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit. J Clin Oncol *12*:661-670.

77. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996): Acute renal failure. N Engl J Med *334*:1448-1460.

78. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA (1997): The biology and clinical uses of blood stem cells. Blood *89*:2233-2258.

79. Wheeler C, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH (1986): Ifosfamide in refractory male germ cell tumors. J Clin Oncol *4*:28-34.

80. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ (1987): Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med *316*:1435-1440.

81. Williams SD (1992): High dose therapy in germ cell tumors: when, what, and how much. Ann Oncol *3*:780-781.

82. Wilson WH, Jain V, Bryant G, Cowan KH, Carter C, Cottler-Fox M, Goldspiel B, Steinberg SM, Longo DL, Wittes RE (1992): Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors. J Clin Oncol *10*:1712-1722.

83. Wolff SN, Johnson DH, Hainsworth JD, Greco FA (1984): High-dose VP-16-123 monotherapy for refractory germinal malignancies: a phase II study. J Clin Oncol *2*:271-274.

84. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO Offset Publication, 1979.

85. World Medical Organization Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Amended by the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, 1989.

7. Danksagungen

Herrn Professor Dr. Wolfgang Siegert und Herrn Professor Dr. Dieter Huhn danke ich für die Anleitung und Beaufsichtigung während meiner gesamten internistischen und wissenschaftlichen Ausbildung. Herrn Dr. Oliver Rick danke ich für die Mitarbeit an den Studienprojekten. Herrn Klaus Lenz, Herrn Andrew Kramar und Mrs Sally Stenning bin ich für die Mithilfe bei den statistischen Analysen dankbar.
Keines der Studienprojekte wäre möglich gewesen ohne die Unterstützung und Patientenzuweisungen von den Mitgliedern der "Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hodentumoren" und anderen Kliniken in Deutschland. Professor Craig Nichols, Professor Jean-Pierre Droz und Professor Werner Linkesch trugen mit Patientendaten wesentlich zur Auswertung der Prognosefaktoren für das Therapienansprechen nach HDCT bei. Die Mitglieder der "Testicular Cancer Working Party" des "Medical Research Council" in Grossbritannien und Herr PD Dr. Arthur Gerl stellten grosszügig Patientendaten für die "matched-pair" Analyse zur Verfügung.
Alle klinischen Studien fanden grosse Unterstützung durch das Pflegepersonal und die Ärztinnen und Ärzte der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité, Campus Virchow Klinikum.
Alle Patienten, die sich bereiterklärten, die Behandlungen im Rahmen klinischer Studien durchführen zu lassen und sich mit der Auswertung der erhobenen Daten einverstanden erklärten, trugen letztlich entscheidend dazu bei, das Verfahren der HDCT bei rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren zu etablieren und kontinuierlich zu verbessern.

8. Lebenslauf

11. März 1960	als viertes Kind der Eheleute Martha Beyer und Herbert Beyer in Karlsruhe geboren.
1967 bis 1970	Gutenberg Grundschule in Karlsruhe.
1970 bis 1979	Helmholtz Gymnasium in Karlsruhe.
1979	Abitur.
1979 bis 1981	Zivildienst am St Vincentius Krankenhaus in Karlsruhe.
1982 bis 1989	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität in Berlin, an der Royal Free Hospital School of Medicine in London, Grossbritannien und an der Brown University in Rhode Island, USA.
1989	Drittes Staatsexamen und Teilapprobation als Arzt.
1989 bis 1991	Arzt im Praktikum an der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitäts-klinikums Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin.
1991	Approbation als Arzt.
seit 1991	wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitäts-klinikums Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin, später Charité, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin.
1994	Abschluß einer Promotionsarbeit mit dem Thema "Hochdosischemotherapie bei rezidivierten oder therapie-refraktären Keimzelltumoren. Ergebnisse einer Phase I/II Studie".
1997	Verleihung des Curt-Meyer Gedächtnispreises der Berliner Krebsgesellschaft für die Arbeit "High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables".
1998	Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin.