

Aus der Klinik für Hämatologie/Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Früh- und Spättoxizitäten nach Hochdosischemotherapie bei
Patienten mit rezidierten und/oder progredienten
Keimzelltumoren

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Normi Bruck

aus Luxemburg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. O. Rick
2. Prof. Dr. med. J.T. Hartmann
3. Priv.-Doz. Dr. med. Ph. Le Coutre

Datum der Promotion: 30.01.2009

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	1
1.1 Stand der Forschung.....	3
1.1.1 Pathogenese, Pathohistologie.....	3
1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik	3
1.1.3 Klinische Stadieneinteilung	4
1.1.4 Primärtherapie.....	6
1.1.5 Therapie der frühen Krankheitsstadien	6
1.1.5.1 Therapie des Seminoms	6
1.1.5.2 Therapie des Nicht-Seminoms.....	7
1.1.6 Therapie der fortgeschrittenen Stadien	7
1.1.7 Chirurgische Resektion residueller Läsionen nach Chemotherapie	9
1.1.8 Systemische Salvage-Chemotherapie	9
1.1.8.1 Konventionell dosierte Salvage-Chemotherapie	9
1.1.8.2 Hochdosischemotherapie.....	11
1.2 Toxizitäten.....	13
1.2.1 Frühtoxizitäten.....	13
1.2.1.1 Hämatotoxizität	14
1.2.1.2 Akute Nephrotoxizität	15
1.2.1.3 Akute Neurotoxizität.....	16
1.2.1.4 Sonstige Frühtoxizitäten.....	17
1.2.2 Spättoxizitäten.....	17
1.2.2.1 Persistierende Nephrotoxizität	17
1.2.2.2 Neurotoxizität und Ototoxizität	18
1.2.2.3 Sonstige Langzeittoxizitäten	19
1.2.2.4 Zweitmalignome.....	19
1.2.2.5 Risikofaktoren für die Entwicklung von akuten und persistierenden Toxizitäten.....	20

2. PATIENTEN UND METHODEN.....	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Studienplan	22
2.3 Die hämatopoetische Stammzelltransplantation	22
2.4 Untersuchungen und Diagnostik bei Therapiebeginn, im Verlauf und Nachsorgeuntersuchungen	23
2.5 Definitionen	24
2.6 Statistik.....	25
2.7 Evaluierung der Toxizitäten.....	25
3. ERGEBNISSE.....	28
3.1 Patientcharakteristika bei Studienbeginn	28
3.2 Langzeitüberleben.....	30
3.2.1 Gesamt- und ereignisfreies Überleben.....	30
3.2.2 Remissionsstatus zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung	32
3.3 Toxizitäten nach HDCT	33
3.3.1 Frühtoxizitäten.....	33
3.3.1.1 Hämatotoxizität	33
3.3.1.2 Akute Nephrotoxizität	33
3.3.1.3 Akute Neurotoxizität.....	34
3.3.1.4 Akute Ototoxizität.....	35
3.3.1.5 Sonstige Frühtoxizitäten.....	36
3.3.2 Frühtoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	37
3.3.2.1 Anzahl der Salvageversuche	37
3.3.2.2 Anzahl der cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen.....	38
3.3.3 Spättoxizitäten.....	39
3.3.3.1 Nephrotoxizität	39
3.3.3.2 Neurotoxizität	41
3.3.3.3 Ototoxizität	43
3.3.4 Spättoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	44
3.3.4.1 Anzahl der Salvageversuche	44
3.3.4.2 Anzahl der cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen.....	45
3.3.5 Zweitmalignome und andere Spätkomplikationen.....	46

4. DISKUSSION	48
4.1 Frühtoxizitäten.....	48
4.1.1 Akute Nephrotoxizität	48
4.1.2 Akute Neurotoxizität und Ototoxizität	50
4.2 Spät- und Langzeittoxizitäten	52
4.2.1 Nephrotoxizität	52
4.2.2 Neuro- und Ototoxizität	53
4.3 Toxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren	55
4.3.1 Frühtoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	55
4.3.2 Spättoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	55
4.4 Zweitneoplasien	56
4.5 Vor- und Nachteile der vorliegenden Arbeit.....	58
5. ZUSAMMENFASSUNG	59
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	62
7. LITERATURVERZEICHNIS	64
DANKSAGUNGEN	I
TABELLARISCHER LEBENSLAUF.....	II
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	III
ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE	III

1. Einleitung

Die malignen Keimzelltumoren des Mannes stellen eine der heilbaren Tumorentitäten des Erwachsenenalters dar. Die Möglichkeit einer Kuration ist auf die stetigen Verbesserungen der Therapieoptionen in den letzten 20 Jahren und insbesondere auf die Einführung der cisplatinhaltigen Chemotherapie zurückzuführen. Durch den interdisziplinären Einsatz von Chirurgie, Strahlentherapie und cisplatinhaltiger Chemotherapie konnten die Heilungsraten dieser Tumorentität, die vor allem Männer im jungen Erwachsenenalter betrifft, auf 70 - 90% gesteigert werden (Einhorn et al. 1997, Bokemeyer et al. 1998, Schmoll et al. 2004).

Trotz optimierter Therapieverfahren erreichen jedoch 10 - 30% der Patienten keine komplette Remission oder erleiden ein Rezidiv (Derigs et al. 1994, Beyer et al. 2003). Die Behandlung dieser Patienten im Progress oder Rezidiv erfolgt analog der Therapie von Patienten mit primär metastasierter Erkrankung mittels einer konventionellen Kombinationschemotherapie nach dem PEI-Regime (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid), wodurch 15 - 30% der Patienten dauerhaft krankheitsfrei werden (Loehrer et al. 1988, Harstrick et al. 1991). Um die Heilungschancen dieser Patienten weiter zu verbessern, wurde Ende der 80er Jahre die Hochdosischemotherapie (HDCT) in die Salvage-Therapie dieser Patienten eingeführt, wodurch die Remissionsraten um 10 - 30% gesteigert werden konnten (Beyer et al. 2002). Durch die Gewinnung und Rückgabe autologer Blutstammzellen (ASCR) und der Verwendung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren tritt die Hämatotoxizität zunehmend in den Hintergrund, sodass die HDCT heutzutage eine durchführbare Therapieoption darstellt. Die nicht-hämatologischen Toxizitäten, insbesondere die Nephro- und Neurotoxizität sowie die Störungen des Gastrointestinaltraktes, sind derzeit die dosislimitierenden Faktoren und machen den Einsatz intensiver supportiver und therapeutischer Maßnahmen notwendig. Diese Organtoxizitäten sind nur teilweise reversibel, da ca. jeder dritte Langzeitüberlebende auch Jahre nach der HDCT unter persistierenden Schädigungen leidet (Rick et al. 2003). Zusätzlich ist zu beachten, dass das Risiko der Entwicklung von malignen Zweitneoplasien insbesondere des blutbildenden Systems nach erfolgreicher HDCT erhöht ist (Kollmannsberger et al. 1998 (B), Houck et al. 2004).

Daher ist es unabdingbar, weiteres Wissen insbesondere über die Langzeitfolgen der Toxizitäten zu ermitteln, um spezifische Supportivmaßnahmen frühzeitig zum Einsatz

bringen zu können und eine optimale Beratung der Patienten gewährleisten zu können. Zur Zeit existieren jedoch nur wenig Daten über das Ausmaß der Spätfolgen der HDCT.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 257 Patienten mit rezidivierten oder progredienten Keimzelltumoren analysiert, welche in zwei konsekutiven Studienprotokollen mit konventionell-dosierter Salvage-Chemotherapie gefolgt von einem Zyklus HDCT behandelt worden waren.

Ziel war es, die Akuttoxizitäten der HDCT an einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv zu evaluieren sowie das Ausmaß der Spättoxizitäten anhand der Langzeitüberlebenden nach HDCT zu ermitteln.

Ferner sollten die Veränderungen der Organtoxizitäten im Verlauf der Zeit angezeigt werden, um klinisch relevante Spättoxizitäten zu ermitteln.

Durch den Vergleich von zwei unterschiedlichen Therapieschemata sollten die Unterschiede bezüglich der Akut- und Spättoxizitäten zwischen den beiden Patientenkohorten ermittelt werden.

1.1 Stand der Forschung

1.1.1 Pathogenese, Pathohistologie

Die genaue molekularbiologische Pathogenese der Hodentumoren ist zur Zeit noch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass die Keimzelltumoren aus einer malignen entarteten primordialen Keimzelle über das Vorstadium einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) entstehen. Diese TIN-Läsion stellt wahrscheinlich die Vorläuferläsion für die Entstehung der Seminome sowie der Nicht-Seminome dar. Als Risikofaktoren für die Entstehung der Keimzelltumoren gelten der Kryptorchismus, ein kontralateraler Hodentumor sowie virale oder bakterielle Infektionen. Außerdem unterstützt die familiäre Häufung von Hodentumoren die Vermutung genetischer Ursachen bei der Entstehung dieser Tumorentität (Gallhagher et al. 1995, Wittekind et al. 1998).

1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik

In den meisten Fällen wird der Hodentumor vom Patienten selbst getastet. Die tastbare Induration ist zumeist schmerzlos und wird begleitet von testikulären Missempfindungen (Schmoll et al. 1997, Wittekind et al. 1998).

Beim gonadalen Primärtumor besteht die Diagnostik aus Palpation, Sonographie der Hoden sowie der Bestimmung der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP), Choriongonadotropin (β -HCG), Laktatdehydrogenase (LDH) und beim Seminom fakultativ der Bestimmung der Plazentaren alkalischen Phosphatase (PLAP).

Bei extragonadalen Keimzelltumoren mit retroperitonealen und/oder mediastinalen Raumforderungen stehen diagnostisch die Computertomographie (CT) sowie die Erhöhung der oben genannten Tumormarker im Vordergrund.

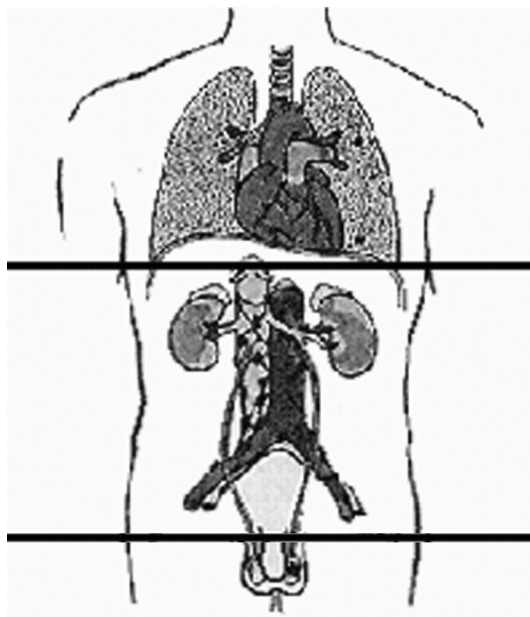
Bei der Ausbreitungsdiagnostik zur Bestimmung der Tumorausdehnung sowie der Suche nach Metastasen spielen radiologische Verfahren eine wichtige Rolle, insbesondere die Computertomographie von Thorax und Abdomen/Becken.

Das Ausmaß der Tumorausbreitung, das Vorhandensein von Metastasen und die Höhe der Tumormarker erlauben eine Zuordnung zu definierten Tumorstadien, eine stadienabhängige Therapie sowie eine Aussage in Bezug auf die Prognose der Tumorerkrankung (Derigs et al. 1994, Albers et al. 1997).

1.1.3 Klinische Stadieneinteilung

Die gängige Stadieneinteilung maligner Tumore (TNM-Klassifikation) spielt bei den Hodentumoren in Bezug auf die Therapie nur eine untergeordnete Rolle. In Europa hat sich für die nicht oder nur geringgradig metastasierten Tumore die klinische Stadieneinteilung nach Lugano durchgesetzt (s. Abbildung 1; Einhorn et al. 1990).

Abbildung 1: Lugano-Klassifikation der Hodentumoren (Einhorn et al. 1990)



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

Die Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren werden nach der **IGCCCG Klassifikation** (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) Prognosegruppen zugeordnet, aus denen sich die Therapiestrategien ableiten lassen. Je nach Primärtumor- und Metastasenvolumen und der prätherapeutischen Erhöhung der Tumormarker werden drei prognostische Gruppen unterschieden (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Prognoseklassifikation der IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group 1997)

Gute Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 95 %
Nicht-Seminom Testis/primärer retroperitonealer Tumor und „niedrige Marker“ und keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen	„niedrige Marker“: <ul style="list-style-type: none"> • AFP < 1.000 ng/ml • β-HCG < 1.000 ng/ml (< 5.000 IU/l) • LDH < 1,5 x Normalwert
Seminom Jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen	
Intermediäre Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 80 %
Nicht-Seminom Testis/primärer retroperitonealer Tumor und „intermediäre Marker“ und keine nicht-pulmonalen viszerale Metastasen	„intermediäre Marker“ ^a : <ul style="list-style-type: none"> • AFP 1.000-10.000 ng/ml • β-HCG 1.000-10.000 ng/ml (5.000-50.000 UI/L) • LDH 1,5-10 x Normalwert
Seminom Jede Primärlokalisierung, jede Markerhöhe und nicht-pulmonale viszerale Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum)	
Schlechte Prognose	5-Jahres-Überlebensrate ca. 50 %
Nicht-Seminom Primärer mediastinaler Keimzelltumor oder Testis/retroperitonealer Tumor mit nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, ZNS, Skelett, Intestinum) oder „hohen Marker“	„hohe Marker“ ^a : <ul style="list-style-type: none"> • AFP > 10.000 ng/ml • β-HCG > 10.000 ng/ml (> 50.000 UI/l) • LDH > 10 x Normalwert

^a mindestens 1 Laborparameter muß die Bedingung erfüllen
 AFP=Alpha-Fetoprotein; β -HCG=Humanes Choriongonadotropin; LDH=Lactatdehydrogenase

1.1.4 Primärtherapie

Die Therapie der Keimzelltumoren erfolgt stadienabhängig. Bei gonadalen Keimzelltumoren erfolgt die operative Entfernung des tumortragenden Hodens von einem inguinalen Zugang aus. Die Konsensuskonferenz empfiehlt gleichzeitig zur Ablatio die Hodenbiopsie des kontralateralen Hodens zum Ausschluss einer intraepithelialen Neoplasie (TIN), welche in 5% der Fälle nachgewiesen wird (Weißbach et al. 1997, Souchon et al. 2002, Schmoll et al. 2004).

Zusätzlich sollte jedem Patienten die Kryokonservierung von Spermatozoen nach der Semikastration angeboten werden.

1.1.5 Therapie der frühen Krankheitsstadien

1.1.5.1 Therapie des Seminoms

Bei Seminomen des Stadiums I, IIA und IIB nach der Lugano Klassifikation erfolgt anschließend an die Tumorsektion eine lokale Bestrahlung mit 20 Gy (Stadium I) bzw. 30-36 Gy (Stadium IIA-IIB) der infraabdominalen paraaortalen/parakavalen Lymphabflussgebiete. Durch diese Therapiestrategie lassen sich Heilungsraten von 95 - 100% im Stadium I erzielen (Claßen et al. 1998). Neuere Untersuchungen zeigten, dass sich vergleichbare Erfolge im Stadium I sehr wahrscheinlich auch durch eine adjuvante Chemotherapie mit ein bis zwei Zyklen Carboplatin erzielen lassen (Bokemeyer et al. 2004, Oliver et al. 2005).

Als Behandlungsalternative zur perkutanen Bestrahlungs- oder Carboplatinmonotherapie kann den Patienten im Stadium I die „watch-and-wait“-Strategie angeboten werden, falls keine Risikofaktoren (Infiltration des Rete testis, Tumorgöße > 4 cm) vorliegen.

Eine Bewertung der bereits publizierten Ergebnisse von perkutanen Bestrahlungstherapien in den Stadien IIA/IIB ist jedoch erheblich erschwert durch die geringen Fallzahlen, die uneinheitlichen Größenkriterien und Subklassifikationen im Stadium II, die unterschiedlichen Bestrahlungsdosen und Zeiträume der durchgeführten Behandlungen sowie ungenügende Angaben bezüglich der Rezidivquote. Die Heilungsraten in diesem Tumorstadium liegen bei 85 -100% (Schmidberger et al. 1997, Claßen et al. 1998).

1.1.5.2 Therapie des Nicht-Seminoms

Bei Nicht-Seminomen des Stadiums I nach der Lugano-Klassifikation bestehen drei verschiedene Therapiestrategien: die nervenschonende retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA), die adjuvante Chemotherapie, bestehend aus zwei Zyklen Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) für die Patienten mit hohem Risiko oder für Patienten mit niedrigem Risiko das risikoadaptierte Vorgehen mit „watch-and-wait“.

Ein hohes Risiko liegt bei Patienten mit histologisch nachgewiesener vaskulärer Invasion vor. Die Heilungsraten für Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren des Stadiums I liegen zur Zeit bei über 95% (Bosl et al. 1997).

Zur Therapie der Nichtseminome im Stadium IIA und IIB nach der Lugano-Klassifikation stehen zwei gleichwertige Therapiestrategien zur Verfügung: die RLA mit/ohne adjuvante Chemotherapie (2x PEB) und die primäre Chemotherapie mit oder ohne Residualtumorresektion. Letzteres Vorgehen hat sich in den vergangenen Jahren in Deutschland zunehmend etabliert und die primäre RLA weitgehend abgelöst.

Mittels dieser Therapieoptionen lassen sich jeweils Heilungsraten von über 98% erzielen (Derigs et al. 1994).

1.1.6 Therapie der fortgeschrittenen Stadien

Patienten mit Keimzelltumoren im Stadium IIC und III werden unabhängig von der Histologie mit einer Kombinationschemotherapie behandelt, wodurch sich bei 70 - 80% der Patienten eine Heilung erzielen lässt (Bokemeyer et al. 1998).

Da jedoch nicht bei allen Patienten eine Kuration erreicht werden kann, und die therapieinduzierten Toxizitäten bedeutsam sind, wurde eine Risikostratifizierung der Patienten in drei Prognosegruppen vorgenommen (Tabelle 1). Ziel der Therapie von Patienten der „good risk“-Gruppe ist es, eine maximale antineoplastische Wirkung mit minimaler Toxizität zu erreichen. Für die „poor risk“-Patienten gilt es, effektivere Therapien mit tolerabler Toxizität zu finden.

Für die nach IGCCCG klassifizierten Patienten der Gruppe „good risk“ besteht die Standardtherapie aus drei Zyklen PEB oder - bei Kontraindikationen gegen Bleomycin - aus vier Zyklen Cisplatin und Etoposid (PE) (Kondagunta et al. 2004, Schmoll et al. 2004).

Für die Patienten mit „intermediate“ und „poor risk“ nach der IGCCCG-Klassifikation gelten vier Chemotherapiezyklen mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) als Standardtherapie. Mit dieser Therapiestrategie konnte jedoch bei den Patienten der „poor risk“-Gruppe nur ein Fünfjahresüberleben von weniger als 50% erzielt werden (Mead et al. 1997, Schmoll et al. 2004). Durch den Einsatz von dosisintensiven Therapiekonzepten wurde versucht die Ansprechraten zu steigern und Resistenzentwicklungen zu vermeiden. Durch den Einsatz der HDCT bei Patienten mit Keimzelltumoren konnte eine Verbesserung des Langzeitüberlebens auf ca 75% erreicht werden (Kaye et al. 1998, Bokemeyer et al. 1999).

Zusätzlich hierzu wurde versucht durch den frühzeitigen Einsatz der HDCT das Überleben weiter zu steigern. Die Arbeitsgruppe vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center konnte bei Patienten mit schlechten Prognosemerkmalen zeigen, dass durch den frühzeitigen Einsatz einer dosisintensivierten Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Überlebens erzielt werden kann im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Motzer et al. 1997).

In einer großen „Matched pair“-Analyse konnten Bokemeyer et al. eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 11% bei Patienten mit sequentieller First-line HDCT im Vergleich zu Patienten mit konventionell-dosierter Salvage-Therapie nachweisen (Bokemeyer et al. 1999). Jedoch fehlen derzeit noch große randomisierte Studien um den Vorteil der HDCT zu belegen.

Schmoll et al. und die German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) überprüften im Rahmen einer großen multizentrischen Phase I/II Studie bei Patienten mit disseminierten Keimzelltumoren und ungünstigen Prognosemerkmalen den frühzeitigen Einsatz von drei bis vier sequentiellen Zyklen von hochdosiertem Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (HD-PEI) und ASCR. Insgesamt erreichten 68% der Patienten eine komplette Remission (CR) oder eine Tumormarker-negative partielle Remission (PR_m). Die fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 73% (Schmoll et al. 2003).

Die Ergebnisse der amerikanischen randomisierten Studie, welche auf der Jahrestagung 2006 der amerikanischen Onkologen (ASCO) vorgestellt wurde, ergaben keinen signifikanten Vorteil der HDCT zur konventionell-dosierten Chemotherapie in Bezug auf das Therapieansprechen und das Überleben (Bajorin et al. 2006). Verglichen wurden vier Zyklen Standardchemotherapie mit Carboplatin, Etoposid und Bleomycin mit zwei Zyklen PEB gefolgt von zwei Zyklen HD-CEC bei

Patienten mit metastasierter oder intermediären und schlechten Prognosemerkmalen. Die Raten für das progressionsfreie Überleben lagen in dieser Untersuchung für Patienten mit konventioneller Standardchemotherapie bei 48% und für Patienten mit HDCT bei 52%. Die Endauswertung und Originalpublikation dieser Studie stehen zur Zeit noch aus.

1.1.7 Chirurgische Resektion residueller Läsionen nach Chemotherapie

Die Resektion residueller Metastasen nach Beendigung der Chemotherapie ist integraler Bestandteil der Therapie. Lassen sich nach der Chemotherapie radiologisch noch Residuen nachweisen, so ist eine chirurgische Residualtumorresektion (RTR) indiziert, da es sich in 42% der Fälle um reifes Teratom handelt und bei 13% der Patienten ein vitaler undifferenzierter Tumor vorliegt (Bosl et al. 1997, Steyerberg et al. 1995, 1998).

Besteht das Resektat lediglich aus Nekrosen oder reifem Teratom, so ist keine weitere Therapie erforderlich. Bei Nachweis von vitalem Tumor im Resektat besteht die Indikation für eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie (Weissbach et al. 1997).

1.1.8 Systemische Salvage-Chemotherapie

Trotz der guten Heilungschancen durch eine primäre Chemotherapie erreichen bis zu 50% der Patienten mit disseminierten Keimzelltumoren keine Remission bzw. erleiden ein Tumorrezidiv (Loehrer et al. 1988, Derigs et al. 1994). Für diese Patienten kommen zwei Strategien als Salvage-Therapie in Betracht: die konventionell-dosierte Chemotherapie oder die frühzeitige Hochdosischemotherapie. Diese beiden Therapieformen werden im Folgenden ausführlich dargestellt.

1.1.8.1 Konventionell dosierte Salvage-Chemotherapie

Die zur Zeit erfolgreichsten Therapieschemata beinhalten die Substanzen Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid oder Vinblastin sowie neuerdings auch Paclitaxel (Loehrer et al. 1988, 1998; Motzer et al. 2000 (B)).

Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte jedoch in Ermangelung an randomisierten Studien keiner bestimmten Therapiekombination eine Überlegenheit nachgewiesen werden. Nur ungefähr 50% der Patienten, welche einer Salvage-Therapie zugeführt werden, zeigen ein Therapieansprechen. Lang anhaltende Remissionen werden nur bei 15 -

25% der Patienten beobachtet (Miller et al. 1997, Loehrer et al. 1998, Vuky et al. 2002).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bestimmte Faktoren das Therapieansprechen und die Prognose günstig beeinflussen. So berichteten Miller et al. über die Behandlung von 24 Patienten mit reinen Seminomen, welche nach cisplatinhaltiger Primärtherapie ein Rezidiv erlitten. 83% dieser Patienten erreichten nach einer Salvage-Chemotherapie mit vier Zyklen Cisplatin, Ifosfamid und Vinblastin (VeIP) eine komplette Remission. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 7 Jahren betrug 54% (Miller et al. 1997). Dieses Ergebnis liegt deutlich über dem, welches bei der Therapie eines vergleichbaren Kollektivs von Patienten mit Nicht-Seminomen hätte erwartet werden können.

Loehrer et al. berichteten über die Behandlung von 135 Patienten mit Seminomen und Nicht-Seminomen, die nach einer Cisplatin- und Etoposid-basierter Therapie rezidiert waren. Die Behandlung bestand ebenfalls einheitlich aus VeIP. Das ereignisfreie Überleben in dieser Gruppe von Patienten lag bei 24%. Allerdings fanden sich unter den 32 Langzeitüberlebenden neun von elf Patienten mit reinen Seminomen. Diese Zahlen sprechen für eine schlechtere Wirksamkeit von konventionell-dosiertem VeIP bei Patienten mit Nicht-Seminomen im Vergleich zu Patienten mit Seminomen (Loehrer et al. 1998).

Motzer et al. berichteten im Jahr 2000 von der Behandlung von 30 Patienten mit Seminomen und Nicht-Seminomen, welche nach einer cisplatinhaltigen Primärtherapie rezidiert waren, aber allesamt günstige Prognosemerkmale für ein Ansprechen auf Salvage-Chemotherapie aufwiesen (primäre gonadale Tumorlokalisierung, komplette Remission nach der primären Chemotherapie). Durch eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel (TIP) konnte bei diesem selektierten Patientenkollektiv ein ungewöhnlich gutes Therapieansprechen von 80% der Patienten erzielt werden (Motzer et al. 2000 (B)).

Vor allem die letztgenannte Studie zeigt, dass Prognosemerkmale einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Salvage-Chemotherapie haben und geeignet sind, Art und Intensität der Salvage-Behandlung dem Risikoprofil eines Patienten anzupassen, um so unnötige Toxizitäten zu vermeiden.

1.1.8.2 Hochdosischemotherapie

Um die Heilungsraten von Patienten mit rezidivierten und refraktären Keimzelltumoren weiter zu steigern, ging man Anfang der 80er Jahre neben der Optimierung der konventionell-dosierten Salvage-Therapie zur Hochdosischemotherapie über. Die Hochdosischemotherapie beruht auf dem Prinzip der Dosis-Wirkungs-Beziehung anhand derer man sich durch die Applikation größerer Mengen von Zytostatika ein besseres Therapieansprechen versprach.

Zunächst konnte sich die Dosisescalation von Platin und anderen bei Keimzelltumoren wirksamen Zytostatika wie Etoposid, Ifosfamid oder Vinblastin aufgrund ungenügender supportiver Maßnahmen und hohen Mortalitäten jedoch nicht bewähren (Beyer et al. 1994). Dosislimitierend war hierbei vor allem die Myelotoxizität, welche zu schwer beherrschbaren Leuko- und Thrombozytopenien führte.

Erst die Möglichkeit pluripotente hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark oder auch aus dem peripheren Blut zu gewinnen, zu kryokonservieren, und nach einer hochdosierten myeloablativen Therapie zu reinfundieren, machte eine weiterreichende Dosisescalation möglich (Siegert et al. 1994, Beyer et al. 1994, 1995).

Das Grundgerüst der Hochdosischemotherapie besteht aus der Kombination von Etoposid und Carboplatin, welches dem Cisplatin durch eine geringere Nephro- und Neurotoxizität überlegen ist. Erstmals wurde diese hochdosierte Therapiekombination 1989 von Nichols et al. beschrieben, welche mit Carboplatin 1500 mg/m^2 und Etoposid 1200 mg/m^2 Langzeitremissionen von über 12 Monaten bei 12% ihrer Patienten mit therapierefraktären Keimzelltumoren erzielten (Nichols et al. 1989).

In der nachfolgenden Zeit war eine Steigerung der Dosierungen von Carboplatin und Etoposid sowie eine Erweiterung der Kombination durch Zytostatika wie Ifosfamid, Cyclophosphamid oder Thiotepa möglich. Vor allem die Kombination mit Ifosfamid war sehr vielversprechend, da dieses Zytostatikum in der konventionell-dosierten Chemotherapie selbst bei Cisplatin-refraktären Keimzelltumoren eine anti-neoplastische Wirkung aufwies (Loehrer et al. 1998 (B)).

Eine weitere wichtige Therapieoptimierung stellte die Gewinnung von Progenitorzellen aus dem peripheren Blut und deren Reinfusion am Ende der Chemotherapie dar. Hierdurch ließen sich die hämatopoetischen

Rekonstitutionszeiten deutlich verkürzen und die behandlungsbedingte Letalität signifikant auf 3 - 4% senken (Beyer et al. 1995).

Durch den Einsatz der etoposid- und carboplatinbasierten HDCT in Kombination mit ASCR wurden selbst bei Patienten mit wiederholten Rezidiven nach konventioneller Chemotherapie dauerhafte Langzeit-Remissionen von 15 - 20% erreicht.

In mehreren Phase-II-Studien wurde weiterhin versucht, die Voraussetzungen für die HDCT zu verbessern und die Therapieergebnisse zu optimieren. So überprüften Rick et al. in einer Phase-II-Studie, ob der Einsatz von konventionell-dosiertem Paclitaxel zu einer Verbesserung der Remissionsraten vor der HDCT führen würde, um so die Voraussetzungen für eine erfolgreiche HDCT weiter zu steigern. Gleichzeitig wurde die HDCT durch den Einsatz von Thiotepa in Kombination mit Carboplatin und Etoposid intensiviert. Durch diese Therapiestrategie konnten jedoch weder die Heilungsraten noch die Überlebenszeiten gesteigert werden. Während die Häufigkeit an Nephrotoxizitäten deutlich abnahm, kam es allerdings bei einem Teil der Patienten zu schweren Neuropathien (Rick et al. 2001).

Motzer et al. untersuchten, ob der Einsatz von Paclitaxel und Ifosfamid in Kombination mit einer frühzeitigen sequentiellen Hochdosischemotherapie mit drei Zyklen Carboplatin, Etoposid bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (inkomplettes Ansprechen auf Primärtherapie, extragonadale Tumorlokalisation) das Ansprechen auf die HDCT verbessern würde (Motzer et al. 2000 (A)). Komplette Remissionen oder Tumormarker-negative partielle Remissionen wurden bei 62% der Patienten erreicht; nach 30 Monaten lebten 41% der Patienten in anhaltender Remission.

Das Konzept der sequentiellen HDCT wurde in einer multizentrischen Therapiestudie in Deutschland überprüft. In dieser Studie wurden drei Zyklen mit konventionell-dosiertem PEI gefolgt von einem Zyklus hoch dosiertem Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid mit einem Zyklus mit konventionell-dosiertem PEI, gefolgt von drei sequentiellen Zyklen hochdosiertem Carboplatin und Etoposid verglichen.

Im Single-HDCT-Arm kam es zu einer signifikant erhöhten Rate an Toxizitäten und therapiebedingten Todesfällen, sodass die Studie vorzeitig im November 2004 beendet wurde. Im sequentiellen Studienarm war das Therapieansprechen signifikant besser, dieser Erfolg übertrug sich jedoch nicht auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben (Lorch et al. 2007).

Der Stellenwert der HDCT im ersten Salvage-Versuch bei Patienten mit guten Prognosefaktoren bleibt zur Zeit umstritten. In der multizentrischen, prospektiven, randomisierten IT-94 Studie erhielten 263 Patienten mit Progress oder Rezidiv nach cisplatinhaltiger Primärtherapie und mit günstigen Prognosefaktoren entweder vier Zyklen einer konventionell-dosierten Chemotherapie oder drei Zyklen dieser konventionell-dosierten Chemotherapie, gefolgt von einem Zyklus HDCT. In dieser Studie konnte kein Nutzen des frühzeitigen Einsatzes der HDCT im ersten Salvage-Versuch bei Patienten mit günstigen Prognosemerkmalen nachgewiesen werden (Pico et al. 2005).

Das Konzept der Tandem-HDCT wurde erstmals 1986 im Rahmen einer Phase I/II Studie bei Patienten mit mehreren Rezidiven erprobt. Dieses Konzept von repetitiven HDCT-Zyklen erlaubt möglicherweise die Cisplatin-Resistenz zu durchbrechen und residuale Tumorzellen zu vernichten (Loehrer et al. 1989, Broun et al. 1997, Motzer et al. 2000, Bathia et al. 2000).

In den Studien zur HDCT besteht aufgrund der Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive eine große Variabilität bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeiten. Es wurde dennoch gezeigt, dass Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer Erkrankung durch den Einsatz der HDCT erfolgreich therapiert werden können. Zudem scheinen Patienten mit schlechter Prognose, welche der HDCT frühzeitig zugeführt werden, von dieser Therapieintensivierung dauerhaft zu profitieren. Die Daten verschiedener Studien legen nahe, dass die Selektion von Patienten mit günstigen bzw. ungünstigen Prognosemerkmalen einen wesentlichen Einfluss auf das Therapieergebnis hat.

1.2 Toxizitäten

1.2.1 Frühtoxizitäten

Neben der erwünschten antitumorösen und antiproliferativen Wirkung kommt es unter dem Einsatz der Chemotherapie zu unerwünschten, toxisch bedingten Nebenwirkungen. Die Toxizitäten während oder unmittelbar nach der HDCT sind bedeutend schwerer als nach konventionell-dosierter Chemotherapie und bedürfen häufig intensiver supportiver Maßnahmen. Neben der akuten Myelo- und Hämatotoxizität kommt es unter der HDCT zu toxischen Schädigungen weiterer Organsysteme, insbesondere der Niere, der Leber, der Haut, des Gastrointestinaltraktes und des zentralen und peripheren Nervensystems.

Ein großer Teil dieser akuten, toxisch bedingten Beschwerden ist im Verlauf der Zeit nach Beendigung der HDCT regressiv bis vollständig reversibel (Fields et al. 1995, Beyer et al. 1996(A), Ayash et al. 2001).

1.2.1.1 Hämatotoxizität

Die hämatotoxische Wirkung der HDCT führt zu einer Panzytopenie, welche die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten notwendig macht.

Durch die Neutropenie, welche in dem Zeitraum von der Reinfusion der hämatopoetischen Stammzellen bis zur kompletten Regeneration des Knochenmarks besteht, kommt es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann und einer breiten antibiotischen Abdeckung bedarf. Um den Zeitraum von der Myelosuppression bis zur Regeneration des Knochenmarkes zu überbrücken, werden hämatopoetische Stammzellen reinfundiert. In den ersten Untersuchungen zur HDCT wurden diese hämatopoetischen Stammzellen ausschließlich aus dem Knochenmark gewonnen. Neuere Verfahren machten jedoch die Gewinnung der Progenitorzellen aus dem peripheren Blut (PBPC) möglich. Durch diese neue Methode konnte unter zusätzlicher Gabe von Granulozyten stimulierendem Faktor (G-CSF) das Regenerationsintervall signifikant verkürzt und so der Transfusions- und Antibiotikabedarf gesenkt werden (Sheridan et al. 1992, Spitzer et al. 1994, Beyer et al. 1995).

Rick et al. zeigten in einer retrospektiven Studie mit 150 Patienten mit rezidivierten oder refraktären Keimzelltumoren, dass die Gabe von peripheren Blutstammzellen (PBPC) in Kombination mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren die Rekonstitutionszeit für Leukozyten, neutrophile Granulozyten und Thrombozyten gegenüber der Gabe von Knochenmarkstammzellen signifikant verkürzt (Rick et al. 1998).

Durch das verkürzte Regenerationsintervall konnte die therapiebedingte Mortalität von initial 22% auf 3% gesenkt werden.

1.2.1.2 Akute Nephrotoxizität

Durch das nephrotoxische Potential insbesondere der Substanzen Ifosfamid, Cyclophosphamid und Carboplatin kommt es unter der HDCT häufig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Die nephrotoxische Wirkung dieser Substanzen kann zu einem asymptomatischen Anstieg des Serum-Kreatinins bis hin zur Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit führen. Die genaue Erfassung der auf die HDCT zurückzuführenden Nephrotoxizität ist insgesamt erschwert, da es sich bei den Patienten, welche einer HDCT zugeführt werden, häufig um ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv handelt. Eine genaue Aussage über die Inzidenz der akuten Nephrotoxizität ist derzeit nicht möglich. Durch die Patientenselektion und unterschiedlichen Definitionen der Nephrotoxizität finden sich in der Literatur stark differierende Angaben zum Ausmaß der akuten Nephrotoxizität (Goren et al. 1987, Elias et al. 1995, Fields et al. 1995). In einer großen Phase I Dosis-Eskalations-Studie mit den Substanzen Ifosfamid, Etoposid und Caroplatin trat eine akute Nephrotoxizität bei 29% der Patienten in den oberen Dosisbereichen auf (Fields et al. 1995).

Beyer et al. fanden ebenfalls eine akute Nephrotoxizität bei 29% der Patienten nach hochdosierter Salvage-Therapie mit CEI, bei 8% war eine Hämodialyse notwendig (Beyer et al. 1997(B)). Decatris et al. fanden in einem kleinen Patientenkollektiv mit schlechten Prognosemerkmalen nach einer BEP-Induktionstherapie gefolgt von einem Zyklus CEC eine Erhöhung des Serum-Kreatinins bei 40% der Patienten (Decatris et al. 2000).

Es wurde jedoch gezeigt, dass die nephrotoxische Wirkung der HDCT bei einer kurzzeitigen, einmalig hochdosierten Gabe von Ifosfamid stärker ausgeprägt ist, als nach fraktionierter, über 22 Stunden applizierten Dauerinfusion dieses Zytostatikums (Siegert et al. 1994, Beyer et al. 1996(A), 1997(B)). Zudem konnten Goren et al. zeigen, dass durch eine vorangegangene cisplatinhaltige Chemotherapie die nephrotoxische Wirkung von Ifosfamid erhöht wird (Goren et al. 1987).

Durch den Einsatz der forcierten Diurese und Hyperhydratation während der HDCT kann das nephrotoxische Potential gesenkt werden (Osanto et al. 1992, Chaudhary et al. 2003). Ziel weiterer Untersuchungen war es, durch den Einsatz von weniger nephrotoxischen Substanzen wie z.B. Thiotepa, die Inzidenz der akuten Nephrotoxizität weiter zu reduzieren (Rick et al. 2001 (A)). Des Weiteren wurde in mehreren Studien der protektive Effekt von Amifostine überprüft. In einer

Untersuchung mit 40 Patienten mit Keimzelltumoren erhielt die Hälfte der Patienten Amifostine als zytoprotektive Substanz zusätzlich zur Chemotherapie (TIP/CET). Rick et al. konnten in dieser Untersuchung jedoch keinen signifikanten protektiven Effekt von Amifostine nachweisen. Es ergab sich aus dieser Untersuchung lediglich, dass durch die zusätzliche Gabe von Amifostine die Progredienz einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz verhindert werden kann (Rick et al. 2001 (B)).

1.2.1.3 Akute Neurotoxizität

Zu den schwerwiegenden wenn auch seltenen Komplikationen der HDCT zählen die akuten Toxizitäten des zentralen Nervensystems. Diese können sich als vegetative Dysregulationen, Bewusstseins Einschränkungen, Verwirrheitszustände, Halluzinationen oder Koma äußern. Die neurotoxische Wirkung ist größtenteils auf den Einsatz von hochdosiertem Ifosfamid zurückzuführen. Mitte der 80er Jahre konnten Meanwell et al. zeigen, dass es unter Ifosfamid zu einem gehäuften Auftreten von Enzephalopathien kommt (Meanwell et al. 1985). Die ZNS-Toxizitäten sind zum einen darauf zurückzuführen, dass Ifosfamid die Blut-Hirn-Schranke passiert, zum anderen kommt es zur Bildung von ZNS-toxischen Metaboliten wie Chloraldehyden (Fields et al. 1995).

Als sehr belastend werden von den Patienten die toxizitätsbedingten Störungen des peripheren Nervensystems empfunden. Diese akuten Neurotoxizitäten äußern sich häufig als Parästhesien mit Kribbeln und Taubheitsgefühl von Händen und Füßen sowie Störungen der Tiefensensibilität (Decatris et al. 2000).

Durch eine toxische Schädigung der inneren Haarzellen des Cortiorgans kommt es unter dem Einsatz der HDCT bei einem Teil der Patienten zu akuten Hörstörungen mit Hörverschlechterung und Tinnitus. Diese Nebenwirkungen der HDCT sind vor allem auf das neurotoxische Potential von Cisplatin, Carboplatin und Ifosfamid zurückzuführen. In weiteren Untersuchungen wurde gezeigt, dass unter dem Einsatz von Paclitaxel in der Salvage-Therapie von Patienten mit Keimzelltumoren sensomotorische Neuropathien und Parästhesien gehäuft auftreten (Rick et al. 2001(A), Motzer et al. 2000 (B)). So fanden Rick et al. nach einer Salvage-Therapie mit TIP (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin) sensomotorische Neuropathien bei 22% und Parästhesien bei 14% der Patienten. Durch den darauf folgenden Einsatz von hochdosiertem Carboplatin und Thiotepa wurden die toxischen Neuropathien noch verstärkt. Im Anschluss an die HDCT fanden sich sensomotorische Toxizitäten bei 29% und Parästhesien bei 24% der Patienten (Rick et al. 2001(A)).

1.2.1.4 Sonstige Frühtoxizitäten

Des Weiteren kommt es unter der HDCT bei fast allen Patienten zu schweren Mukostomatitiden sowie gastrointestinalen Beschwerden mit Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen, welche teilweise den Einsatz der parenteralen Ernährung notwendig machen und häufig einer Opiatanalgesie bedürfen. Diese Toxizitäten sind häufig nach Therapieende reversibel. Weitere Organtoxizitäten der HDCT betreffen die Leber mit Erhöhung der Transaminasen und des Bilirubins, seltener die Haut und das Herz (Rick et al. 1998).

1.2.2 Spättoxizitäten

Keimzelltumoren betreffen vorwiegend junge Erwachsene zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, sodass die Kenntnis der Folgeschäden der HDCT von großer klinischer Bedeutung ist (Osanto et al. 1992). Ein Großteil der Akuttoxizitäten nach HDCT ist reversibel, jedoch leidet ca. ein Drittel der behandelten Patienten an persistierenden Nebenwirkungen. Im Langzeit-Follow-up ließen sich insbesondere persistierende Einschränkungen der Nierenfunktion, polyneuropathische Beschwerden, Hörminderungen, Durchblutungsstörungen und Störungen des Hormonhaushaltes nachweisen (Bokemeyer et al. 1996, Rodenhuis et al. 1999, Rick et al. 2001(A), 2003).

Die akuten Toxizitäten des Knochenmarks und des Gastrointestinaltraktes sind durch die Fortschritte der Supportivmedizin häufig gut zu kontrollieren, während die Langzeittoxizitäten therapeutisch oft wenig beeinflussbar sind und das genaue Ausmaß möglicherweise deutlich unterschätzt wird. Bedingt durch die realistischen Heilungsaussichten tritt die Beachtung der Langzeittoxizitäten nach HDCT zunehmend in den Vordergrund. Die Analyse und der Vergleich der Daten zu den Spättoxizitäten bleibt aber bisher durch die große Heterogenität der Patientenkollektive hinsichtlich Therapieregime, Tumorstadien und -histologie erschwert.

1.2.2.1 Persistierende Nephrotoxizität

Die Nephrotoxizität ist eine häufige Nebenwirkung cisplatin- und ifosfamidhaltiger Chemotherapien, welche im Verlauf häufig reversibel ist, sodass es bei den meisten Patienten zu einer Erholung der Nierenfunktion mit Normalisierung der Retentionsparameter kommt. Bei ca. einem Drittel der Behandelten bleibt die Einschränkung der Nierenfunktion jedoch über den Zeitraum der Therapie hinaus

bestehen (Beyer et al. 1997(B)). Faktoren, welche die Persistenz einer solchen Schädigung beeinflussen, konnten bisher nicht sicher identifiziert werden. In verschiedenen Studien ergab sich ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Cisplatinosis und den bleibenden Nierenschädigungen (Fjeldborg et al. 1986, Chaudhary et al. 2003). In den Niederlanden untersuchte die Arbeitsgruppe von Schrama die Akut- sowie die Spättoxizitäten an 100 Patienten mit Keimzelltumoren und Brustkrebspatientinnen nach hochdosierter Chemotherapie mit Carboplatin, Cyclophosphamid und Thiotepa. Unmittelbar nach der HDCT war eine Erhöhung des Serum-Kreatinins bei 12% der Patienten nachweisbar. Im Follow-up wurde nur noch bei 7% der behandelten Patienten eine Erhöhung des Serum-Kreatinins festgestellt, darunter 3% der Patienten mit Keimzelltumoren, welche mit Cisplatin vorbehandelt worden waren. Bei einem der Patienten kam es zu einer schweren chronischen Niereninsuffizienz, welche acht Jahre nach HDCT eine Nierentransplantation notwendig machte (Schrama et al. 2003).

Beyer et al. berichteten in einer Untersuchung von 28 Langzeitüberlebenden nach HDCT über eine Inzidenz der Nierenfunktionseinschränkung von 21%. Bei einem Patienten bestand die Dialysepflichtigkeit fort (Beyer et al. 1997(A)).

1.2.2.2 Neurotoxizität und Ototoxizität

Als eine weitere relevante Nebenwirkung der HDCT gilt die persistierende Schädigung des peripheren Nervensystems, welche zu einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der betroffenen Patienten führen kann. Auch hier sind die vorhandenen Daten zu dem Ausmaß der bleibenden neurotoxischen Schädigungen sehr uneinheitlich. In der o.g. niederländischen Studie traten bei 5% der Patienten während der HDCT milde Parästhesien (Grad I-II) auf. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups litten 9% der Patienten an einer Polyneuropathie. Insgesamt entwickelten die Keimzelltumorpatienten, welche mit Cisplatin vorbehandelt waren, häufiger eine periphere Polyneuropathie als die Brustkrebspatientinnen im Anschluss an das gleiche HDCT-Regime (55 vs. 7%) (Schrama et al. 2003). Beyer et al. hingegen berichteten in der bereits oben genannten Arbeit, dass ca. 30% der behandelten Patienten unter persistierenden Nervenschädigungen litten (Beyer et al. 1997(A)).

Als sehr belastend wird von vielen Patienten die Verschlechterung des Hörvermögens mit oder ohne Tinnitus empfunden. In der Studie von Schrama et al. litten im Anschluss an die HDCT 12% der Patienten an einer Störung des

Hörvermögens, darunter fünf Patienten mit einer Ototoxizität Grad III-IV. Im Verlauf der Zeit kam es zu einer Besserung der Symptomatik, sodass eine Einschränkung des Hörvermögens (symptomatischer Hörverlust im Hochfrequenzbereich und/oder Tinnitus) nach fünf Jahren nur noch bei 3% der Patienten nachweisbar war, Hörgeräte wurden von keinem Patienten benötigt (Schrama et al. 2003). Beyer et al. wiesen eine persistierende Hörverschlechterung im Anschluss an die HDCT bei 18% der Patienten im Langzeitverlauf nach; Hörgeräte wurden auch hier nicht benötigt (Beyer et al. 1997(A)).

1.2.2.3 Sonstige Langzeittoxizitäten

Zu den weiteren unerwünschten Folgen der HDCT zählen die Abnahme der Fertilität sowie die Störungen der Sexualfunktion. Da es sich bei den Patienten mit Keimzelltumoren meist um relativ junge Männer mit möglicherweise noch nicht abgeschlossener Familienplanung handelt, ist ein toxischer Einfluss der HDCT auf die Sexualfunktion sowie die Fertilität von großer Bedeutung. Hartmann et al. konnten zeigen, dass es nach konventioneller Chemotherapie mit/ohne retroperitonealer Lymphknotenresektion bei 47% der Patienten zu einer Einschränkung der Fertilität mit unerfülltem Kinderwunsch kommt. Störungen der Sexualfunktion konnten vor allem bei Patienten, die mittels Chemotherapie und retroperitonealer Resektion therapiert worden waren, beobachtet werden (Hartmann et al. 1999). Die Möglichkeiten der Regeneration der Fertilität nach Salvage-HDCT ist demgegenüber bis heute unklar.

Es ist daher von großer Bedeutung, mit dem Patienten vor Therapiebeginn die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermatozoen zu erörtern.

1.2.2.4 Zweitmalignome

Eine schwerwiegende Spätkomplikation der HDCT ist die Entwicklung von Zweitmalignomen, insbesondere von Myelodysplasien und akuten Leukämien.

In einer Vielzahl von Studien wurde von dem erhöhten Leukämierisiko nach etoposid-basierter Chemotherapie berichtet (Nichols et al. 1993, Bokemeyer et al. 1995, Boshoff et al. 1995). Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer solchen Zweitneoplasie dosisabhängig ist. Bei einer Etoposid-Gesamtdosis > 2 g liegt die Inzidenz einer Sekundärneoplasie bei 2 -3% (Houck et al. 2004).

Kollmannsberger et al. berichteten in einer retrospektiven Analyse von 302 Patienten nach etoposidhaltiger HDCT von einer Inzidenz sekundärer hämatologischer

Neoplasien von 2% und einer Inzidenz akuter myeloischer Leukämien von 1.3% (Kollmannsberger et al. 1998(A)).

Houck et al. fanden in der retrospektiven Analyse von 113 Patienten mit fortgeschrittenen Keimzelltumoren eine Inzidenz sekundärer Leukämien von 2.6% nach HDCT (Houck et al. 2004).

Patienten mit Keimzelltumoren, welche mittels Chemotherapie behandelt werden, haben neben dem erhöhten Leukämierisiko ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von soliden Zweitneoplasien. Wanderas et al. beschrieben ein relatives Risiko von 1.65 für die Entstehung von soliden Zweittumoren bei 2006 norwegischen Patienten mit Keimzelltumoren. Das relative Risiko für die Entwicklung von einem Sarkom lag in dieser Untersuchung bei 8.8 (Wanderas et al. 1997).

1.2.2.5 Risikofaktoren für die Entwicklung von akuten und persistierenden Toxizitäten

Zur Zeit existieren kaum Daten über mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Toxizitäten nach HDCT. Die Organtoxizitäten nach HDCT variieren in Abhängigkeit des angewandten Therapieregimes. Die kumulative Cisplatindosis im Rahmen der konventionellen Therapie wurde als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung insbesondere von Neurotoxizitäten identifiziert (Bokemeyer et al. 1996). Zu den weiteren Risikofaktoren für die Entstehung von Toxizitäten unter oder in Folge der HDCT zählen Begleiterkrankungen wie der Diabetes mellitus, chronischer Alkoholkonsum sowie die gleichzeitige Einnahme anderer nephrotoxischer oder neurotoxischer Substanzen (Rick et al. 2001(A)).

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Von August 1989 bis September 1999 wurden insgesamt 301 Patienten im Rahmen von zwei Phase I/II Studien mittels HDCT behandelt und die Daten dokumentiert.

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nach denen sich die Aufnahme der Patienten in eine der Therapiestudien zur HDCT bei rezidierten und/oder therapierefraktären Keimzelltumoren richtete, liegen bereits publiziert vor (Siegert et al. 1994, Rick et al. 2001(A)).

Als Einschlusskriterien in die vorliegende retrospektive Analyse galten:

- HDCT als Salvage-Therapie nach vorausgegangener cisplatinhaltiger Chemotherapie. Die Mehrzahl der Patienten hatte zuvor eine CR oder PR erreicht.
- Progress oder Rezidiv eines Keimzelltumors nach mindestens drei cisplatinhaltigen Chemotherapie-Zyklen, also auch Patienten mit vorausgegangenen erfolglosen Salvage-Therapieversuchen.
- Das Vorliegen von Daten bezüglich der HDCT und der Toxizitäten.

Von den 301 Patienten konnten die Daten von 257 (85%) Patienten für die vorliegende Analyse herangezogen werden. Die Daten der übrigen 44/301 (15%) Patienten gehen in die vorliegende Analyse aus folgenden Gründen nicht mit ein:

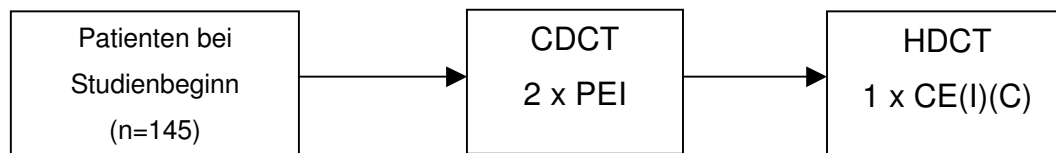
- primäre HDCT
- kein Progress oder Rezidiv vor Einschluss in die Studie
- ungenügendes Datenmaterial

2.2 Studienplan

Die Studienpläne der beiden Phase I/II Therapiestudien bezüglich der HDCT liegen bereits publiziert vor (s. Abbildung 2; Siegert et al. 1994, Rick et al. 2001(A)).

Abbildung 2: Studienpläne der beiden Phase I/II Therapiestudien

Studienplan I : August 1989-September 1995:



Studienplan II : Mai 1995-Februar 1997:



CDCT=konventionell-dosierte Chemotherapie
 PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin
 HDCT=Hochdosischemotherapie
 CE(I)(C)=Carcoplatin; Etoposid; (Ifosfamid); (Cyclophosphamid)
 CET=Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

2.3 Die hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die Patienten erhielten als Transplantat entweder Knochenmark oder Stammzellen aus dem peripheren Blut. Die Knochenmarkzellen wurden vor dem ersten Zyklus der Salvage-Chemotherapie mittels Punktion aus dem Beckenkamm gewonnen. Die Blutstammzellen dagegen wurden nach dem ersten Zyklus der Salvage-Therapie durch Apherese unter zusätzlicher Stimulation mit 5 - 10 µg/kg/d Granulozyten Koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) entnommen.

Als Tag 0 eines jeweiligen HDCT Zyklus wurde die autologe Reinfusion hämatopoetischer Progenitorzellen (ASCR) am dritten Tag nach der letzten Zytostatikaapplikation bezeichnet. Ab Tag +1 erfolgte die erneute Gabe von G-CSF 5 µg/kg Körpergewicht als Dauerinfusion über 24 Stunden, bis zu einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten > 1.000/µL an drei aufeinander folgenden Tagen.

2.4 Untersuchungen und Diagnostik bei Therapiebeginn, im Verlauf und Nachsorgeuntersuchungen

Alle Patienten wurden bei Studienbeginn und vor Beginn der HDCT körperlich untersucht. Von jedem Patienten wurde eine Computertomographie von Kopf, Thorax und Abdomen angefertigt. Neben der laborchemischen Bestimmung der Tumormarker AFP und β -HCG wurden die klinisch-chemischen Laborparameter erhoben, die zur Beurteilung der Knochenmarkfunktion sowie der Leber- und Nierenfunktion notwendig waren. Die laborchemischen Untersuchungen und die Bestimmung der Tumormarker AFP und β -HCG wurden vor jedem Chemotherapiezyklus wiederholt.

Eine routinemäßige Nachsorgeuntersuchung erfolgte jeweils sechs und zwölf Wochen nach Abschluss der HDCT. Diese bestand aus einer körperlichen Untersuchung, der Bestimmung der relevanten klinisch-chemischen Laborparameter und der Tumormarker. Zusätzlich wurde eine Computertomographie von Thorax und Abdomen angefertigt. Je nach klinischer Indikation wurden weitere laborchemische oder bildgebende Untersuchungen durchgeführt.

Im Anschluss an diese initialen Nachsorgeuntersuchungen wurden die Patienten während der ersten zwei Jahre alle drei Monate untersucht und zusätzlich bezüglich der Toxizitäten reevaluiert. Ab dem dritten Jahr nach HDCT erfolgten die Nachsorgeuntersuchungen halbjährlich und ab dem fünften Jahr nur noch einmal jährlich.

Vor Therapiebeginn sowie zu jeder Nachsorgeuntersuchung wurden die Toxizitäten erhoben und dokumentiert.

Bei allen Patienten, die sich in einer „Tumormarker-negativen“ (PRm⁻) oder „Tumormarker-positiven“ (PRm⁺) Remission befanden, wurde, falls möglich, eine komplette chirurgische Resektion der Tumorresiduen vorgenommen.

2.5 Definitionen

Das Therapieansprechen der Patienten wurde als komplette Remission (CR) beurteilt, wenn es zu einem vollständigen Verschwinden aller klinischen und radiologischen Tumormanifestationen sowie zu einer vollständigen Normalisierung der Tumormarker kam.

Wurden die Patienten erst durch eine zusätzliche Operation radiologisch nachgewiesener Residuen vollständig tumorfrei, so wurde dies als pathologisch komplette Remission (pCR) beurteilt, wenn im Resektionspräparat lediglich nekrotisches Gewebe oder reifes Teratom nachweisbar war. Ließen sich im Resektat histologisch undifferenzierte, vitale Tumoranteile nachweisen, so beurteilte man dies als chirurgisch komplette Remission (sCR).

Patienten, bei denen sich die Tumormarker im Normbereich befanden, radiologisch aber noch Residuen nachweisbar waren, wurden als Tumormarker-negative partielle Remission (PRm⁻) definiert.

Patienten mit noch nachweisbaren Residuen, welche jedoch eine Tumorreduktion von mindestens 50% erfuhren, und bei denen die Tumormarker um 90% oder mehr abgefallen waren, wurden als Tumormarker-positive partielle Remission (PRm⁺) eingestuft.

Kam es zu einer Zunahme der radiologisch nachweisbaren Tumormanifestationen um mehr als 25% oder einem Anstieg der Tumormarker um mehr als 10%, so wurde dies als „progressive disease“ (PD) gewertet.

Patienten, die nicht nach den oben genannten Kriterien für das Therapieansprechen eingestuft werden konnten, wurden als „stable disease“ (SD) eingeordnet.

Das Tumoransprechen auf Cisplatin wurde nach der letzten cisplatinhaltigen Chemotherapie vor Beginn der HDCT beurteilt.

Cisplatin-Sensibilität lag vor, wenn zumindest ein SD oder ein besseres Ergebnis erreicht wurde und es innerhalb von vier Wochen nicht zu einer Tumorprogression kam.

Wurde mindestens ein SD oder ein besseres Ergebnis erreicht und kam es innerhalb von vier Wochen nach der letzten cisplatinhaltigen Chemotherapie zur Tumorprogression, so galt dieser Tumor als refraktär auf Cisplatin.

Als absolut refraktär auf Cisplatin wurde ein Tumor dann eingestuft, wenn es unter der cisplatinhaltigen Chemotherapie zur Tumorprogression kam.

2.6 Statistik

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben wurden anhand der Kaplan-Meier Methode berechnet. Das Gesamtüberleben wurde vom Beginn der Salvage-Therapie bis zum Tod des Patienten oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up berechnet.

Das ereignisfreie Überleben wurde vom Beginn der Salvage-Therapie bis zum Krankheitsprogress, Tod des Patienten oder Zeitpunkt des letzten Follow-up berechnet.

2.7 Evaluierung der Toxizitäten

Das Ausmaß der therapiebedingten Toxizitäten nach der HDCT wurde nach den modifizierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Schweregrade I-IV eingeteilt und anhand eines standardisierten Toxizitätsbogen nach den WHO-Kriterien dokumentiert (s. Abbildung 3). Der Toxizitätsbogen wurde leicht modifiziert, um eine höhere Praktikabilität im Umgang mit den Patienten zu gewährleisten und eine bessere Adaptation an das spezielle onkologische Patientenprofil zu gewinnen. Schwerpunktmäßig wurden in diesem Bogen die Nephro-, Neuro- und Ototoxizitäten erfasst. In diesem modifizierten Toxizitätsfragebogen wurden die Hämato- und Hepatotoxizität sowie kardiale und allergische Nebenwirkungen nicht erfasst. Diese Angaben wurden bei Bedarf direkt aus der Krankenakte entnommen. Der Bogen wurde unter Berücksichtigung der ärztlichen Abschlussuntersuchung zusammen mit dem Patienten ausgefüllt.

Als Frühtoxizitäten wurden Nebenwirkungen bezeichnet, welche vom ersten Tag der HDCT bis zur hämatologischen Regeneration auftraten, als Spättoxizitäten solche, die über diesen Zeitraum hinaus auftraten oder persistierten. Zur Evaluierung des Langzeitverlaufs wurde der Zeitraum zwischen dem ersten Re-Staging nach HDCT und dem letzten Re-Staging herangezogen. Die Datenevaluierung und die Ermittlung der aktuellen Spättoxizitäten erfolgte von März bis November 2003.

Zur Evaluierung der akuten Nephrotoxizität wurde der höchste Serum-Kreatininwert unter der HDCT herangezogen. Zur Evaluierung der Nephrotoxizität im Langzeitverlauf wurde der maximale Serum-Kreatininwert unter der HDCT mit den Serum-Kreatininwerten der Patienten in dem Zeitraum von März bis November 2003 verglichen.

Die Parästhesien wurden als Grad II eingestuft, wenn sie leicht und tolerabel waren, als Grad III galten Parästhesien, welche als störend bei alltäglichen Aktivitäten

empfunden wurden. Als Grad IV wurden Parästhesien eingestuft, wenn sie schwer tolerierbar und/oder behandlungsbedürftig waren.

Die sensomotorischen Toxizitäten wurden als Grad II angesehen, wenn geringe Einschränkungen der täglichen Aktivitäten angegeben wurden; als Grad III, wenn objektivierbare Schwächen und ein Funktionsverlust erkennbar waren; als Grad IV, wenn ein Funktionsverlust unterstützende Maßnahmen erforderlich machte.

Die Ototoxizität wurde bei Tinnitus oder geringgradiger Hörminderung als Grad II eingestuft. Als Ototoxizität III. Grades wurde das Vorliegen eines Tinnitus oder einer Hörminderung einhergehend mit einer Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten gewertet. Die Notwendigkeit von Hörhilfen definiert die Ototoxizität IV. Grades.

In dem Zeitraum von März bis November 2003 fand die Datenerhebung sowie die Evaluierung der Spättoxizitäten der Langzeitüberlebenden statt.

Zur Evaluierung der Spättoxizitäten wurde den Langzeitüberlebenden ein standardisierter Toxizitätsbogen nach den modifizierten WHO-Kriterien zugesandt (s. Abbildung 3). Außerdem wurde der betreuende Arzt nach Vorhandensein und Schwere von Spättoxizitäten befragt. War eine Befragung des Arztes nicht möglich, so wurden die Erkundigungen beim Patienten persönlich eingezogen. Die Abfrage der Toxizitäten erfolgte wieder anhand des modifizierten Toxizitätsbogens. Die Klassifizierung der Neurotoxizitäten bei den Langzeitüberlebenden erfolgte genauso wie die Klassifizierung der Frühtoxizitäten, wie sie bereits weiter oben ausführlich beschrieben wurde.

Zur Erfassung einer bleibenden Nierenschädigung nach HDCT bei den Langzeitüberlebenden wurde der aktuellste Serum-Kreatinin-Wert herangezogen.

Abbildung 3: Toxizitätsbogen zur Erfassung der Früh- bzw. Spättoxizitäten nach den modifizierten WHO-Kriterien.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Allgemein	keine Beeinträchtigung	Beeinträchtigung bei Anstrengung; keine Hilfe nötig	Beeinträchtigung bei Tagesaktivität; Hilfe gelegtl. nötig	noch mobil, aber auf Hilfe angewiesen	bettlägerig, pflegebedürftig
Magen/Darm					
Mukositis	keine	Halsschmerzen Erythem	Erythem, Ulcus; Pat kann Festes essen	Ulcera; nur flüssige Kost möglich	orale Ernährung unmöglich
Erbrechen	keines	1 x pro 24 Std.	2-5 x pro 24 Std.	6-10 x pro 24 Std.	> 10 x pro 24 Std.
Durchfall	keiner	<= 2 Tage	> 2 Tage	Therapie erforderlich	blutig und/oder Dehydratation
Obstipation	keine	< 5 Tage keine Therapie	> 5 Tage einfache Therapie	Subileus i.v. Stimulation	Ileus
Leber					
Bilirubin	<= 1,0 <= 20	1,0 - 1,5 21 - 40	1,5 - 3,0 41 - 85	3,1 - 5,0 86 - 170	> 5,0 [mg/dl] > 170 [µmol/l]
SGOT/SGPT	<= 20	21 - 50	51 - 100	101 - 500	> 500 [U/l]
Niere/Blase					
Kreatinin	<= 1,5 <= 110	> 1,5 - 2,0 110 - 220	> 2,1 - 4,0 221 - 400	> 4,1 - 7,8 401 - 800	> 7,9 [mg/dl] > 800 [µmol/l]
Krea.-clearance	>= 100	70 - 99	30 - 69	10 - 29	< 10 [ml/min]
Blutharnstoff	<= 57	58 - 115	116 - 161	> 162 - 230	> 230 [mg/dl]
Hämaturie	keine	mikroskopisch	makroskopisch	mit Koagelbildung	obstr. Uropathie
Nervensystem					
Bewußtsein	wach	passagere Lethargie	somnolent > 50% wach	somnolent < 50% wach	Koma
Reflexe	keine Einschränkung	leicht verminderte Sehnenreflexe	deutl. verminderte Sehnenreflexe	Paresen	Paralyse
Parästhesien	keine	leichte distal betonte Parästhesien	leichte proximale Parästhesien	schwere erträgliche Parästhesien	therapiepflichtige Parästhesien
Gehör	normal	subjektive Hörminderung	objektive Hörminderung	lautes Sprechen wird verstanden	Verständigung erschwert
Schmerzen	keine	mild, keine Therapie	NSAID nötig	opiatpflichtig	nicht behandelbar
Haut	unauffällig	Erythem/Exanthem Melanoderm	Erythem/Exanthem mit Pruritus oder Desquamation	Erythem/Exanthem mit Vesiceln oder Ulceration	exfoliative Dermatitis oder Nekrosen
Lunge	unauffällig	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Ruhedyspnoe mit O ₂ Bedarf	Intubation und Beatmung
Herz	unauffällig	asymptomatische Veränderungen	vorübergehende Symptome, keine Therapie nötig	Symptome mit Besserung auf spezifische Therapie	therapierefraktäre Dysfunktion
Infektion	keine	lokale Infektion, keine i.v. Antibiotika	FUO, Therapie mit i.v. Antibiotika	Organinfektion oder positive Blutkultur	Sepsis

3. Ergebnisse

3.1 Patientcharakteristika bei Studienbeginn

Die Patientencharakteristika bei Studienbeginn sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Bei 177/257 (68.8%) Patienten mit Rezidiv oder Tumorprogress kam die HDCT als intensivierter erster Salvage-Therapieversuch zum Einsatz. Bei 80/257 (31.2%) Patienten folgte die HDCT im Anschluss an mehrere Salvage-Therapieversuche. Im Rahmen der antiproliferativen Therapie erhielten 4/257 (2%) Patienten bis zu vier Zyklen Cisplatin; 113/257 (44%) Patienten durchliefen fünf bis sieben Zyklen und 140/257 (54%) Patienten erhielten acht oder mehr Zyklen Cisplatin.

Die beiden untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich kaum bezüglich der Charakteristika bei Studienbeginn.

Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Studienbeginn

	Gesamt (n=257) n (%)	PEI/CE(I)(C) (n=145) n (%)	TIP/CET (n=112) n (%)
Primärlokalisierung			
Gonadal	210 (82)	117 (81)	93 (83)
Retroperitoneal	34 (13)	20 (13)	14 (13)
Mediastinal	10 (3)	7 (5)	3 (3)
Andere	3 (1)	1 (1)	2 (2)
Histologie			
Reines Seminom	24 (9)	11 (8)	13 (12)
Nicht-Seminom	233 (91)	134 (92)	99 (88)
Zeitpunkt der HDCT			
Erste Salvage	177 (69)	100 (69)	77 (69)
≥ zweite Salvage	80 (31)	45 (31)	35 (31)
Anzahl der Cisplatin Zyklen			
≤ 4	4 (2)	4 (3)	0 (0)
5-7	113 (44)	66 (45)	47 (42)
≥ 8	140 (54)	75 (52)	65 (58)
Cisplatinsensitivität			
Sensitiv	200 (78)	113 (78)	87 (78)
Refraktär	44 (17)	27 (19)	17 (15)
Absolut refraktär	12 (5)	5 (3)	7 (6)
Nicht beurteilbar	1 (0.4)	0 (0)	1 (1)

Fortsetzung Tabelle 2:

	Gesamt (n=257) n (%)	PEI/CE(I)(C) (n=145) n (%)	TIP/CET (n=112) n (%)
Maximales Ansprechen auf vorherige Therapie			
CR, pCR, sCR	111 (43)	67 (46)	44 (39)
PRm ⁻	73 (28)	37 (26)	36 (35)
PRm ⁺	69 (27)	39 (27)	30 (27)
SD	1 (0.4)	0 (0)	1 (1)
PD	3 (1)	2 (1)	1 (1)
Zeitraum des besten Ansprechens			
< 6 Monate	82 (32)	41 (28)	41 (37)
6-12 Monate	100 (39)	62 (43)	38 (34)
12-24 Monate	45 (18)	29 (20)	16 (14)
> 24 Monate	30 (12)	13 (9)	17 (15)
Metastasen			
ZNS	31 (12)	12 (8)	19 (17)
Retroperitoneal	170 (66)	93 (64)	77 (69)
Mediastinal	66 (26)	39 (27)	27 (24)
Leber	49 (19)	27 (19)	22 (20)
Pulmo	140 (54)	77 (53)	63 (56)
Knochen	14 (5)	8 (6)	6 (5)
Zervikale Lymphknoten	27 (11)	16 (11)	11 (10)
Sonstige	13 (5)	6 (4)	7 (6)
Tumormarker HCG (U/l)			
< 10	114 (44)	65 (45)	49 (44)
10-1000	89 (35)	50 (34)	38 (34)
> 1000	52 (20)	28 (19)	25 (22)
Nicht evaluierbar	2 (0.8)	2 (1)	0 (0)
Tumormarker AFP (µg/ml)			
< 10	159 (62)	88 (61)	71 (63)
10-1000	70 (27)	41 (28)	29 (26)
> 1000	26 (10)	15 (10)	11 (10)
Nicht evaluierbar	2 (0.8)	1 (1)	1 (1)

PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid);

TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

CR=komplette Remission; pCR=pathologisch komplette Remission; sCR=chirurgisch komplette

Remission; PRm⁻ = Tumormarker-negative partielle Remission; PRm⁺ = Tumormarker-positive partielle

Remission; SD= stable Disease; PD= progressive Disease

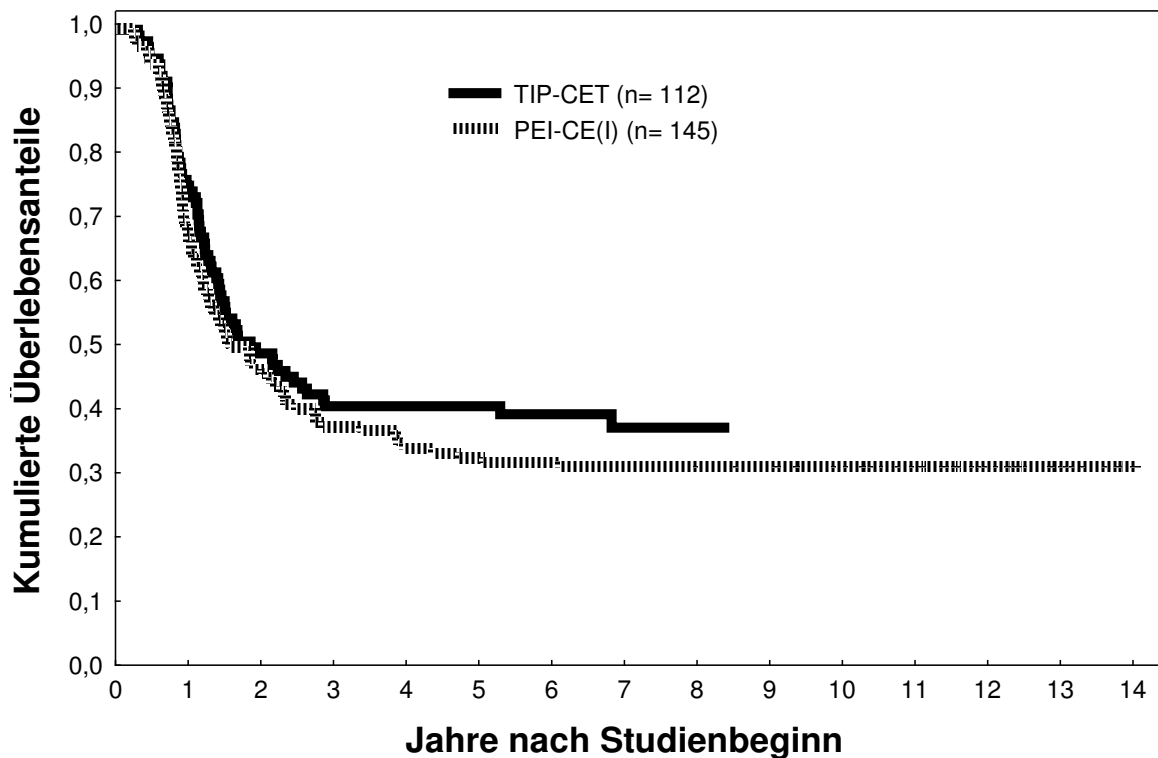
HCG=Humanes Choriongonadotropin; AFP=Alpha Fetoprotein

3.2 Langzeitüberleben

3.2.1 Gesamt- und ereignisfreies Überleben

Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens beträgt nach 14 Jahren 35% und die des ereignisfreien Überlebens 32% bei den Patienten des PEI/CE(I)(C)-Regimes. Nach TIP/CET beträgt die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens nach knapp neun Jahren 40%. Diese Differenz zwischen den beiden Therapieregimen ist jedoch nicht signifikant ($p > 0.05$). Bei dem PEI/CE(I)(C)-Regime erreichen nach sechseinhalb Jahren die Kurven des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens ein stabiles Plateau.

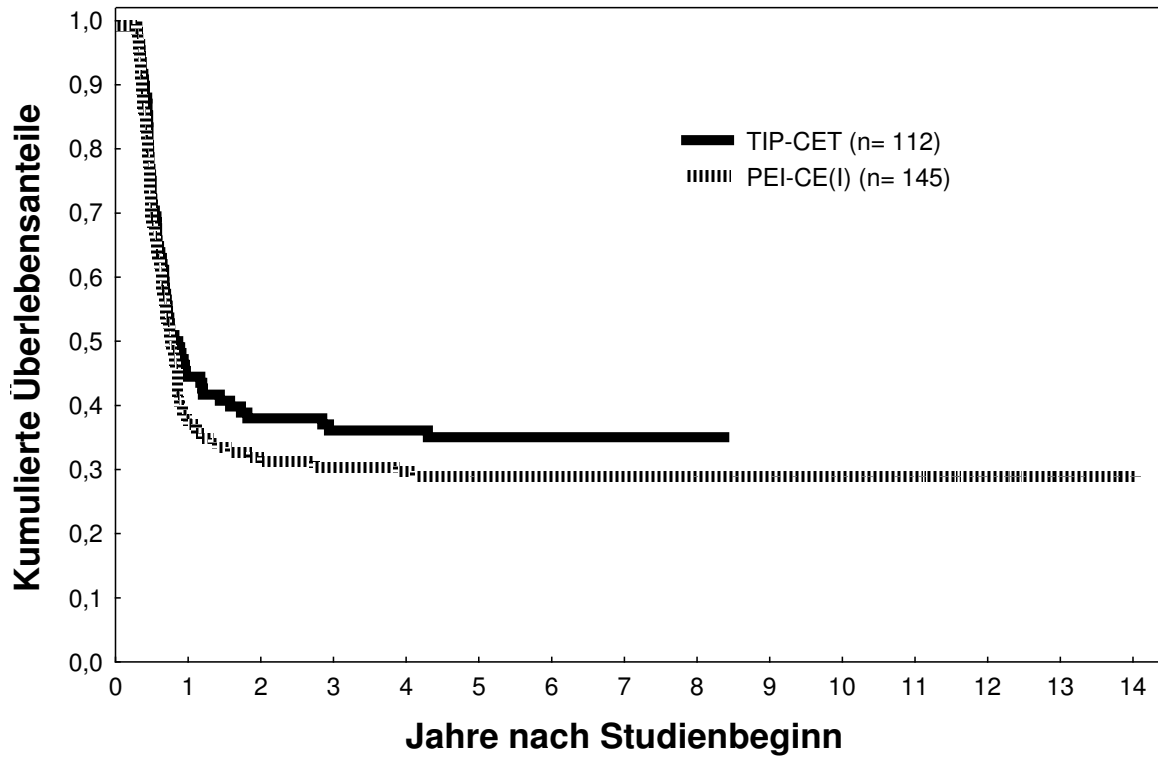
Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Keimzelltumoren nach HDCT (TIP/CET oder PEI/CE(I)(C)).



Die Differenz der Überlebenskurven war statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$)

PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens bei Patienten mit Keimzelltumoren nach HDCT (TIP/CET oder PEI/CE(I)(C)).



Die Differenz der Überlebenskurven war statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$)

PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.2.2 Remissionsstatus zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung

Tabelle 3 gibt den Remissionsstatus zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung wieder. Insgesamt konnte bei 88/89 (99%) der Langzeitüberlebenden der aktuelle Remissionsstatus ermittelt werden. Zum Zeitpunkt der aktuellen Reevaluierung waren 89/257 (35%) der Patienten am Leben. Von diesen Patienten waren 87/89 (98%) krankheitsfrei oder befanden sich mindestens in einer Tumormarker-negativen partiellen Remission, bei 1/89 (1%) Patienten bestand zum Zeitpunkt der letzten Evaluation eine fortschreitende Erkrankung. Bei 1/89 (1%) Patienten konnte aufgrund von fehlenden Daten kein Remissionsstatus ermittelt werden.

Tabelle 3: Remissionsstatus der Langzeitüberlebenden zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung.

	Gesamt n=89 (%)	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)
Remissionsstatus			
CR	35 (39)	17 (38)	18 (41)
PCR	28 (32)	14 (31)	14 (32)
sCR	7 (8)	3 (7)	4 (9)
PRm ⁻	17 (19)	11 (24)	6 (14)
PRm ⁺	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PD	1 (1)	0 (0)	1 (2)
n.a.	1 (1)	0 (0)	1 (2)

CR= komplette Remission; pCR= pathologisch komplette Remission; sCR= chirurgisch komplette Remission;

PRm⁻ = Tumormarker-negative partielle Remission; PRm⁺ = Tumormarker-positive partielle Remission
Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3 Toxizitäten nach HDCT

3.3.1 Frühtoxizitäten

Schwerpunktmäßig wurden in dieser Untersuchung die akuten Toxizitäten der Niere, des peripheren Nervensystems sowie die Störungen des Hörvermögens im Anschluss an die HDCT evaluiert.

3.3.1.1 Hämatotoxizität

Bei allen Patienten kam es unter der HDCT zu einer schweren Hämatotoxizität des Schweregrades IV, welche die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten notwendig machte. Nach ASCR zeigte sich bei allen Patienten eine komplette hämatologische Regeneration.

3.3.1.2 Akute Nephrotoxizität

Die akute Nephrotoxizität, gemessen an einem Anstieg des Serum-Kreatinins, stellte eine wichtige und zum Teil dosislimitierende Nebenwirkung der HDCT dar.

Bei insgesamt 250/257 (98%) Patienten konnte eine Evaluierung der akuten Nephrotoxizität während oder unmittelbar nach HDCT vorgenommen werden. Bei 7/257 (2%) Patienten lagen keine Serum-Kreatininwerte vor, sodass eine Aussage über die Nephrotoxizität hier nicht möglich war.

Bei 93/257 (37%) Patienten ließ sich eine nephrotoxische Wirkung der HDCT mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins nachweisen. Bei 51/257 (20%) Patienten war das Serum-Kreatinin mit Werten zwischen 1.5 - 1.99 mg/dl nur leicht erhöht; 17/257 (7%) Patienten wiesen Werte von 2.0 - 2.99 mg/dl auf und bei 25/257 (10%) Patienten kam es zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinins über 3.0 mg/dl. Bei 14/25 (56%) Patienten mit Kreatininwerten > 3.0 mg/dl kam es zu einer schwerwiegenden Einschränkung der Nierenfunktion mit Entwicklung einer Niereninsuffizienz, welche den Einsatz der Hämodialyse notwendig machte. Unter der Therapie mit PEI/CE(I)(C) war ein Anstieg des Serum-Kreatinins häufiger nachweisbar als nach TIP/CET. Die akute Nephrotoxizität war nach PEI/CE(I)(C) stärker ausgeprägt als nach TIP/CET: 21/145 (15%) Patienten, welche nach dem PEI/CE(I)(C)-Regime behandelt wurden zeigten eine Erhöhung des Serum-Kreatinins mit Werten > 3.0 mg/dl, unter dem TIP/CET-Regime kam es bei 4/112 (4%) Patienten zu einer solchen

Erhöhung des Serum-Kreatinins. Eine Dialysepflichtigkeit bestand nach PEI/CEI(I)(C) häufiger als nach TIP/CET (7 vs. 4%).

Tabelle 4: Nephrotoxizitäten unmittelbar während oder nach HDCT

	Gesamt n=257 (%)	PEI/CE(I)(C) n=145 (%)	TIP/CET n=112 (%)
Serum-Kreatinin (mg/dl)			
< 1.5	157 (61)	76 (52)	81 (72)
1.5 – 1.99	51 (20)	35 (24)	16 (14)
2.0 – 2.99	17 (7)	13 (9)	4 (4)
> 3.0	25 (10)	21 (15)	4 (4)
Dialyse	14 (5)	10 (7)	4 (4)
n.a.	7 (2)	0 (0)	7 (6)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.1.3 Akute Neurotoxizität

Insgesamt konnten 249/257 (97%) Patienten bezüglich einer neurotoxischen Schädigung im Anschluss an die HDCT evaluiert werden. Aufgrund von fehlenden Daten gingen 8/257 (3%) Patienten nicht in die Evaluation der akuten Neurotoxizitäten ein.

Unter der HDCT kam es bei 74/257 (29%) Patienten zu leichten polyneuropathischen Beschwerden in Form von distal betonten Parästhesien (WHO[°]I). Bei 68/257 (26%) waren diese Beschwerden stärker ausgeprägt und manifestierten sich als Parästhesien und Taubheitsgefühl unter Einbezug von proximalen Gliedmaßen und wurden dem WHO[°]II zugeordnet. Eine neurotoxische Schädigung vom WHO[°] III war bei 20/257 (8%) Patienten nachweisbar. Bei 8/257 (3%) traten schwerste polyneuropathische Beschwerden des WHO[°] IV auf.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Neurotoxizität zwischen den beiden Regimen konnte nicht nachgewiesen werden. Neurotoxische Schädigungen des WHO[°]III und IV traten unter dem TIP/CET-Schema bei 24/112 (21%) Patienten auf. Im Vergleich hierzu kam es zu solchen schweren Störungen der Nervenfunktion nach PEI/CE(I)(C) bei 4/145 (3%) Patienten.

Tabelle 5: Neurotoxizitäten unmittelbar während oder nach HDCT

	Gesamt n=257 (%)	PEI/CE(I)(C) n=145 (%)	TIP/CET n=112 (%)
Polyneuropathie (WHO Grad)			
0	79 (31)	50 (34)	29 (26)
I	74 (29)	46 (32)	28 (25)
II	68 (26)	43 (30)	25 (22)
III	20 (8)	4 (3)	16 (14)
IV	8 (3)	0 (0)	8 (7)
n.a.	8 (3)	2 (1)	6 (6)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.1.4 Akute Ototoxizität

Bei insgesamt 248/257 (96%) Patienten waren die Daten bezüglich der Ototoxizität nach HDCT evaluierbar. Bei 9/257 (4%) Patienten war eine Evaluation der akuten Ototoxizität aufgrund von fehlenden Daten nicht möglich. Bei 47/257 (18%) Patienten kam es durch die HDCT zu einer leichten subjektiven Einschränkung des Hörvermögens, welche dem WHO[°]I zugeordnet wurde. 63/257 (25%) Patienten berichteten von einer Störung des Hörvermögens, welche als mittelgradig (WHO[°]II) eingestuft werden konnte. Schwerwiegende Ototoxizitäten traten bei 14/257 (5%) Patienten (WHO[°]III), respektiv 5/257 (2%) Patienten (WHO[°]IV) im Anschluss an die HDCT auf.

Unter beiden Therapieregimen kam es etwa gleich häufig zu akuten Störungen des Hörvermögens (WHO[°] I-IV). Die akute Ototoxizität war bei den Patienten des TIP/CET-Regimes stärker ausgeprägt als nach PEI/CE(I)(C). So fand sich bei 8/112 (7%) Patienten nach TIP/CET eine Ototoxizität vom WHO[°]III und bei 5/112 (4%) eine Ototoxizität vom WHO[°]IV. Unter dem PEI/CE(I)(C) war eine Ototoxizität vom WHO[°]III bei 6/145 (4%) nachweisbar und keiner der Behandelten wies eine Ototoxizität vom WHO[°]IV auf. Diese Differenz der Ototoxizitäten war nicht signifikant ($p > 0.05$).

Tabelle 6: Ototoxizitäten unmittelbar während oder nach HDCT

	Gesamt n=257 (%)	PEI/CE(I)(C) n=145 (%)	TIP/CET n=112 (%)
Ototoxizität (WHO Grad)			
0	119 (46)	75 (52)	44 (39)
I	47 (18)	22 (15)	25 (22)
II	63 (25)	38 (26)	25 (22)
III	14 (5)	6 (4)	8 (7)
IV	5 (2)	0 (0)	5 (4)
n.a.	9 (4)	4 (3)	5 (6)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.1.5 Sonstige Frühtoxizitäten

Neben den oben genannten Frühtoxizitäten kam es bei allen Patienten zu gastrointestinalen Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen, welche den vorübergehenden Einsatz einer parenteralen Ernährung und einer Opiatanalgesie erforderten. Diese Frühtoxizitäten waren in der Regel auf den Zeitraum der Therapie beschränkt und vollständig reversibel nach Therapieende.

Unter dem TIP/CET-Regime kam es initial bei elf Patienten zu schweren Hauttoxizitäten vom WHO^oI-III, welche eine Dosisreduktion von Thiotepa von 750 mg/m² auf 450 mg/m² erforderlich machten. Unter dieser Dosisadaptation traten keine höhergradigen Hauttoxizitäten (> WHO^oI) mehr auf.

In beiden Studienarmen kam es während der HDCT zu Früh Todesfällen. Unter PEI/CE(I)(C) kam es zu zwei Todesfällen; ein Patient verstarb an einer fulminanten Pneumonie, ein weiterer erlitt ein akutes Nierenversagen mit Koma und verstarb ebenfalls an einer Pneumonie. Unter dem TIP/CET-Regime verstarb ein Patient an einem toxischen Multiorganversagen während der HDCT.

Die Früh Todesrate unter der HDCT betrug demnach 1.2% (3/257 Patienten).

3.3.2 Frühtoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren

3.3.2.1 Anzahl der Salvageversuche

Die HDCT als Salvage-Therapie kam in beiden Therapieregimen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zum Einsatz. In dem PEI/CE(I)(C)-Arm erhielten 100/145 (69%) Patienten die HDCT als erste Salvage-Therapie, bei 45/145 (31%) gingen der HDCT andere Salvage-Therapien voraus. Im TIP/CET-Regime waren es 77/112 (69%) Patienten mit HDCT als erste Salvage-Therapie und 35/112 (31%) Patienten mit mehr als einem Salvage-Versuch. Im PEI/CE(I)(C)-Regime wiesen 66/100 (66%) Patienten im ersten Salvage-Versuch eine akute Nephrotoxizität mit Serum-Kreatininwerten > 1.5 mg/dl auf; bei den Patienten, welche bereits andere Vortherapien erhalten hatten, waren es 30/45 (67%). Unter TIP/CET trat eine akute Nephrotoxizität weniger häufig auf: Zeichen einer Nierenschädigung (Serum-Kreatinin > 1.5 mg/dl) waren hier bei 18/77 (23%) Patienten mit einem Salvage-Versuch und bei 11/35 (31%) Patienten mit mehr als einer Salvage-Therapie nachweisbar. Bei den Patienten, welche PEI/CE(I)(C) als erste Salvage-Therapie erhalten hatten, waren Neurotoxizitäten bei 66/100 (66%) und Ototoxizitäten bei 47/100 (47%) Patienten festzustellen. Bei den Patienten mit mehr als einer Salvage-Therapie traten Neurotoxizitäten bei 27/45 (60%) und Ototoxizitäten bei 19/45 (42%) Patienten auf. Die Häufigkeiten der akuten Neuro- und Ototoxizitäten nach TIP/CET unterscheiden sich kaum von denjenigen nach PEI/CE(I)(C). Im ersten Salvage-Versuch zeigten 55/77 (71%) Patienten neurotoxische und 44/77 (57%) ototoxische Beschwerden. Bei vorausgegangener Salvage-Therapie konnten bei 22/35 (63%) Patienten neurotoxische und bei 19/35 (54%) ototoxische Nebenwirkungen erhoben werden.

Tabelle 7: Frühtoxizitäten WHO° I-IV der beiden Therapieregime in Abhängigkeit der Anzahl der Salvageversuche

Salvage Versuche	<u>PEI/CE(I)(C)</u>				<u>TIP/CET</u>			
	Patienten (n=145) n (%)	Tox. Niere n (%)	Tox. Neuro n (%)	Tox. Ohr n (%)	Patienten (n=112) n (%)	Tox. Niere n (%)	Tox. Neuro n (%)	Tox. Ohr n (%)
1.	100 (69)	66 (66)	66 (66)	47 (47)	77 (69)	18 (23)	55 (71)	44 (57)
> 1.	45 (31)	30 (67)	27 (60)	19 (42)	35 (31)	11 (31)	22 (63)	19 (54)

Tox. Niere: Serum-Kreatinin > 1.5 mg/dl; Tox. Neuro: WHO° I-IV; Tox. Ohr: WHO° I-IV
 PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid);
 TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.2.2 Anzahl der cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen

Die Patienten beider Therapieregime erhielten im Rahmen der Primär- und Salvage-Therapie eine unterschiedliche Anzahl an cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen. Die Anzahl der Zyklen und ihre Verteilung war in etwa gleich für beide Patientenkollektive (vgl. Tabelle 8). Der Anteil der Patienten mit bis zu vier Zyklen Cisplatin ist aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht beurteilbar. Es lässt sich in dieser Untersuchung in beiden Patientenkollektiven keine signifikante Häufung der Toxizitäten bei den Patienten mit mindestens acht Zyklen im Vergleich zu den Patienten mit fünf bis sieben Zyklen einer cisplatinhaltigen Chemotherapie nachweisen. Der Großteil der Patienten hatte mindestens acht Zyklen einer cisplatinhaltigen Chemotherapie erhalten.

Tabelle 8: Frühtoxizitäten WHO° I-IV in Abhängigkeit der Anzahl cisplatinhaltiger Chemotherapiezyklen

Cisplatin Zyklen	<u>PEI/CE(I)(C)</u>				<u>TIP/CET</u>			
	Patienten (n=145) n (%)	Tox. Niere n (%)	Tox. Neuro n (%)	Tox. Ohr n (%)	Patienten (n=112) n (%)	Tox. Niere n (%)	Tox. Neuro n (%)	Tox. Ohr n (%)
≤ 4	4 (3)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5 - 7	66 (45)	26 (39)	47 (71)	29 (44)	47 (42)	5 (11)	35 (74)	30 (64)
≥ 8	75 (52)	30 (40)	44 (59)	36 (48)	65 (58)	15 (23)	42 (65)	33 (51)

Tox. Niere: Serum-Kreatinin > 1.5 mg/dl; Tox. Neuro: WHO° I-IV; Tox. Ohr: WHO° I-IV
 PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid);
 TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.3 Spättoxizitäten

Von dem ursprünglichen Patientenkollektiv gingen 89/257 (35%) Patienten als Langzeitüberlebende in diese Untersuchung ein. Diese Patienten wurden bezüglich persistierender Beschwerden, insbesondere Störungen der Nierenfunktion, neuropathischen Beschwerden und Hörstörungen untersucht und evaluiert.

Zum Zeitpunkt der aktuellen Evaluierung litten 71/89 (80%) Langzeitüberlebende unter mindestens einer dieser drei genannten Spätkomplikationen der HDCT.

3.3.3.1 Nephrotoxizität

Von den 89 Langzeitüberlebenden konnten bei 84/89 (94%) Patienten die Serum-Kreatininwerte zur Analyse von Nierenfunktionsstörungen im Langzeitverlauf nach HDCT herangezogen werden. Bei den restlichen 5/89 (6%) Patienten lagen keine aktuellen Kreatininwerte vor (vgl. Tabelle 9).

Bei 16/89 (18%) Langzeitüberlebenden ließ sich zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung weiterhin eine Erhöhung des Serum-Kreatinins mit Werten > 1.5 mg/dl nachweisen. 14/89 (16%) Patienten wiesen Werte zwischen 1.5 - 1.99 mg/dl auf; bei 1/89 (1%) Patient befand sich das Serum-Kreatinin zwischen 2.0 - 2.99 mg/dl und bei 1/89 (1%) Patient lag der Wert über 3 mg/dl. Von den initial dialysepflichtigen Patienten wurden drei Patienten aus dem PEI/CE(I)(C)-Regime zu Langzeitüberlebenden dieser Untersuchung. Alle drei Patienten zeigten initial stark erhöhte Nierenparameter. Im Verlauf war es bei zwei Patienten zu einem Abfall des Serum-Kreatinins gekommen mit Werten von 1.2 mg/dl, respektiv 1.5 mg/dl. Bei einem Patienten blieb des Serum-Kreatinin fast unverändert erhöht bei 5 mg/dl. Zum Zeitpunkt dieser Evaluierung bestand bei keinem Patienten die Notwendigkeit der Hämodialyse fort.

Der weiter oben beschriebene Unterschied der akuten Nephrotoxizität zwischen den beiden Therapieregimen lässt sich im Langzeit-Follow-up nicht mehr nachweisen. Unabhängig vom Therapieregime liegen bei den meisten Langzeitüberlebenden normale Serum-Kreatininwerte vor: Bei 68/89 (76%) liegt das Serum-Kreatinin im Normbereich, hiervon wurden 33/45 (73%) Patienten nach dem PEI/CE(I)(C)-Regime und 35/44 (80%) Patienten nach dem TIP/CET-Regime behandelt.

Tabelle 9: Nephrotoxizitäten bei den Langzeitüberlebenden zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung.

	Gesamt n=89 (%)	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)
Serum-Kreatinin (md/dl)			
< 1.5	68 (76)	33 (73)	35 (80)
1.5 – 1.99	14 (16)	8 (18)	6 (14)
2.0 – 2.99	1 (1)	1 (2)	0 (0)
> 3.0	1 (1)	1 (2)	0 (0)
Dialyse	0 (0)	0 (0)	0 (0)
n.a.	5 (6)	2 (5)	3 (6)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

Der Vergleich der Serum-Kreatininwerte der Langzeitüberlebenden unmittelbar nach der HDCT und den aktuellen Nierenparametern zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung zeigte eine leichte Verbesserungstendenz (vgl. Tabelle 10).

Nach PEI/CE(I)(C) stieg der Anteil der Patienten mit normalen Nierenfunktionsparametern im Langzeitverlauf von 56% auf 73%. Nach TIP/CET blieb der Anteil an Patienten mit normalen Serum-Kreatininwerten weitgehend gleich (73 vs. 80%). Deutlich erhöhte Serum-Kreatinin Werte (> 3.0 mg/dl), wie sie zum Zeitpunkt der HDCT bei 8/45 (18%) der nach dem PEI/CE(I)(C)-Regime behandelten Langzeitüberlebenden nachweisbar waren, konnten zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung nur noch bei 1/45 (2%) Patienten nachgewiesen werden. Bei den Langzeitüberlebenden des TIP/CET-Regimes waren stark erhöhte Serum-Kreatininwerte (> 3 mg/dl) nicht nachweisbar.

Im TIP/CET-Regime konnten 3/44 (6%) Patienten bezüglich der Akut- und der Spät-Nephrotoxizität wegen fehlender Daten nicht evaluiert werden. Im PEI/CE(I)(C)-Regime war bei 2/45 (5%) Langzeitüberlebenden eine Evaluation der persistierenden Nephrotoxizität nicht möglich.

Tabelle 10: Akut- versus Spät-Nephrotoxizitäten bei den Langzeitüberlebenden nach Therapieregime.

	<u>Akuttoxizitäten</u>		<u>Spättoxizitäten</u>	
	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)
Kreatinin (mg/dl)				
< 1.5	25 (56)	32 (73)	33 (73)	35 (80)
1.5 - 1.99	11 (24)	7 (16)	8 (18)	6 (14)
2.0 - 3.0	1 (2)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
> 3.0	8 (18)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Dialyse	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
n.a.	0 (0)	3 (6)	2 (5)	3 (6)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.3.2 Neurotoxizität

Die Daten von 87/89 (98%) Langzeitüberlebenden gingen in die Evaluierung der persistierenden neuropathischen Beschwerden nach HDCT ein. Bei 2/89 (3%) Patienten konnten keine Daten diesbezüglich erhoben werden.

Insgesamt litten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung 55/89 (61%) Langzeitüberlebende an neurotoxischen Spätkomplikationen der HDCT. Leichte polyneuropathische Beschwerden mit Parästhesien von Händen und Füßen (WHO[°]I) fanden sich bei 26/89 (29%) Patienten; 18/89 (20%) Patienten gaben an, unter mittelgradigen Parästhesien unter Einbezug der proximalen Extremitäten (WHO[°]II) zu leiden. Bei 9/89 (10%) Patienten bestanden starke Beschwerden, welche als störend im alltäglichen Leben empfunden wurden (WHO[°]III) und bei 2/89 (2%) Langzeitüberlebenden lagen schwerste und quälende Parästhesien des WHO[°]IV vor (vgl. Tabelle 11). Bei der aktuellen Evaluierung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Regimen bezüglich der persistierenden neuropathischen Beschwerden nachgewiesen werden.

Tabelle 11: Neurotoxizitäten bei den Langzeitüberlebenden zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung.

	Gesamt n=89 (%)	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)
Polyneuropathie (WHO Grad)			
0	32 (36)	18 (40)	14 (32)
I	26 (29)	14 (31)	12 (27)
II	18 (20)	8 (18)	10 (22)
III	9 (10)	3 (7)	6 (14)
IV	2 (2)	2 (4)	0 (0)
n.a.	2 (3)	0 (0)	2 (5)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

Im Langzeitverlauf veränderte sich das Beschwerdebild der neurotoxischen Störungen in unterschiedlicher Weise. Nach TIP/CET zeigte sich im Verlauf eine leichte Verbesserungstendenz: der Anteil der Patienten mit schwersten Parästhesien (WHO°III und WHO°IV) nahm von 23% auf 14% ab. Nach PEI/CE(I)(C) fand sich hingegen im Langzeitverlauf eine Zunahme schwerster Neurotoxizitäten (WHO°III und IV) von 4% auf 11% (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Akut- versus Spät-Neurotoxizitäten bei den Langzeitüberlebenden nach Therapieregime.

	<u>Akuttoxizitäten</u>		<u>Spättoxizitäten</u>	
	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)
Polyneuropathie (WHO Grad)				
0	16 (36)	12 (27)	18 (40)	14 (32)
I	16 (36)	11 (25)	14 (31)	12 (27)
II	11 (24)	9 (20)	8 (18)	10 (22)
III	2 (4)	8 (18)	3 (7)	6 (14)
IV	0 (0)	2 (5)	2 (4)	0 (0)
n.a.	0 (0)	2 (5)	0 (0)	2 (5)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid)

3.3.3.3 Ototoxizität

Eine Evaluierung der Ototoxizität war bei 87/89 (98%) der Langzeitüberlebenden möglich, bei den restlichen 2/89 (2%) Patienten konnten keine Daten hierzu erhoben werden. Zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung bestand bei 53/89 (60%) Langzeitüberlebenden eine subjektive Einschränkung des Hörvermögens (WHO[°]I – IV). 26/89 (29%) stufen diese Hörminderung als sehr leicht ein (WHO[°]I). 16/89 (18%) Patienten gaben eine milde persistierende Hörminderung und/oder einen Tinnitus (WHO[°]II) als Folge der HDCT an. Bei 7/89 (8%) Patienten lag eine schwere Einschränkung des Hörvermögens mit oder ohne Tinnitus (WHO[°]III) vor und bei 4/89 (5%) Patienten bestand eine schwerwiegende Hörminderung, welche das Tragen eines Hörgerätes notwendig machte (WHO[°]IV). Beide Therapieregime unterscheiden sich im Langzeitverlauf nicht signifikant bezüglich des Ausmaßes einer persistierenden Beeinträchtigung des Hörvermögens (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Ototoxizitäten bei den Langzeitüberlebenden zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung.

	Gesamt n=89 (%)	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)
Ototoxizität (WHO Grad)			
0	34 (38)	14 (31)	20 (45)
I	26 (29)	14 (31)	12 (27)
II	16 (18)	11 (25)	5 (11)
III	7 (8)	4 (9)	3 (7)
IV	4 (5)	2 (4)	2 (5)
n.a.	2 (2)	0 (0)	2 (5)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$)

n.a.= not available, PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid); TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

Die Ototoxizität nach HDCT zeigte kaum eine Verbesserungstendenz bei den Langzeitüberlebenden. Unter beiden Therapieregimen war in dieser Evaluierung eher eine Verschlechterung der Symptomatik bei den Langzeitüberlebenden zu verzeichnen.

Nach dem TIP/CET-Regime nahm der Anteil der Patienten mit schwersten Ototoxizitäten (WHO[°]III und IV) von 4% auf 12% zu. Nach PEI/CE(I)(C) war diese Zunahme etwas stärker ausgeprägt: hier stieg der Anteil an schwersten

Ototoxizitäten (WHO°III und IV) von initial 2% auf 13% im Langzeit-Follow-up an (vgl. Tabelle 14).

Bei 2/44 (5%) Patienten, welche nach dem TIP/CET-Regime behandelt worden waren, war eine Evaluation bezüglich der persistierenden Ototoxizität wegen fehlender Daten nicht möglich.

Tabelle 14: Akut- versus Spät-Ototoxizitäten bei den Langzeitüberlebenden nach Therapieregime.

	<u>Akuttoxizitäten</u>		<u>Spättoxizitäten</u>	
	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)	PEI/CE(I)(C) n=45 (%)	TIP/CET n=44 (%)
Ototoxizität (WHO Grad)				
0	30 (67)	19 (43)	14 (31)	20 (45)
1	5 (11)	9 (21)	14 (31)	12 (27)
2	9 (20)	12 (27)	11 (25)	5 (11)
3	1 (2)	1 (2)	4 (9)	3 (7)
4	0	1 (2)	2 (4)	2 (5)
n.a.	0	2 (5)	0	2 (5)

Unterschiede zwischen den Therapieregimen nicht signifikant ($p > 0.05$), n.a.= not available
 PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid);
 TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.4 Spättoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren

3.3.4.1 Anzahl der Salvageversuche

Von den Patienten, welche PEI/CE(I)(C) als erste Salvage-Therapie erhalten hatten, gingen 37/45 (82%) als Langzeitüberlebende in diese Untersuchung ein. Im TIP/CET-Regime waren es 31/44 (70%) Patienten, die nach frühzeitigem Einsatz der HDCT zu Langzeitüberlebenden wurden. Von den Patienten, die mehrere Salvage-Versuche durchliefen, gingen nach PEI/CE(I)(C) 8/45 (18%) Patienten und nach TIP/CET 13/44 (30%) Patienten als Langzeitüberlebende in diese Untersuchung ein (vgl. Tabelle 15). Beide Patientenkollektive unterscheiden sich kaum hinsichtlich der persistierenden Toxizitäten in Bezug auf den Zeitpunkt der HDCT im Rahmen der Salvage-Therapie.

Nach dem PEI/CE(I)(C)-Regime konnten bei den Patienten, welche mehrere Salvage-Therapien erhalten hatten und als Langzeitüberlebende in diese Untersuchung eingingen, persistierende Toxizitäten nicht vermehrt nachgewiesen

werden. Bei den Patienten des TIP/CET-Regimes scheinen bleibende Organschädigungen häufiger bei den Patienten nachweisbar zu sein, die frühzeitig der HDCT zugeführt worden sind.

Tabelle 15: Spättoxizitäten WHO° I-IV in Abhängigkeit der Anzahl der Salvageversuche.

Salvage Versuch	<u>PEI/CE(I)(C)</u>			<u>TIP/CET</u>				
	Patienten (n=45) n (%)	Tox Niere n (%)	Tox Neuro n (%)	Tox Ohr n (%)	Patienten (n=44) n (%)	Tox Niere n (%)	Tox Neuro n (%)	Tox Ohr n (%)
1.	37 (82)	6 (16)	23 (62)	26 (70)	31 (70)	4 (13)	23 (74)	18 (58)
> 1.	8 (18)	1 (13)	4 (50)	5 (63)	13 (30)	1 (8)	5 (38)	4 (31)

Tox Niere: Serum-Kreatinin > 1.5 mg/dl; Tox Neuro: WHO° I-IV; Tox Ohr: WHO° I-IV
 PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid);
 TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.4.2 Anzahl der cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen

Bei den Langzeitüberlebenden ist die Patientengruppe mit bis zu vier Zyklen Cisplatin aufgrund der geringen Fallzahl nicht von klinischer Relevanz und kann für eine Aussage bezüglich einer Korrelation zwischen Anzahl der Cisplatinzyklen und der persistierenden Toxizitäten nicht herangezogen werden. Patienten beider Regime wiesen nach mehr als acht Zyklen Cisplatin gehäuft eine renale Schädigung mit Erhöhung des Serums-Kreatinins auf. Nach PEI/CEI fanden sich bei den stark vorbehandelten Patienten (≥ 8 Zyklen Cisplatin) häufiger neurotoxische Beschwerden. Bezüglich der Ototoxizität fanden sich kaum Unterschiede zwischen den Patienten mit fünf bis sieben Zyklen und denjenigen mit mindestens acht Zyklen Cisplatin. Wie bereits weiter oben für die Frühtoxizitäten beschrieben, so lässt sich auch bei den Langzeitüberlebenden des TIP/CET-Regimes keine Häufung der Toxizitäten bei den Patienten mit mehr als acht Zyklen Cisplatin nachweisen (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Spättoxizitäten WHO° I-IV in Abhängigkeit der Anzahl cisplatinhaltiger Chemotherapiezyklen.

Cisplatin Zyklen	<u>PEI/CE(I)(C)</u>			<u>TIP/CET</u>				
	Patienten (n=45) n (%)	Tox Niere n (%)	Tox Neuro n (%)	Tox Ohr n (%)	Patienten (n=44) n (%)	Tox Niere n (%)	Tox Neuro n (%)	Tox Ohr n (%)
≤ 4	3 (7)	0	1 (33)	2 (67)	0	0	0	0
5 - 7	26 (57)	3 (12)	14 (56)	18 (72)	22 (50)	1 (4)	15 (65)	13 (57)
≥ 8	16 (36)	4 (25)	12 (75)	11 (69)	22 (50)	4 (18)	13 (59)	9 (41)

Tox Niere: Serum-Kreatinin > 1.5 mg/dl; Tox Neuro: WHO° I-IV; Tox Ohr: WHO° I-IV
 PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid);
 TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

3.3.5 Zweitmalignome und andere Spätkomplikationen

In diesem Patientenkollektiv entwickelten 5/257 (1.9%) Patienten eine Zweitneoplasie, bei 4/257 (1.5%) handelte es sich hierbei um eine sekundäre Leukämie oder ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS). Von den Patienten des PEI/CE(I)(C)-Regimes erkrankte ein Patient an einer akuten Leukämie. Im Anschluss an das TIP/CET-Schema entwickelte ein Patient ein MDS, zwei weitere Patienten erkrankten an einer akuten Leukämie. Drei dieser Patienten sind an der sekundären Neoplasie verstorben. Ein fünfter Patient, welcher zu den Langzeitüberlebenden dieser Studie gehört, entwickelte einen Zweittumor im HNO Bereich, welcher nicht weiter spezifizierbar war.

Tabelle 17 gibt einen Überblick über weitere Spätkomplikationen, welche in Zusammenhang mit der HDCT aufgetreten sind.

Tabelle 17: Sonstige Spätkomplikationen der HDCT.

Spätkomplikation	Gesamt n=257 (Regime)	Anzahl der Langzeit- überlebenden n=89
Aseptische Hüftkopfnekrose	1 (PEI/CEI)	1
Hepatitis-C Infektion	2 (PEI/CEI)	1
Hepatitis-B Infektion	1 (PEI/CEI)	0
Chronische Lungenfibrose	1 (PEI/CEI)	1
Herpes-Enzephalitis	1 (TIP/CET)	1
Enzephalopathie/Hirnorganisches Psychosyndrom	2 (TIP/CET)	0
Progrediente Leberverfettung mit Parenchymschaden	1 (TIP/CET)	1
Myokardischämie/-infarkt	2 (TIP/CET)	2
Depressive Psychose	1 (TIP/CET)	1
Persistierende Thrombozytopenie	1 (TIP/CET)	1

PEI=Cisplatin; Etoposid; Ifosfamid; CE(I)(C)=Carboplatin; Etoposid; (Ifosfamid)/(Cyclophosphamid);
TIP=Paclitaxel; Ifosfamid; Cisplatin; CET= Carboplatin; Etoposid; Thiotepa

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, anhand von einem relativ großen Patientenkollektiv mit insgesamt 257 Patienten die akuten Toxizitäten zu beschreiben sowie den Toxizitätsverlauf anhand der Evaluierung von 89 Langzeitüberlebenden zu determinieren.

Schwerpunktmäßig befasste sich die vorliegende Studie mit den Früh- und Spättoxizitäten, insbesondere der Nephrotoxizität, der Neurotoxizität und der Ototoxizität, da dies die relevanten Toxizitäten bei Langzeitüberlebenden nach HDCT sind. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde nach zwei unterschiedlichen HDCT-Regimen behandelt, sodass ein Vergleich hinsichtlich des Auftretens und das Ausmaßes von Früh- und Spättoxizitäten je nach Behandlungsschema möglich war.

4.1 Frühtoxizitäten

Die akuten Toxizitäten nach HDCT waren beträchtlich. Neben der Hämatotoxizität kam es bei zahlreichen Patienten zu schwerwiegenden Einschränkungen der Nierenfunktion, zu Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems sowie zu Hörverschlechterungen im Sinne einer toxischen Innenohrschädigung. Weitere toxische Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Beschwerden, toxische Haut- oder Leberschäden, konnten unmittelbar während der HDCT oder kurz danach beobachtet werden, wurden aber wegen ihrer geringen Relevanz für die Langzeitüberlebenden in der vorliegenden Untersuchung nicht evaluiert.

4.1.1 Akute Nephrotoxizität

Die akute toxische Nierenschädigung ist eine häufige und oft dosislimitierende Nebenwirkung der HDCT. In dieser retrospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es unter der dosisintensivierten Therapie mit PEI/CE(I)(C) häufiger zu einer renalen Dysfunktion mit Serum-Kreatininwerten > 1.5 mg/dl kommt als nach der Behandlung mittels TIP/CET (47 vs. 22%; $p > 0.05$). Zudem kam es unter der Therapie mit PEI/CE(I)(C) insgesamt häufiger zur Ausbildung einer schweren Niereninsuffizienz, welche den Einsatz der Hämodialyse zumindest zeitweilig notwendig machte (7 vs. 4%). Dieser Unterschied im Ausmaß der akuten Nephrotoxizität zwischen den beiden Therapieregimen zeigt zwar einen deutlichen Trend mit einer stärker ausgeprägten Nephrotoxizität nach PEI/CE(I)(C), die

Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). Dieser Unterschied im Ausmaß der akuten Nephrotoxizität im Hinblick auf das HDCT-Regime lässt sich am ehesten auf das bekannte nephrotoxische Potential vom Ifosfamid zurückführen. Es wurde gezeigt, dass der Austausch von Ifosfamid gegen das weniger nephrotoxische Cyclophosphamid mit einer Verminderung der nephrotoxischen Nebenwirkungen einhergeht. Diese Reduktion der Nephrotoxizität bei gleichzeitig guter antineoplastischer Wirkung wurde bereits durch Motzer und Decatris beschrieben (Motzer et al. 1996, Decatris et al. 2000). Beyer et al. konnten zudem zeigen, dass die Anzahl vorausgegangener cisplatinhaltiger Chemotherapie-Zyklen einen Einfluss auf den Schweregrad der Nierenschädigung hat (Goren et al. 1987, Beyer et al. 1997(B)). Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit weniger als vier Zyklen Cisplatin konnten wir in der vorliegenden Untersuchung keine Aussage bezüglich einer Korrelation zwischen der Anzahl der Cisplatinzyklen und des Ausmaßes der Nephrotoxizität treffen (vgl. Tabelle 8). Wir konnten jedoch zeigen, dass die Nephrotoxizität bei Zunahme der Salvage-Versuche gleich bleibt (vgl. Tabelle 7).

Untersuchungen zu den Nephrotoxizitäten nach HDCT erbrachten heterogene Resultate. In einer Studie über die Toxizitäten nach hochdosierter Gabe von CEI berichteten Fields et al. über eine Erhöhung des Serum-Kreatinins über 3.0 mg/dl bei 29% der behandelten Patienten, bei 3% wurde der Einsatz einer Hämodialyse im Laufe der Behandlung notwendig (Fields et al. 1995). Elias et al. beschrieben in einer weiteren Studie über die hochdosierte Gabe von CEI eine Inzidenz der akuten Nephrotoxizität von 46% (Elias et al. 1995). In einer kleinen Studie mit 20 Patienten mit Keimzelltumoren, welche nach dem BEP/CEC-Regime behandelt wurden, wiesen Decatris et al. bei 65% Patienten eine Serum-Kreatinin-Erhöhung über 1.5 mg/dl nach. Eine Dialysepflichtigkeit bestand bei keinem der behandelten Patienten (Decatris et al. 2000).

Die Unterschiede in der Inzidenz der akuten Nephrotoxizität nach hochdosierter Gabe von CE(I)(C) lassen sich einerseits auf die große Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive bezüglich Vortherapien und Therapieschemata zurückführen. Andererseits wurden in den oben genannten Studien unterschiedliche Definitionen der Nephrotoxizität benutzt. Eine einheitliche Definition z.B. anhand der WHO-Kriterien, wie sie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, würde den Vergleich der verschiedenen Daten erheblich erleichtern. Ob jedoch das Serum-Kreatinin einen verlässlichen Parameter zur Evaluierung der Nephrotoxizität darstellt,

wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert (Osanto et al. 1992). Die Ergebnisse anderer Untersuchungen legen nahe, dass das Ausmaß der Nephrotoxizität über die Bestimmung der Kreatinin-Clearance besser erfasst wird (Meijer et al. 1982).

Der Vergleich und die Evaluierung der akuten Nephrotoxizität nach hochdosiertem CET sind durch ähnliche Faktoren erschwert. Insgesamt existieren aber auch weniger Daten zu diesem Therapieregime. In unserem Patientenkollektiv fanden sich Serum-Kreatininwerte > 3.0 mg/dl bei 4% der Patienten. Motzer et al. fanden bei Patienten mit refraktären Keimzelltumoren eine Serum-Kreatininerhöhung über 4 mg/dl bei 10% der behandelten Patienten (Motzer et al. 1996). In einer weiteren Untersuchung zur sequentiellen Gabe von Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid berichteten Motzer et al. von einem Patienten, der im Anschluss an die HDCT eine Nephrotoxizität WHO[°]III entwickelte (Motzer et al. 2000(A)). Auch hier wird ein fundierter Vergleich durch die Unterschiede in Bezug auf die angewandten Definitionen und den Studienaufbau erschwert.

4.1.2 Akute Neurotoxizität und Ototoxizität

Weitere relevante Toxizitäten während oder nach HDCT stellen die akute Neurotoxizität im Sinne von polyneuropathischen Beschwerden sowie die Ototoxizität mit Hörminderung und/oder Tinnitus dar. In der Frühphase nach HDCT waren in dieser Untersuchung schwere neurotoxische Beschwerden (WHO[°]III-IV) tendenziell häufiger unter dem TIP/CET-Schema als unter dem PEI/CE(I)(C)-Regime nachweisbar (21 vs. 3%; $p > 0.05$). Höhergradige Hörverluste (WHO[°]III-IV) traten tendenziell ebenso gehäuft unter der Behandlung mit TIP/CET auf (11 vs. 4%; $p > 0.05$). Dieser Unterschied in der Ausprägung der akuten Neuro- und Ototoxizität zwischen den beiden Therapieregimen ist möglicherweise auf den Einsatz von Paclitaxel in der konventionell-dosierten Chemotherapie, welche der HDCT in dem TIP/CET-Studienarm voranging, zurückzuführen. Diverse Untersuchungen zur neurotoxischen Wirkung von Paclitaxel mit sensiblen wie auch motorischen Nervenschädigungen liegen bereits vor (Postma et al. 1995, Cavaletti et al. 1997, Rick et al. 2001(A)). Die nervenschädigende Wirkung von Paclitaxel wird möglicherweise durch den darauffolgenden Einsatz von Carboplatin und Thiotepa noch potenziert. In einer Studie über die sequentielle dosis-intensivierte Therapie mit Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid beschrieben Motzer et al. das Auftreten von neurotoxischen Schädigungen, welche auf den Einsatz von Paclitaxel

zurückzuführen waren. Insgesamt litten 2/37 Patienten unter akuten neurotoxischen Beschwerden nach der HDCT (Motzer et al. 2000(A)).

Schrama et al. untersuchten an einem Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Primärtumoren das Ausmaß an Toxizitäten nach hochdosierter Gabe von CET (Schrama et al. 2003). Eine Ototoxizität mit Tinnitus und Hörverlust war bei 12% der Patienten nachweisbar, eine Ototoxizität WHO°III und IV fand sich bei 5% der Patienten. Neuropathische Beschwerden in der Akutphase nach der HDCT wurden bei 5% der Patienten festgestellt. Diese waren bei den Patienten, die zuvor eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten hatten, deutlicher ausgeprägt (55 vs. 7%). Die Anzahl vorausgegangener cisplatinhaltiger Chemotherapie-Zyklen erhöht das Risiko der Neuro- und Ototoxizität im Anschluss an die HDCT.

In der vorliegenden Untersuchung hatte die Anzahl der Cisplatinzyklen sowie die Anzahl der Salvage-Versuche keinen Einfluss auf die akute Neuro- und Ototoxizität (vgl. Tabelle 7 und Tabelle 8). Es lässt sich also keine Häufung der Toxizitäten bei den stärker vortherapierten Patienten nachweisen.

Unsere Daten der akuten Neuro- und Ototoxizitäten nach PEI/CEI sind vergleichbar mit denen, die in der Literatur angegeben sind. So beschrieben Fields et al. in einer Studie über die hochdosierte Gabe von CEI akute neurotoxische Schädigungen (WHO°III und IV) bei 2% ihrer Patienten und schwere ototoxische Schädigungen (WHO°III und IV) bei 4% der Patienten (Fields et al. 1995).

Die akute Neuro- und Ototoxizität sind schwerwiegende Nebenwirkungen der HDCT; das genaue Ausmaß bleibt jedoch schwer zu erfassen. Die verschiedenen Untersuchungen unterscheiden sich zu sehr bezüglich Patientenzahl, Vortherapien und Therapieschemata.

4.2 Spät- und Langzeittoxizitäten

Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge nach HDCT waren von dem initialen Patientenkollektiv von 257 Tumorpatienten noch 89 Patienten (35%) am Leben. Unterscheidet man nach Therapieregimen, so finden sich zwei in etwa gleich große Kollektive an Langzeitüberlebenden: Von den 145 Patienten, die nach dem PEI/CE(I)(C)-Schema behandelt wurden, gingen zum Zeitpunkt der aktuellen Nachsorge 45/145 (31%) als Langzeitüberlebende in diese Reevaluierung ein. Von den Patienten, die nach dem TIP/CET-Regime behandelt wurden, waren es 44/112 (39%) Patienten.

Von den 89 Langzeitüberlebenden, die in dieser Studie untersucht wurden, waren 14% zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ohne Spättoxizitäten. Dieser Anteil beschwerdefreier Patienten nach HDCT ist wie in der Literatur beschrieben etwas kleiner als nach konventioneller Salvage-Therapie: In einer Untersuchung zu den Spättoxizitäten nach konventioneller Salvage-Therapie erhoben Bokemeyer et al. eine Beschwerdefreiheit bei 19% der Patienten im Langzeitverlauf (Bokemeyer et al. 1996). In unserer Untersuchung fand sich bei 18% der Patienten eine anhaltende Nierenschädigung. Ein beträchtlicher Anteil der Langzeitüberlebenden gab an, unter persistierenden neurotoxischen Beschwerden und/oder einer Hörverschlechterung zu leiden: bei 62% der Langzeitüberlebenden fanden sich persistierende Neurotoxizitäten und bei 60% eine anhaltende Hörschädigung.

4.2.1 Nephrotoxizität

Im Langzeitverlauf ließ sich der Unterschied zwischen den Therapieregimen in der Ausprägung der Nephrotoxizität, welche initial unter PEI/CE(I)(C) tendenziell stärker ausgeprägt war, nicht mehr nachweisen. Zum Zeitpunkt der aktuellen Datenrekrutierung war die Verteilung der Serum-Kreatininwerte in beiden Therapieregimen annähernd gleich. Bei der Majorität der Langzeitüberlebenden kam es in dem Zeitraum der Nachbeobachtung zu einer Normalisierung der Kreatininwerte mit Serum-Kreatininwerten unter 1.5 mg/dl. Über den Nachbeobachtungszeitraum von ca. acht Jahren nahm der Anteil der Patienten mit Serum-Kreatininwerten > 3.0 mg/dl von 18% auf 2% ab (vgl. Tabelle 10). Zum Zeitpunkt der letzten Evaluierung lagen bei 18% der Patienten erhöhte Kreatininwerte vor. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bestand zum Zeitpunkt der aktuellen Evaluierung bei keinem der Patienten eine Dialysepflichtigkeit.

Die Anzahl der Patienten mit einer persistierenden Einschränkung der Nierenfunktion scheint im Vergleich zur konventionell-dosierten Salvage-Therapie nach der HDCT nicht erhöht zu sein. So fanden Bokemeyer et al. eine persistierende Erhöhung der Serum-Kreatininwerte bei 19% der Patienten mit Keimzelltumoren nach konventioneller Salvage-Therapie (Hamilton et al. 1989, Bokemeyer et al. 1996). Zudem zeigen diese Untersuchungen, dass es zumindest bei einem Teil der Patienten zu einer Erholung der Nierenfunktion im Anschluss an die HDCT kommt. Zu beachten bleibt allerdings, dass das Serum-Kreatinin keinen präzisen Parameter zum Monitoring einer renalen Schädigung unter der Chemotherapie darstellt. Laut Osanto et al. lässt sich eine toxisitätsbedingte Einschränkung der Nierenfunktion sensitiver durch eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance nachweisen. Osanto et al. zeigten, dass es bei Abnahme der Kreatinin Clearance während der Chemotherapie nicht zwangsläufig zu einer Zunahme des Serum-Kreatinins kommt (Osanto et al. 1992). Meijer et al. berichteten über eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter cisplatinhaltiger Chemotherapie bei gleichbleibenden Serum-Kreatininwerten (Meijer et al. 1982). Möglicherweise ist also der Anteil an Patienten mit leichten Nierenfunktionseinschränkungen ohne Anstieg des Serum-Kreatinins größer als bisher angenommen.

4.2.2 Neuro- und Ototoxizität

In der aktuellen Evaluierung der Spätschäden nach HDCT konnte bei den Langzeitüberlebenden der Unterschied in der Ausprägung der Neuro- und Ototoxizitäten zwischen den beiden Therapieregimen nicht mehr nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 11 und Tabelle 13). Während sich bei den Langzeitüberlebenden des PEI/CE(I)(C)-Regimes eine leichte Zunahme der neurotoxischen Beschwerden zeigte (WHO°III und IV von 4% auf 11%), kam es bei den Langzeitüberlebenden des TIP/CET-Regimes dagegen tendenziell zu einer Abnahme der Neurotoxizitäten (WHO°III und IV von 23% auf 14%) (vgl. Tabelle 12). Diese nicht signifikanten Differenzen sind aber aufgrund der niedrigen Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren. Darüber hinaus konnte die Evaluierung jedoch zeigen, dass sich im Gegensatz zur Nephrotoxizität, die Neurotoxizitäten im Verlauf nicht wesentlich verbessern. Insgesamt gaben 32% der Langzeitüberlebenden an unter persistierenden neurotoxischen Nebenwirkungen der HDCT zu leiden (WHO°II-IV). Dieses Ausmaß an persistierenden Beschwerden ist erheblich und liegt deutlich über der Rate peripherer Neuropathien nach konventioneller Salvage-Therapie, die je

nach Studie bei 5 – 11% der Patienten liegt (Hamilton et al. 1989, Bokemeyer et al. 1996). Diese Unterschiede der persistierenden Beschwerden beruhen möglicherweise auf der Tatsache, dass die Patienten der vorliegenden Untersuchung intensiver mittels cisplatinhaltiger Chemotherapie vortherapiert waren. Die Beziehung zwischen der Cisplatin-Dosierung und dem Ausmaß der Neurotoxizitäten wurde in der Literatur teilweise kontrovers diskutiert (Gregg et al. 1992). Als Risikofaktor für die Entstehung der Neurotoxizität und Ototoxizität gilt jedoch eine hohe kumulative Dosis von Cisplatin. Die große Heterogenität der Resultate bezüglich der persistierenden Toxizitäten ist darauf zurückzuführen, dass die meisten Daten aus Routine-Follow-up-Untersuchungen stammen. Wie auch in unserer Evaluierung wurden die meisten Daten nicht durch spezifische Untersuchungen wie Bestimmung der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale (AEHP), Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) oder Elektromyographie (EMG) gewonnen und sind daher nur bedingt aussagekräftig. Das genaue Ausmaß an Spätfolgen ist also möglicherweise erheblicher als bisher angenommen. Dies bezieht sich vor allem auf die Spättoxizitäten WHO^oI-II, die allerdings eine geringere klinische Relevanz besitzen. In dieser Untersuchung wurde ebenfalls gezeigt, dass es in beiden Therapieregimen im Nachbeobachtungszeitraum zu einer Verschlechterung des Hörvermögens kommen kann. In unserem Patientenkollektiv berichteten 31% von einer bleibenden Hörminderung und/oder Tinnitus (WHO^oII-IV). Schrama et al. fanden persistierende Otoxizitäten nur bei 3% der Patienten. Diese beachtliche Differenz zu unseren Daten beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, dass die Patienten der niederländischen Studie nicht so intensiv mittels Cisplatin vortherapiert waren. Auch bezüglich der Ototoxizität gelten hohe kumulative Cisplatin-Dosierungen als potentielle Risikofaktoren (Bokemeyer et al. 1996, Schrama et al. 2003).

4.3 Toxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren

4.3.1 Frühtoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Die HDCT kam zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Salvage-Therapie bei Patienten mit refraktären oder rezidierten Keimzelltumoren zum Einsatz. Die Mehrzahl der Patienten beider Therapieschemata erhielt die HDCT als erste Salvage-Therapie. Bis auf den tendenziellen Unterschied der Nephrotoxizität ließ sich keine Differenz hinsichtlich des Ausmaßes der akuten Toxizitäten zwischen den beiden Therapieregimen nachweisen. Interessanterweise war zwischen den intensiver vortherapierten Patienten und den Patienten, die frühzeitig der HDCT zugeführt wurden, kein Unterschied bezüglich der akuten Toxizitäten feststellbar. Lediglich eine diskrete Häufung der akuten Nephrotoxizität nach TIP/CET war bei denjenigen Patienten, die mehr als eine Salvage-Therapie durchlaufen haben, zu beobachten.

In anderen Studien wurde eine Zunahme der Toxizitäten mit Steigerung der kumulativen Cisplatinosis beschrieben (Gregg et al. 1992; Bokemeyer et al. 1996). In der vorliegenden Arbeit konnte keine Korrelation zwischen der Häufigkeit der akuten Toxizitäten und der Anzahl cisplatinhaltiger Chemotherapiezyklen nachgewiesen werden. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit der Toxizitäten bei den Patienten, die fünf bis sieben Zyklen Cisplatin erhalten hatten und denjenigen, die mehr als acht Zyklen einer cisplatinhaltigen Chemotherapie durchlaufen hatten. Das Kollektiv mit weniger als vier Zyklen Cisplatin ist aufgrund der geringen Fallzahl klinisch nicht relevant.

4.3.2 Spättoxizitäten in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Es ließ sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Salvageversuche und dem Auftreten der Toxizitäten nachweisen. Darüber hinaus ließen sich toxische Spätfolgen im Langzeitverlauf in dem stärker vortherapierten Patientenkollektiv sogar seltener nachweisen als bei den Patienten, die vorzeitig der HDCT zugeführt worden waren. Da die kumulative Cisplatinosis im Rahmen der konventionell-dosierten Chemotherapie einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung von persistierenden Toxizitäten, insbesondere der Neuro- und Ototoxizität, darstellt, hätte man vermehrt Toxizitäten bei Patienten mit mehr als einem Salvage-Therapieversuch erwarten können. Die Tatsache, dass wir dies in der vorliegenden Arbeit nicht

nachweisen konnten, beruht möglicherweise darauf, dass Patienten mit mehr als einer Salvage-Therapie weniger häufig zu Langzeitüberlebenden werden und somit die Fallzahl in der Patientengruppe mit mehr als einem Salvage-Versuch zu gering war. Von den 89 Langzeitüberlebenden hatten 76% die HDCT als ersten Salvage-Versuch erhalten, 24% hatten demnach mehr als eine Salvage-Therapie durchlaufen. Wahrscheinlich ist das toxische Potential der HDCT so ausgeprägt, dass die Schädigungen der Vortherapie darin untergehen und für das Ausmaß der bleibenden Toxizitäten keine Rolle mehr spielen.

Andererseits ist davon auszugehen, dass es auch nach zweiter oder nachfolgender Salvage-HDCT nicht zu einer völligen Zerstörung der Organfunktionen kommt, sodass ein regeneratives Potential erhalten bleibt, welches sich noch nach Jahren positiv für die Patienten auswirken kann.

Des Weiteren zeigte sich auch in der Evaluation der Spättoxizitäten keine Häufung an Spätschäden bei denjenigen Patienten, die mehr als vier Zyklen Cisplatin erhalten hatten. Wir konnten in dieser Untersuchung keine Korrelation zwischen Spättoxizitäten und der Anzahl der Cisplatinzyklen nachweisen. Bokemeyer et al. hatten in einer Evaluation zu den Langzeitfolgen der Chemotherapie bei Patienten mit Keimzelltumoren eine Zunahme der Toxizitäten mit der Steigerung der kumulativen Cisplatindosis nachgewiesen (Bokemeyer et al. 1996). Möglicherweise spielt die Cisplatindosis als Risikofaktor für die Toxizitäten nur eine Rolle in der Primärtherapie bzw. konventionellen Salvage-Therapie und ist für die Salvage-HDCT aufgrund der hohen kumulativen Dosen im Rahmen der Konditionierung unerheblich. Dies würde auch erklären, warum im Rahmen der Salvage-HDCT die Toxizitäten nicht mit der Anzahl der Therapieversuche korrelierten.

4.4 Zweitneoplasien

Vor allem unter dem Einsatz von hochdosiertem Etoposid ($> 2 \text{ g/m}^2$) nimmt das Risiko sekundärer Leukämien zu (Kollmannsberger et al. 1998(A), Houck et al. 2004). Die Inzidenz von Zweitmalignomen lag in unserem Patientenkollektiv bei 1.9%. Die Inzidenz sekundärer akuter myeloischer Leukämien lag bei 1.5% und entspricht somit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Kollmannsberger et al. fanden eine kumulative Inzidenz an Sekundärneoplasien von 1.3% in einer retrospektiven Untersuchung von 302 Patienten mit disseminierten Keimzelltumoren nach HDCT. Dieses Risiko der therapieinduzierten Zweitneoplasien ist deutlich geringer als nach HDCT bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen (NHL). Die

kumulative Inzidenz sekundärer myeloischer Neoplasien liegt bei Patienten mit NHL nach HDCT bei ca. 9% in 5 Jahren. Diese erhöhte Inzidenz an Zweitneoplasien ist wahrscheinlich auf die stärker knochenmarksschädigende Wirkung der HDCT bei Patienten mit NHL zurückzuführen (Kollmannsberger et al. 1998(A), 1998(B)).

Wierecky et al. untersuchten die Inzidenz von sekundären Leukämien bei Patienten, die mittels first-line HDCT bei fortgeschrittenen Keimzelltumoren behandelt worden waren. In diesem Patientenkollektiv fand sich eine kumulative Inzidenz an hämatologischen Zweitneoplasien von 1.4% (Wierecky et al. 2005).

Houck et al. fanden in einer Untersuchung zu Patienten mit disseminierten Keimzelltumoren sekundäre Neoplasien bei 2.6% der Patienten in den ersten zwei Jahren nach der HDCT. Eine Übersicht der Ergebnisse o.g. Arbeiten ist in Tabelle 18 wiedergegeben.

Tabelle 18: Übersicht der Inzidenzen sekundärer Neoplasien nach HDCT bei Patienten mit Keimzelltumoren.

Autor	Patienten (n)	Myelo-dysplastisches Syndrom	akute myeloische Leukämie	andere Zweitneoplasie
Kollmannsberger 1998	302	2	4	0
Houck 2004	113	0	3	0
Wierecky 2005	323	2	1	0
Aktuelle Analyse	257	1	3	1
Total	882	5	8	1

Die therapiebedingten sekundären Leukämien zeigen häufig eine kurze Latenzzeit. In der Mehrzahl der Fälle kam es bereits in den ersten zwei bis drei Jahren nach der Etoposid-basierten Chemotherapie zu der Entwicklung einer solchen Zweitneoplasie. Darüber hinaus ist jedoch auch ein spätes Auftreten (65 Monate nach Therapieende) von sekundären Leukämien bekannt (Bokemeyer et al. 1995).

Auch das Risiko der Entwicklung von soliden Zweitneoplasien ist nach Chemotherapie erhöht. Es existieren zur Zeit jedoch kaum Daten bezüglich solider Zweittumoren nach HDCT. Wanderas et al. berichteten über ein relatives Risiko der Entstehung von sekundären Sarkomen von 8.8 bei norwegischen Patienten mit Keimzelltumoren nach Chemotherapie oder kombinierter Radiochemotherapie (Wanderas et al. 1997).

4.5 Vor- und Nachteile der vorliegenden Arbeit

Aufgrund der geringen Datenlage bezüglich der Spättoxizitäten nach HDCT und der großen Heterogenität der Studien war der Vergleich mit den vorbestehenden Daten erschwert. Von großem Vorteil für die vorliegende Untersuchung war jedoch, dass ein großes Patientenkollektiv untersucht werden konnte, welches relativ homogen in Bezug auf die jeweils durchgeführte HDCT war. Darüber hinaus fand sich ein sehr langes Follow-up mit einem stabilen Plateau hinsichtlich des Langzeitüberlebens, was für eine hohe Validität der Daten spricht.

Leider konnten die Daten zu den Spättoxizitäten nur durch subjektive Evaluierung erhoben werden, durch Zuschicken des Toxizitätsfragebogens, telefonische Interviews und Informationen vom Hausarzt. Eine Erfassung der Daten über objektivierbare Untersuchungsverfahren wie z.B. NLG, EMG oder AEHP, wäre aussagekräftiger und würde den Vergleich mit anderen Studien mit gleicher Fragestellung erleichtern. Eine solche Erfassung der Daten war jedoch nicht möglich, da die von uns untersuchten Patienten aus ganz Deutschland stammten und eine zentrale Nachsorge in Berlin nicht möglich war.

5. Zusammenfassung

Anhand der vorliegenden Analyse lassen sich folgende Aussagen ableiten:

Es bestehen tendenzielle Unterschiede im Spektrum der akuten Toxizitäten in Abhängigkeit vom Therapieregime.

In dieser Untersuchung ließ sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen in Bezug auf die akuten Toxizitäten nachweisen.

Die akute Nephrotoxizität war bei den Patienten, welche nach dem PEI/CE(I)(C)-Regime behandelt wurden, tendenziell häufiger nachweisbar als nach TIP/CET. Unter dem TIP/CET-Schema traten dagegen tendenziell häufiger akute Neurotoxizitäten auf.

Die Unterschiede im Spektrum der Toxizitäten zwischen den Therapieregimen sind im Langzeitverlauf nicht mehr nachweisbar.

Im Langzeitverlauf war dieser Unterschied der Toxizitäten in Abhängigkeit vom angewandten Therapieregime nicht mehr nachweisbar. Die Auswahl eines bestimmten HDCT-Regimes hat also einen Einfluss auf die Frühtoxizitäten, spielt aber keine entscheidende Rolle für das Ausmaß der Langzeittoxizitäten nach HDCT. Ein Teil der akuten Toxizitäten war regredient bis reversibel. Dennoch klagten zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung ca. 80% der Langzeitüberlebenden über persistierende Beschwerden.

Tendenziell findet sich eine Verbesserung der Nierenfunktion und eine Persistenz der Neuro- und Ototoxizität bei den Langzeitüberlebenden.

Anhand der Serum-Kreatininwerte unserer Patienten ließ sich für beide Therapieregime eine Verbesserung der Nierenfunktion zwischen dem Zeitpunkt der HDCT und der aktuellen Evaluierung nachweisen. In Abwesenheit der Noxe besteht also eine Tendenz zur Erholung der renalen Schädigung mit Normalisierung des Serum-Kreatinins.

Die Entwicklung der neurotoxischen Beschwerden verläuft unterschiedlich für die beiden Therapieregime. Bei den Langzeitüberlebenden des PEI/CE(I)(C)-Regimes fanden wir eine leichte Zunahme der Beschwerden, wohingegen eine

Besserungstendenz bei den Langzeitüberlebenden nach TIP/CET verzeichnet werden konnte. Unabhängig vom Therapieregime kam es bei den Langzeitüberlebenden im Verlauf zu einer statistisch nicht signifikanten Zunahme der Ototoxizität mit progredienter Hörverschlechterung und Tinnitus. Es muss allerdings davon ausgegangen werden, dass diese Entwicklungen eher rein zufällig sind und keinen klinisch relevanten Trend anzeigen. Vielmehr muss von einer, wenn überhaupt, nur geringen Besserungstendenz der neurotoxischen und ototoxischen Beschwerden im Langzeitverlauf ausgegangen werden.

Die Anzahl der Salvage-Versuche und der Cisplatin-Zyklen spielt keine Rolle bezüglich der Toxizitäten nach HDCT.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Häufung von Früh- und Spättoxizitäten bei den Patienten, welche mehrere Salvage-Therapien erhalten hatten, nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus fand sich ebenfalls kein Unterschied im Hinblick auf die vor HDCT absolvierten cisplatinhaltigen Zyklen. Die Vortherapie ist demnach kein verlässlicher Parameter zur Beurteilung des Risikos der Entstehung von Akut- und Spättoxizitäten.

Ein wesentlicher Nachteil dieser Untersuchung besteht darin, dass die Daten zu den Toxizitäten nicht durch objektivierbare Untersuchungsmethoden gewonnen wurden, sondern der subjektiven Einschätzung der Patienten unterliegen. Die Resultate dieser Untersuchung sind also nur bedingt aussagekräftig, geben aber immerhin einen Trend des Toxizitätsverlaufs nach HDCT wieder und beschreiben das subjektive Empfinden der Patienten, was das entscheidende Kriterium bezüglich der Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden darstellt.

Es findet sich keine erhöhte Rate an Zweittumoren im Vergleich zur konventionellen Therapie.

In dieser Untersuchung fand sich eine Inzidenz maligner Zweitneoplasien, welche vergleichbar ist mit den Resultaten anderer Studien. Nach HDCT scheint die Inzidenz sekundärer Neoplasien im Vergleich zu der konventionell-dosierten Salvage-Chemotherapie nicht erhöht zu sein.

Ausblick:

Durch die Therapie-Intensivierung der Salvage-Therapie von Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren konnte ein Langzeitüberleben auch bei mehrfach vorbehandelten Patienten erreicht werden. Dieser Therapieerfolg geht jedoch mit einer erheblichen Rate an akuten Toxizitäten und Spättoxizitäten einher. Es ist also weiterhin von großer Bedeutung, die Indikation der HDCT anhand von Prognosefaktoren zu überprüfen, um Patienten, welche nicht von einer solchen Therapie-Intensivierung profitieren, vor unnötigen Toxizitäten zu bewahren. Ziel und Zweck weiterer Studien sollte es sein, die Toxizitäten durch objektivierbare Untersuchungsmethoden zu evaluieren. Außerdem sollte versucht werden, Risikofaktoren für die Entstehung von Toxizitäten zu identifizieren, deren Einfluss auf die Persistenz von akuten Toxizitäten zu überprüfen und weitere Langzeitevaluierungen auch bei einer sequentiellen HDCT durchzuführen.

Des Weiteren sollten Patienten mit bereits bestehenden höhergradigen Nervenschädigungen identifiziert werden und eventuell bei Planung einer einmaligen HDCT dem weniger neurotoxischen Regime CEI(C) zugeführt werden. Ebenso sollten Patienten mit vorbestehender Nephrotoxizität, wenn eine einmalige HDCT zum Einsatz kommen soll, dem CET-Schema zugeführt werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

AEHP	Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale
AFP	Alpha-Fetoprotein
ASCR	autologe Reinfusion hämatopoetischer Progenitorzellen
CDCT	konventionell-dosierte Chemotherapie
CE	Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid
CEC	Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid
CEI	Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid
CET	Hochdosis-Chemotherapie mit Carboplatin, Etoposid und Thiotepa
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
EMG	Elektromyographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
IGCCCG	”International Germ Cell Cancer Collaborative Group“
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NED	keine nachweisbaren Tumormanifestationen nach chirurgischer Resektio (“no evidence of disease”)
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
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

PLAP	Plazentare alkalische Phosphatase
PRm ⁻	Tumormarker-negative partielle Remission
PRm ⁺	Tumormarker-positive partielle Remission
sCR	chirurgische komplette Remission (nach Resektion von undifferenziertem vitalen Tumor)
SD	stabiler Tumorstatus ("stable disease")
TIP	konventionell-dosierte Chemotherapie mit Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel
TNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren (T= Tumor, N= Nodes, M= Metastasen)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

7. Literaturverzeichnis

1. Albers P, et al. (1997): Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. *Urologe A* 36:387-396
2. Ayash LJ, Clarke M, Silver SM, et al. (2001): Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem cell support for relapsed and refractory testicular cancer: the University of Michigan experience and literature review. *Bone Marrow Transplantation* 27: 939-947
3. Bajorin DF, Nichols CR, Margolin KA, et al. (2006): Phase III trial of conventional-dose chemotherapy alone or with high-dose chemotherapy for metastatic germ cell tumors (GCT) patients: A cooperative group trial by Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ECOG, SWOG, and CALGB. *J. Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No 18S*: 4510
4. Bathia S, Abonour R, Porcu P, et al. (2000): High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 18: 3346-3351
5. Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, et al. (1994): Treatment intensification in disseminated germ-cell tumors. *World J Urol* 12: 207-213
6. Beyer J, Schwella N, Zingsem J, et al. (1995): Haematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 13:1328-1335
7. Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, et al. (1996): Hochdosischemotherapie bei Hodentumoren. *Der Onkologe* 2: 28-32
8. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. (1996): High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 14: 2638-2645
9. Beyer J, Kingreen D, Krause M, et al. (1997(A)): Long Term Survival of Patients with Recurrent or Refractory Germ Cell Tumors after High Dose Chemotherapy. *Cancer* 79: 161-168
10. Beyer J, Rick O, Weinknecht S, et al. (1997(B)): Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplantation* 20: 813-819
11. Beyer J, Stenning S, Gerl A, et al. (2002): High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched pair analysis. *Annals of Oncology* 13: 599-605
12. Beyer J, Rick O, Siegert W, et al. (2003): Salvage-Therapie von Patienten mit Hodentumoren und Rezidiv oder inkomplettem Ansprechen auf Primärbehandlung. *Der Onkologe* 9:997-1003
13. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. (1995): Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer, *J Natl Cancer Inst* 87: 58-60
14. Bokemeyer C, Berger C, Kuczyk M, et al. (1996): Evaluation of Long-Term Toxicity after Chemotherapy for Testicular Cancer. *J Clin Oncol* 14: 2923-2932

15. Bokemeyer C, Gerl A, Harstrick A, et al. (1998): Therapie des fortgeschrittenen nichtseminomatösen Keimzelltumors. *Der Onkologe* 4: 532-540
16. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, et al. (1999): First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 17: 3450-2456
17. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning SP, et al. (2004): Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin based chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer* 91: 683-687
18. Boshoff C, Begent RHJ, Oliver RT, et al. (1995): Secondary tumors following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 6: 35-40
19. Bosl GJ, Motzer RJ, et al. (1997): testicular Germ-Cell Cancer. *The New England Journal of Medicine* 4: 242-253
20. Broun ER, Nichols CR, Tricot G, et al. (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.
21. Broun ER, Nichols CR, Gize G, et al. (1997): Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* 79 (8): 1605-1610
22. Cavaletti G, Bogliun G, Crespi V, et al. (1997): Neurotoxicity and Ototoxicity of Cisplatin plus Paclitaxel in Comparison to Cisplatin plus Cyclophosphamide in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 15: 199-206
23. Chaudhary UB, Haldas JR, et al. (2003): Long-Term Complications of Chemotherapy for Germ Cell Tumours. *Drugs* 63 (15): 1565-1577
24. Claßen J, Souchon R, Bamberg M, et al. (1998): Therapie der frühen Stadien des Seminoms. *Der Onkologe* 4: 501-510
25. Clemm C, Bokemeyer C, et al. (1998): Therapie des fortgeschrittenen Seminoms. *Der Onkologe* 4:524-531
26. Decatris MP, Wilkinson PM, Welch RS, et al. (2000): high-dose chemotherapy and autologous haematopoetic support in poor risk non-seminomatous germ-cell tumours: An effective first-line therapy with minimal toxicity. *Annals of Oncology* 11: 427-434
27. Derigs HG, Huber C, Schmoll HJ, et al. (1994): Stadienorientierte Therapie bei nicht-seminomatösen Hodentumoren. *Dtsch. Med. Wschr.* 119: 156-164
28. Einhorn LH, et al. (1991): Treatment of testicular cancer. A new improved model. *J Clin Oncol* 11: 1777-1781
29. Einhorn LH, et al. (1997): Testicular Cancer: An oncological success story. *Clin Cancer Res* 3: 2630-2632
30. Elias AD, Ayash LJ, Wheeler C, et al. (1995): Phase I study of high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with autologous hematopoetic stem cell support. *Bone Marrow Transplant* 15: 373-379

31. Fields K, Elfenbein GJ, Lazarus H, et al. (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
32. Fjeldborg P, Sorensen JB, Helkjaer PE, et al. (1986): The long-term effect of cisplatin on renal function. *Cancer* 58: 2214-2217
33. Fossa SD, Gerl A, Horwich A, Clark PI, et al. (1999): Prognostic factors in patients progressing after platinum-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 80:1392-1399
34. Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, et al. (1995): Physical activity, medical history and risk of testicular cancer. *Cancer Cause Control* 6: 398-406
35. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, et al. (1987): Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity, and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum (II) therapy. *Cancer Res* 47: 1457-1460
36. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJA, et al. (1992): Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol* 10: 795-803
37. Hamilton CR, Bliss JM, Horwich A, et al. (1989): The late effects of cisplatin on renal function. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 185-189
38. Harstrick A, Schmoll HJ, Wilke H, et al. (1991): Cisplatin, etoposide and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsed germ cell carcinoma. *J Clin Oncol* 9: 1549-1555
39. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al. (1999): Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *British Journal of Cancer* 80: 801-807
40. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al. (1999): Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *British Journal of Cancer* 80: 801-807
41. Hartmann JT, Einhorn LH, Nichols CR, et al. (2001): Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 19: 1641-1648
42. Houck W, Abanour R, Vance G, et al. (2004): Secondary Leukemias in Refractory Germ Cell Tumor Patients Undergoing Autologous Stem-Cell Transplantation Using High-Dose Etoposide. *J Clin Oncol* 11: 2155-2158
43. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997): International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15: 549-603
44. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. (1998): Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ-cell tumor: a randomized medical research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Study. *J Clin Oncol* 16: 692-701
45. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, et al. (1998)(A): Secondary Leukemia Following High Cumulative Doses of Etoposide in Patients Treated for Advanced Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 16: 3386-3391

46. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, et al. (1998)(B): Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard- dose chemotherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 124: 207-214.
47. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D, et al. (2004): Etoposide and cisplatin (EP) chemotherapy for good risk germ cell tumors (GCT): The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. ASCO abstract.
48. Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, et al. (1988): Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 109:540-546
49. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. (1998): Vinblastine Plus Ifosfamide Plus Cisplatin as Initial Salvage Therapy in Recurrent Germ Cell Tumor. *J Clin Oncol* 16:2500-2504
50. Loehrer PJ, et al. (1998)(B) Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 109:540-546
51. Lorch A, Hartmann JT, et al. (2007): Single versus sequential high-dose chemotherapy (HDCT) in patients with relapsed or refractory germ-cell tumors (GCT): a prospective randomized multicenter trial of the German testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 25: 2778-2784
52. Mandanas RA, Saez RA, Epstein RB, et al. (1998): Long-term results of autologous marrow transplantation for relapsed or refractory male or female germ cell tumors. *Bone Marrow Transplant* 21: 569-576
53. Margolin K, Doroshow JH, Ahn C et al. (1996): Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with autologous stem cell support. *J Clin Oncol* 10: 2631-2637
54. Mead GM, et al. (1997): International Germ Cell Consensus Classification: A Prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. *J Clin Oncol* 15: 594-603
55. Meijer S, Mulder NH, Sleijfer DTh, et al. (1982): Nephrotoxicity of cis-diamminechloride platinum (CDDP) during remission- induction and maintenance chemotherapy of testicular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 8: 27-30
56. Meanwell CA, Blake AF, Latief TN, et al. (1985): Encephalopathy associated with ifosfamide/mesna therapy. *Lancet* 1:406-407
57. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. (1997): Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 15: 1427- 1431
58. Motzer RJ, Geller NL, Tan CC, et al. (1991): Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). *Cancer* 67: 1305-1310
59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al. (1996): High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: Treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 14: 1098-1105
60. Motzer RJ, Mazumdar M Bajorin DF, et al. (1997): High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15: 2546-2552

61. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. (2000)(A): Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 18: 1173-1180
62. Motzer RB, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. (2000)(B): Paclitaxel, Ifosfamide and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 18: 2413-2418
63. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. (1989) Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer – a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposid with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 7:932-939
64. Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, et al. (1993): Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst* 85:36-40
65. Osanto S, Bukman A, van Hoek F, et al. J (1992): Long-term Effects of Chemotherapy in Patients With Testicular Cancer. *J Clin Oncol* 10: 574-579
66. Pico J.L., Rosti G, Kramar A, et al. (2005): A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Annals of Oncology* 16: 1152-1159
67. Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJM, et al. (1995): Paclitaxel-induced neuropathy. *Annals of Oncology* 6: 489-494
68. Rick O, Beyer J, Schwella N, et al. (1998): High-dose Chemotherapy in Germ Cell Tumours: a Large Single Centre Experience. *European Journal of Cancer* 12: 1883-1888
69. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. (2001(A)): Salvage Traetment With Paclitaxel, Ifosfamid, and Cisplatin Plus High- Dose Carboplatin, Etoposide, and Thiotepa Followed by Autologous Stem-Cell Rescue in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol* 19: 81-88
70. Rick O, Beyer J, Schwella N, et al. (2001(B)): Assessment of Amifostine as protection from chemotherapy-induced toxicities after conventional-dose and high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumor. *Annals of Oncology*, Volume 12: 1151-1155
71. Rick O, Kollmannsberger C, Beyer J, et al. (2003): Current aspects of high-dose chemotherapy in germ-cell tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 47: 237-248
72. Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder PH, et al. (1999): A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol* 10: 1467-1473
73. Rosti G, Pico JL, Wandt H, et al. (2002): High-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors; first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT 94 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 716
74. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C et al. (1997): Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 321-326

75. Schmoll HJ, et al. (1997): Maligne Keimzelltumoren des Mannes in H.-J. Schmoll, K. Höffken und K. Possinger (Hrsg): Kompendium Internistische Onkologie Teil 2 (1997): 1225-1279
76. Schmoll HJ, Beyer J, (1998): Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Semin Oncol* 25: 174-185
77. Schmoll HJ, Kollmannberger C, Metzner B, et al. (2003): Long-Term Results of First-Line Sequential High-Dose Etoposide, Ifosfamide and Cisplatin Chemotherapy Plus Autologous Stem Cell Support for Patients With Advanced Metastatic Germ Cell Cancer: An Extended Phase I/II Study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 21: 4083-4091
78. Schmoll HJ, et al (2004): European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Annals of Oncology* 15: 1377-1399
79. Schrama JG, Holtkamp MJ, Baars JW, et al. (2003): Toxicity of high-dose chemotherapy CTC regimen (cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin): the Netherlands Cancer Institute experience. *British Journal of Cancer* 88: 1831-1838
80. Sheridan WP, Begley SG, Juttner CA, et al. (1992): Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 339: 640-644
81. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al. (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
82. Souchon R, Schmoll HJ, Krege S für die German Testicular Cancer Study Group (2002): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren auf Grundlage evidenzbasierter Medizin (EBM)
83. Spitzer G, Adkins DR, Spencer V, et al. (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
84. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. (1995): Prediction of residual retroperitoneal mass histology following chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor: Multivariate analysis of individual patient data from 6 study groups. *J Clin Oncol* 13: 1177-1187
85. Steyerberg EW, Gerl A, Fossa SD, et al. (1998): Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in non-seminomatous testicular cancer. *J.Clin Oncol* 16: 269-274
86. Vuky J, Tickoo SK, Sheinfeld J, et al. (2002): Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma. *J Clin Oncol* 20: 297-301
87. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S, et al. (1997): Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 33: 253-262
88. Weissbach L, Bamberg M, Schmoll HJ, et al. (1997): Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur "Diagnostik und Therapie von Hodentumoren". *Urologe (A)* 36: 362-368

89. Wierecky J , Kollmannsberger C, Boehlke, et al. (2004): Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 10: 432-442
90. Wittekind CH, Loy V, et al. (1998): Pathologie und pathomorphologische Diagnostik von Hodentumoren. Onkologe 4: 476-486

Danksagungen

Herrn PD Oliver Rick gilt mein Dank für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit sowie die konstruktive Anleitung bei der Optimierung des Textes.

Ganz großer Dank gilt den Patienten auf deren Daten diese Untersuchung basiert, insbesondere den Langzeitüberlebenden, welche die Toxizitätsbögen ausgefüllt haben und/oder telefonisch für relevante Informationen zur Verfügung standen.

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

Für das Korrekturlesen des Textes möchte ich mich bei meiner Schwester Françoise Bruck und bei Julia Werner herzlich bedanken.

Mein größter Dank gilt der fortwährenden Unterstützung meiner Familie und meiner Freunde.

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Normi Bruck, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema Früh-und Spättoxizitäten nach Hochdosischemotherapie bei Patienten mit rezidierten und/oder progredienten Keimzelltumoren ohne unzulässige Hilfe Dritter selbst verfasst habe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Dresden, den 12. April 2008

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich außer der vorliegenden Arbeit keine weiteren Promotionsversuche durchgeführt habe.

Dresden, den 12. April 2008