

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Re-Evaluation eines prognostischen Scores bei rezidierten
Keimzelltumoren:**

**Identifikation von Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten
Rezidivs eher von einer hochdosierten als von einer
konventionellen Salvage-Chemotherapie profitieren**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Cordula Elisabeth Sammler

aus Tübingen

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. O. Rick
 2. Prof. Dr. med. M. Schrader
 3. Prof. Dr. med. A. Gerl

Datum der Promotion: 03.09.2010

Inhalt	Seite
1. Einleitung und Zielsetzung	6
2. Bisheriger Stand der Wissenschaft	8
2.1 Epidemiologie und Histologie	8
2.2 Diagnostik und Stadieneinteilung	9
2.2.3 Ausbreitungsdiagnostik	9
2.2.3.1 Tumormarker	9
2.2.3.2 Stadieneinteilung	10
2.3 Primärtherapie bei malignen Keimzelltumoren	14
2.3.1 Frühe Stadien	14
2.3.2 Fortgeschrittene Stadien	15
2.3.3 Residualtumorresektion	15
2.3.4 Prognose	16
2.4 Therapie bei refraktären und rezidierten Keimzelltumoren: die Salvage-Chemotherapie	18
2.4.1 Prognosefaktoren in der Salvage-Situation	19
2.4.2 Die konventionell-dosierte Salvage-Chemotherapie (CDCT)	19
2.4.3 Prognosefaktoren bei der CDCT	20
2.4.4 Die Hochdosis-Chemotherapie (HDCT)	23
2.4.4.1 Prognose und Prognosefaktoren für HDCT	28
2.4.4.1.1 Zeitpunkt der HDCT	29
2.4.4.1.2 Untersuchungen zum Stellenwert einer HDCT im Vergleich zur CDCT im ersten Salvage-Versuch	29
2.4.4.1.3 Untersuchungen zur Therapieabfolge, zu Dosierungen und Art der Zytostatika bei der HDCT	30

Inhalt	Seite
3. Patienten und Methoden	32
3.1 Datenquelle	32
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der zugrunde liegenden klinischen Studien	32
3.3 Untersuchungen vor und während der Studientherapie	33
3.4 Nachbeobachtung (Follow up):	34
3.5 Therapie-Ablauf, Medikamente und supportive Maßnahmen	34
3.5.1 Residualtumorresektion	35
3.6 Definitionen	36
3.6.1 Remissionsbeurteilung	36
3.6.2 Cisplatin-Sensibilität	36
3.7 Für die Erstellung eines prognostischen Scores berücksichtigte Prognosefaktoren für das Therapie-Ansprechen nach HDCT	37
3.8 Statistik, Berechnungen und Dokumentation	38
4. Ergebnisse	39
4.1 Patientencharakteristika	39
4.2 Nachbeobachtungszeitraum	43
4.3 Therapie-Ansprechen, Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben der Patienten	43
4.4 Unterteilung der Patienten in verschiedene Gruppen anhand bekannter Prognosefaktoren	46
4.4.1 Fossa Score	46
4.4.2 Unterteilung der Patienten anhand des Beyer Scores	53
4.4.3 Univariate und multivariate Analyse weiterer Faktoren	53
4.4.4 Unterteilung der Patienten anhand eines neuen Prognose Scores	59

Inhalt		Seite
5.	Diskussion	61
5.1	Patientencharakteristika bei Erstdiagnose, zum Zeitpunkt des Rezidivs und vor der HDCT	61
5.2	Überleben nach HDCT/Nachbeobachtung (Follow up)	64
5.3	Re-Evaluation Fossa Score	64
5.4	Weitere Prognosefaktoren	66
5.5	Vergleich mit bereits bestehenden Scores	66
5.6	Vor- und Nachteile der Studie	69
6.	Zusammenfassung	70
7.	Literatur in alphabetischer Reihenfolge	72
8.	Abkürzungsverzeichnis	87
9.	Lebenslauf	88
10.	Publikationsliste	89
11.	Erklärung	90

1. Einleitung und Zielsetzung

Der Großteil aller Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren kann mittels cisplatin-basierter Erstlinien-Therapie geheilt werden. Circa 20-30% dieser Patienten erleiden jedoch einen Rückfall oder eine Progression ihrer Erkrankung und stehen vor der Entscheidung zur Durchführung einer Zweitlinientherapie, die nach heutigem Stand der Wissenschaft entweder aus einer erneuten konventionellen cisplatinhaltigen Therapie (CDCT) oder aus einer hochdosierten Chemotherapie (HDCT) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) besteht. Im Gegensatz zu den guten Ergebnissen der Erstlinien-Therapie ist die zu erwartende Heilungsrate der CDCT als Salvage-Therapie mit ungefähr 10 bis 30% als ungünstig zu bewerten. Verbesserte Strategien zum Vorgehen in der Salvage-Situation werden daher eindeutig benötigt. Daten von Phase II Studien zeigen ein Gesamtüberlebensrate von 20-60%, kommt eine HDCT zum Einsatz.

Obwohl bereits eine matched pair-Analyse von Phase-II-Studien eine Überlegenheit einer einmaligen HDCT im Vergleich zur CDCT im ersten Salvage-Versuch angedeutet hat, zeigten Ergebnisse der bisher einzigen prospektiven, randomisierten, sogenannten IT 94 Studie [8, 62] bei der im ersten Salvage-Setting entweder eine CDCT oder eine einmalige HDCT eingesetzt wurden, eine Gleichwertigkeit beider Behandlungsarme bezüglich des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.

Daher bleibt die Rolle einer HDCT im ersten Rezidiv oder bei Progredienz eines metastasierten Keimzelltumors nach stattgehabter Erstlinien-Therapie Grundlage vieler Diskussionen und steht weiter der konventionellen Chemotherapie (CDCT) als Option gegenüber. Es gibt Hinweise, dass bestimmte Patienten mehr von einer HDCT, andere Patienten wiederum mehr von einer konventionell dosierten Therapieform profitieren können. Fossa et al. zeigten, dass die folgenden drei Prognosefaktoren ein schlechtes Überleben nach einer konventionellen Salvage-Therapie voraussagten [26]:

- 1) eine inkomplette Remission nach stattgehabter Erstlinien-Therapie
- 2) ein HCG Wert >100 U/l und/oder AFP Wert >100 KU/l zum Zeitpunkt des Rezidivs
- 3) ein kurzes progressionsfreies Intervall nach der Erstlinien-Therapie

Es wird die Bedeutung der Identifikation von verlässlichen Prognosefaktoren klar, die an dieser Stelle das Therapiefindungskonzept erleichtern sollen.

Zu diesem Zweck wurden in dieser Arbeit retrospektiv 176 Patienten, die als erste Salvage-Therapie eine HDCT erhalten haben, durch Prognosekriterien, die von Fossa et al. definiert wurden, in unterschiedliche Prognosegruppen unterteilt [26].

Der durch Fossa et al. anhand eines konventionell behandelten Kollektivs definierte Prognose-Score wurde in diesem Patientenkollektiv neu bewertet. Es wurde geprüft, ob der genannte Score auch bei Patienten, die sich einer hochdosierten zytostatischen Behandlung unterzogen, anwendbar ist. Anschließend wurde noch der Einfluss weiterer Prognosefaktoren auf das Überleben der Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie untersucht.

Durch einen re-evaluierten und auf seine Validität geprüften neuen Risiko-Score wurde zuletzt eine Patientengruppe ermittelt, die sehr wahrscheinlich eher von einer hochdosierten als von einer konventionell-dosierten ersten Salvage-Therapie profitiert. Die Daten dieser Promotionsarbeit wurden 2008 im European Journal of Cancer publiziert [73].

2. Bisheriger Stand der Wissenschaft

2.1 Epidemiologie und Histologie

Maligne Hodentumore stellen die häufigsten bösartigen Tumoren junger Männer zwischen 15 und 45 Jahren mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr dar. Zu 95% sind dies Keimzelltumore. Die Inzidenz der Erkrankung liegt mit eindeutig steigender Tendenz bei 7-8/100.000 Männern weltweit, wobei regionale Unterschiede zu verzeichnen sind. In Deutschland, Dänemark und der Schweiz liegt die Inzidenz sogar bei bis zu 10/100.000, wobei die Inzidenz in anderen Regionen der Welt deutlich geringer ist. Es erkranken jährlich etwas mehr als 2.500 Männer in Deutschland an einem Keimzelltumor.

Trotzdem sind Hodentumoren bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland selten und zählen derzeit nicht zu den 20 häufigsten bösartigen Tumoren.

Histologie und Lokalisation:

Keimzelltumore können verschiedene Histologien und unterschiedlich lokalisierte Primärmanifestationen aufweisen. Man geht davon aus, dass die verschiedenartigen bösartigen Zellverbände im Verlauf der Entwicklung zu verschiedenen Zeiten aus Varianten primordialer Keimzellen entstehen können. Aufgrund der Wanderung solcher Zellen im Verlauf der embryonalen Entwicklung können Tumore auch primär extragonadal (retroperitoneal, mediastinal) lokalisiert sein.

Der Zeitpunkt der malignen Entartung kann verschiedene histologische Subtypen zur Folge haben. Es wird eine histologische Unterteilung in reine Seminome, Nichtseminome und reife Teratome vorgenommen, wobei die Nichtseminome wiederum Unterformen wie z.B. embryonale Karzinome und gemischte Tumore mit seminomatösen und nichtseminomatösen Anteilen beinhalten.

Seminome haben im Vergleich zur gesamten Gruppe der Hodentumore einen zur höheren Altersgruppe hin leicht verschobenen Häufigkeitsgipfel und auch ältere Männer können an ihnen erkranken [15, 30].

Die detaillierte histologische Unterteilung der Nichtseminome ist klinisch nicht bedeutsam, da sie alle gleich behandelt werden. Das Verhältnis von Seminomen zu Nichtseminomen ist etwa 1:1.

Reife Teratome zeichnen sich durch ein langsames Wachstum aus, weswegen sie nicht auf Chemotherapie oder Bestrahlung ansprechen und ausschließlich operativ entfernt werden müssen.

Klinisch relevant ist außerdem, dass etwa 3-5% der gonadalen Keimzelltumore beidseits auftreten, so dass auch immer eine kontralaterale Tumorsuche durch eine Hodenbiopsie sinnvoll ist [15, 21].

2.2. Diagnostik und Stadieneinteilung

2.2.3 Ausbreitungsdiagnostik

Die klinische Ausbreitungsdiagnostik erfolgt zusammen mit der Histologie und der Tumormarkerbestimmung vor Einleitung einer Therapie. Zunächst sollte mindestens eine Palpation der Hoden erfolgen. Unterstützend sollte als diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf einen makroskopisch nicht in allen Fällen sichtbaren gonadalen Keimzelltumor eine hochauflösende Hodensonographie zum Einsatz kommen.

Die genaue Tumorausdehnung wird im Allgemeinen mittels radiologischer Verfahren bestimmt, wobei heute die Erfassung durch eine Computertomographie (CT) im Vordergrund steht.

In jedem Fall sollte ein CT des Thorax und des gesamten Abdomens mit oraler und intravenöser (i.v.) Kontrastmittelgabe angefertigt werden. Ein CT des Kopfes, eine Skelettszintigraphie sowie gegebenenfalls weitere Untersuchungen erfolgen im fortgeschrittenen Tumorstadium oder bei dem klinischen Verdacht bzw. bei bereits manifesten Organfiliae [2].

Da nur ca. 90% der Hodentumore tatsächlich auch im Hoden auftreten und sich 5-10% der Hodentumoren primär extragonadal aus versprengtem Keimzellgewebe in anderen Körperregionen entwickeln, werden in dieser Arbeit je nach Lokalisation des Tumors die Begriffe gonadaler oder extragonadaler Keimzelltumor des Mannes als zutreffendere Bezeichnungen verwendet, zudem diese Unterteilung prognostisch relevant ist.

2.2.3.1 Tumormarker

Die Bestimmung von Tumormarkern ist bei keiner anderen soliden Neoplasie für Diagnose, Therapieüberwachung und Nachsorge so wichtig wie bei Keimzelltumoren. Die Tumormarker besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität.

Das **Humane Chorion Gonadotropin (HCG)** ist insbesondere bei embryonalen Karzinomen und/oder bei Chorionkarzinomen erhöht, bei Seminomen gibt dieser Marker einen Hinweis auf das eventuelle Vorliegen synzytiotrophoblastärer Zellen im Tumorzellverband.

Erhöhte **Alpha-Fetoprotein (AFP)**-Werte weisen auf nichtseminomatöse Keimzelltumore (NSGCT) hin, allerdings können erhöhte Serumwerte auch durch andere Ursachen wie z.B. durch einen chronischen Leberschaden oder durch gastrointestinale oder hepatozelluläre Karzinome (HCC) verursacht werden, wobei Werte über 10.000 µg/l fast ausschließlich bei NSGCT und HCC vorkommen.

Die **Lactat-Dehydrogenase (LDH)** ist bei 50% der Seminome und der Nichtseminome bei der Erstdiagnose erhöht, ist aber im Gegensatz zum HCG und zum AFP wenig spezifisch und wenig sensitiv. Die LDH hat aber trotzdem wie die zuvor erwähnten Tumormarker prognostische Bedeutung (Tabelle 2).

2.2.3.2 Stadieneinteilung

Die oben erwähnte Ausbreitungsdiagnostik und die Tumormarker AFP und HCG legen das Tumorstadium fest. Die Tumormarker AFP und HCG werden vor jedem therapeutischen Eingriff (vor jedem Chemotherapiezyklus, vor einer Operation oder einer Bestrahlung) erneut bestimmt. Spätestens nach Beendigung einer Therapie wird die Ausbreitungsdiagnostik mindestens durch ein CT des Thorax und des Abdomens und durch eine Bestimmung der Tumormarker AFP und HCG wiederholt [2, 15, 21].

Zur Einteilung der Keimzelltumore existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme. Am heute international weitesten verbreitet ist die Tumorstadieneinteilung nach der „UICC-Klassifikation“.

Tabelle 1 Einteilung des Tumorstadiums nach der „UICC-Klassifikation“

Klassifikation des Primärtumors (pT)

- pT0 keine Anzeichen eines Primärtumors
pTis Intratubulärer Keimzelltumor
pT1 Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden ohne Lymph-/Blutgefäßinvasion
pT2 Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden mit Lymph-/Blutgefäßinvasion oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea in die Tunica vaginalis
pT3 Tumor infiltrierte den Samenstrang mit/ohne Lymph-/Blutgefäßinvasion
pT4 Tumor infiltrierte das Skrotum mit/ohne Lymph-/Blutgefäßinvasion

Klassifikation von Lymphknotenmetastasen (N und pN)

- pNX Regionäre Lymphknoten können nicht untersucht werden
pN0 Kein Hinweis für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1 Lymphknotenmetastasen <2cm im Durchmesser, Anzahl <5
pN2 Lymphknotenmetastasen >2cm und <5 cm im Durchmesser, oder Anzahl >5 mit einem maximalen Durchmesser <5 cm
pN3 Lymphknotenmetastasen >5 cm im Durchmesser

Klassifikation von Fernmetastasen (M)

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0 Kein Hinweis für Fernmetastasen
M1a Nichtregionäre Lymphknoten oder pulmonale Metastasen
M1b Andere Fernmetastasen als nichtregionäre Lymphknoten oder pulmonale Metastasen

Klassifikation von Serumentumormarkern (S)

- SX Serumentumormarker wurden nicht bestimmt bzw. liegen nicht vor
S0 Serumentumormarker liegen im Normbereich
- | | LDH | | β-HCG (U/l) | | AFP(ng/ml) |
|----|-------------|------|--------------|------|---------------|
| S1 | < 1,5x N * | und | < 5.000 | und | < 1.000 |
| S2 | 1,5–10x N * | oder | 5.000–50.000 | oder | 1.000– 10.000 |
| S3 | > 10 x N * | oder | >50.000 | oder | > 10.000 |

*N=Normbereich

Fortsetzung Tabelle 1

Stadieneinteilung

Stadium 0

pTis	N0	M0	S0, SX
------	----	----	--------

Stadium I

IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
IS	jedes pT/TX	N0	M0	S1-3

Stadium II

IIA	jedes pT/TX	N1	M0	S0
	jedes pT/TX	N1	M0	S1
IIB	jedes pT/TX	N2	M0	S0
	jedes pT/TX	N2	M0	S1
IIC	jedes pT/TX	N3	M0	S0
	jedes pT/TX	N3	M0	S1

Stadium III

IIIA	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S0
	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S1
IIIB	jedes pT/TX	N1-3	M0	S2
	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S2
IIIC	jedes pT/TX	N1-3	M0	S3
	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S3
	jedes pT/TX	jedes N	M1b	jedes S

Für metastasierte Keimzelltumore (Lugano Stadium IIC bis III) hat sich das „International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)-Klassifikationssystem“ etabliert, welches die unterschiedlich weit metastasierten Tumore bezüglich ihrer Prognose in die verschiedenen Gruppen „gut“, „intermediär“ und „schlecht“ unterteilt. [46]. Diese Einteilung berücksichtigt auch die Höhe der Tumormarker im Serum (Tabelle 2).

Tabelle 2 „IGCCCG-Klassifikationssystem“ für metastasierte Keimzelltumore

Prognose	
<p>Gut (ca. 56% der Patienten) ca. 90% Überlebenschance</p>	<p>Nichtseminome gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor <i>und</i> "niedrige" Markerkonstellation HCG < 5.000 U/l, AFP < 1.000 ng/ml, LDH < 1,5-fach normal <i>und</i> keine extrapulmonalen Organmetastasen</p> <p>Seminome jede Primärlokalisierung <i>und</i> keine extrapulmonalen Organmetastasen</p>
<p>Intermediär (ca. 28% der Patienten) ca. 80% Überlebenschance</p>	<p>Nichtseminome gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor <i>und</i> "intermediäre" Markerkonstellation HCG 5.000-50.000 U/l, AFP 1.000-10.000 ng/ml, LDH 1,5-10-fach normal <i>und</i> keine extrapulmonalen Organmetastasen</p> <p>Seminome jede Primärlokalisierung <i>und</i> extrapulmonale Organmetastasen</p>
<p>Schlecht (ca. 16% der Patienten) ca. 45% Überlebenschance</p>	<p>Nichtseminome mediastinaler Primärtumor <i>oder</i> "hohe" Markerkonstellation HCG > 50.000 U/l, AFP > 10.000 ng/ml, LDH > 10-fach normal <i>oder</i> extrapulmonale Organmetastasen</p>

Fortsetzung Tabelle 2

Abkürzungen: IGCCCG = International Germ Cell Cancer Collaborative Group, AFP = Alpha-Fetoprotein, HCG = humanes Chorion Gonadotropin, LDH = Lactat-Dehydrogenase

2.3 Primärtherapie bei malignen Keimzelltumoren

Die Therapie richtet sich nach dem vorliegenden histologischen Subtypen (Seminom/Nichtseminom), nach dem jeweiligen Tumorstadium und der Lokalisation des Primärtumors. In den Tumorstadien größerer Stadium IIB nach der "UICC Klassifikation" richtet sich die Therapie nach der jeweiligen Prognosegruppenzugehörigkeit der IGCCCG-Klassifikation [46, 14].

Daraus ergeben sich unterschiedliche Behandlungskonzepte und ein unterschiedliches Vorgehen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Bei Vorliegen eines klinischen Verdachtes auf einen Keimzelltumor wird zunächst mittels Hodensonographie und Tumormarkerbestimmung die Tumorausbreitung untersucht. Bei hochgradigem Verdacht auf einen gonadalen Keimzelltumor folgt bei Tumoren, welche noch nicht weit fortgeschritten sind, in der Regel eine Hodenfreilegung. Bei einer Bestätigung des Verdachts durch eine histologische Schnellschnittdiagnostik erfolgt anschließend direkt eine inguinale Orchiektomie. Der Nachweis einer Invasion von Blut- oder Lymphgefäßen in der weiteren pathologischen Aufarbeitung des Hodenresektats gonadaler Tumore ist ein wichtiger negativer Prognosefaktor für das Vorliegen einer möglicherweise klinisch okkulten Metastasierung [2]. Anschließend folgt dann eine weitere Ausbreitungsdiagnostik meist mittels Computertomografie.

Liegt bereits eine fortgeschrittene Metastasierung vor, so muss sofort eine Chemotherapie begonnen werden. Dies sollte notfalls auch ohne vorherige histologische Sicherung unter alleiniger klinischer Verdachtsdiagnose bei typischer Markerkonstellation erfolgen. Eine Orchiektomie kann dann zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

2.3.1 Frühe Stadien (Stadium I - IIB)

In den frühen Stadien werden Seminome und Nichtseminome unterschiedlich behandelt. Seminomatöse Tumore werden entlang der Metastasierungswege bestrahlt oder mittels 2 Zyklen Carboplatin-haltiger Mono-Therapie adjuvant behandelt. Patienten mit nichtseminomatösen Tumoren in diesen Stadien erhalten heute zumeist eine

Chemotherapie mit 2-3 Zyklen Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) und bei abdominellen Tumorresiduen eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) [20, 33, 36].

Tabelle 3 Standard-Erstlinien-Chemotherapien bei metastasierten Keimzelltumoren

Therapie-Schema	Substanzen	Dosierungen (Tage)	Wiederholung	Zyklen	Referenz
PEB	Cisplatin	20 mg/m ² (1 - 5)	21 Tage	4	[81]
	Etoposid	100 mg/m ² (1 - 5)			
	Bleomycin	30 mg (2, 9, 16)			
PEI	Cisplatin	20 mg/m ² (1 - 5)	21 Tage	4	[59]
	Etoposid	100 mg/m ² (1 - 5)			
	Ifosfamid	1,2 g/m ² (1 - 5)			

2.3.2 Fortgeschrittene Stadien (Stadium IIC-III)

In metastasierten Stadien werden die Tumore zusätzlich mittels IGCCCG-Klassifikation (Tabelle 2) in Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose eingeteilt, wobei Seminome allein aufgrund ihrer besseren Ansprechraten nur in die Gruppen gute und intermediäre Prognose eingeteilt werden.

Bei Seminomen mit guter Prognose nach IGCCCG-Kriterien werden standardmäßig 3 Zyklen nach dem PEB Schema oder alternativ 4 Zyklen nach dem PE Schema mit den Substanzen Cisplatin und Etoposid durchgeführt. Patienten in der intermediären Prognosegruppe erhalten 4 Zyklen PEB. Metastasierte nichtseminomatöse Keimzelltumore (NSGCT), die mittels IGCCCG-Klassifikation als prognostisch „intermediär“ oder „schlecht“ bezeichnet werden, erhalten nach dem heutigen Therapiestandard vier Zyklen Chemotherapie nach dem PEB oder dem PEI Schema oder bei multiplen Organmetastasen bzw. ungenügendem Tumormarkerabfall unter 1-2 Zyklen PEB eine primäre HDCT (Tabelle 3) [14, 36, 55, 57, 59].

2.3.3 Residualtumorresektion

Liegen im Anschluss an eine Chemotherapie radiologisch noch Tumorreste vor (partielle Remission), wird heute standardmäßig eine chirurgische Residualtumorresektion angestrebt.

Bei Nichtseminomen ist die Durchführung einer Resektion auch bei sehr kleinen Residuen indiziert, da sie eine prognostische (Resektion von Tumorrestgewebe) und eine diagnostische (histologische Aufarbeitung des resezierten Tumorgewebes) Bedeutung hat. Die histologische Aufarbeitung der entfernten Tumorreste kann einen Nachweis von nekrotischem Gewebe erbringen, was keinen therapeutischen Nutzen hat. Therapeutisch relevant ist hingegen eine histopathologische Aufarbeitung, bei der reife Teratomzellen oder vitales Tumorzellgewebe nachgewiesen werden. In diesen Fällen kann eine komplette Remission und damit eine Heilung durch eine R0-Resektion erreicht werden. Tumorresiduen durch ein reines Seminom werden nicht operiert, sondern engmaschig beobachtet [22, 27, 65].

2.3.4 Prognose

Dank der Einführung cisplatinhaltiger Polychemotherapien Ende der 70-er Jahre und standardisierter interdisziplinärer Therapiekonzepte (Residualtumorresektionen nach erfolgter Chemotherapie mit histologischer Aufarbeitung) sind Keimzelltumore auch im weit fortgeschrittenen Stadium die am besten behandelbaren und heilbaren soliden Krebserkrankungen. Die Gesamtheilungsrate liegt bei 90-95% [76].

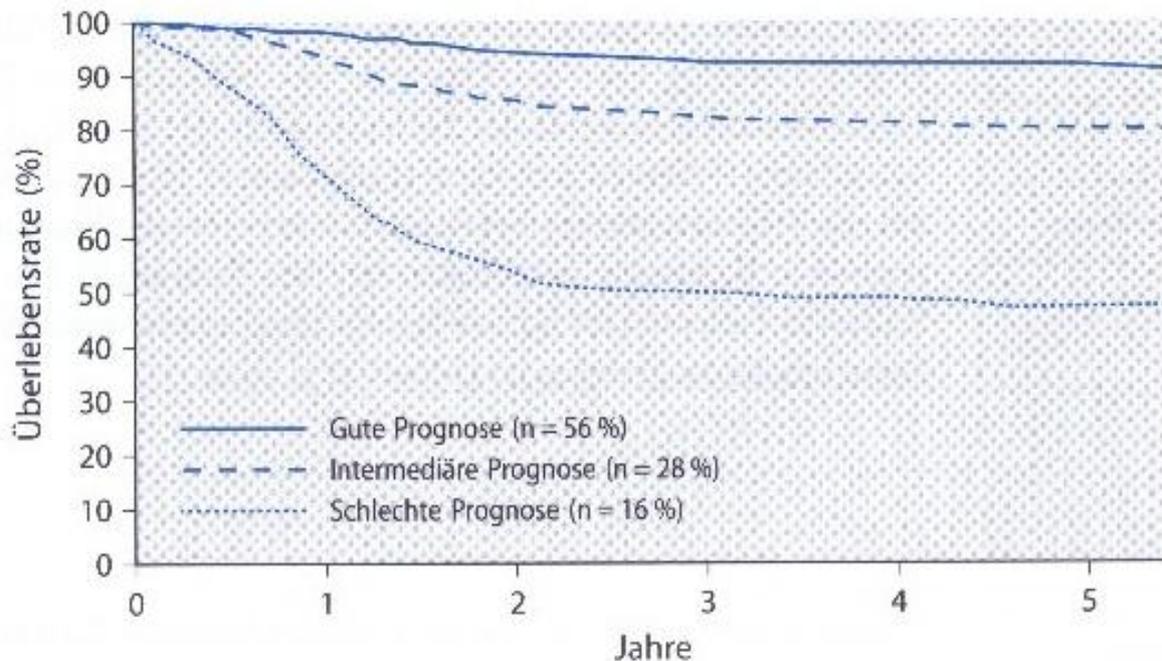
In den frühen Stadien des Seminoms oder Nichtseminoms (entweder alleiniger Primärtumor oder Lymphknotenmetastasen unter 5 cm) beträgt die Drei-Jahres-Überlebensrate nach Chemotherapie über 98%.

Die meisten der betroffenen Männer werden demnach durch eine korrekt durchgeführte Therapie geheilt [15, 21]. Jährlich sterben in Deutschland nur ca. 200 Männer an Hodentumoren, was einer Mortalität von etwa 6-8% entspricht. Wegen des geringen Alters der Patienten und der berechtigten hohen Therapieerwartungen bleibt die weitere Verbesserung der Therapie von Hodentumoren trotz der primär hohen Heilungsraten eine wichtige onkologische Aufgabe [23, 31].

In der nachfolgenden Graphik sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten von fortgeschrittenen Tumoren aufgeführt, die nach der IGCCCG-Klassifikation in prognostische Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose unterteilt werden. Die Drei-Jahres-Überlebensrate der Gruppe mit guter Prognose beträgt über 90%, der Gruppe mit intermediärer Prognose ca. 80% und der Gruppe mit schlechter Prognose nur ca. 45%.

Graphik 1

Überlebenswahrscheinlichkeiten metastasierter Keimzelltumoren nach IGCCCG Klassifikation [46]



Patienten mit seminomatöser Differenzierung gehören in jedem Fall entweder der Kategorie „gute“ oder der Kategorie „intermediäre“ Prognose an, da sie auch in sehr weit fortgeschrittenen Stadien eine ausgesprochen hohe Überlebenschance von 80-90% haben.

Die Patienten mit nichtseminomatösen, weit fortgeschrittenen Keimzelltumoren, die der schlechten Prognosegruppe zugeordnet werden, werden nur zur Hälfte von einer standardisierten Erstlinien-Therapie geheilt. Die konventionell dosierte Erstlinien-Therapie ist demnach bei vielen dieser Patienten unzureichend. Hierdurch hat sich der Ansatz ergeben, durch eine primäre HDCT die Tumoransprechrage zu verbessern [9, 57,58]. In einer matched-pair-Analyse wurden 146 Patienten, die eine primäre HDCT erhalten hatten, mit der gleichen Anzahl an Patienten verglichen, die eine Standardchemotherapie aus vier Cisplatin-haltigen Zyklen erhielten. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21-22 Monaten fand sich sowohl für das ereignisfreie Überleben (EFS) als auch für das Gesamtüberleben (OS) ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten der Hochdosis-Chemotherapie [13]. Motzer et al. führten 2007 eine randomisierte Phase III Studie durch (n=219), in der Patienten mit erstmals diagnostizierten metastasierten Keimzelltumoren,

die der prognostisch ungünstigen Gruppe nach IGCCCG-Klassifikation angehörten, entweder 4 konventionelle Zyklen BEP oder 2 Zyklen Standard-BEP mit nachfolgender HDCT erhielten [55]. Die Einjahres-Überlebensrate für beide Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant, es zeigte sich jedoch ein Überlebensvorteil für die HDCT bei Patienten, deren Tumormarker nach den ersten 2 Zyklen nicht adäquat abfielen. Außerhalb klinischer Studien werden Patienten mit ungünstigen Prognosekriterien meist mit einer konventionellen Erstlinien-Therapie behandelt. Bei vielen Patienten dieser Gruppe schreitet dann die Erkrankung während oder im Anschluss an die konventionelle Erstlinien-Therapie weiter fort. Hier kommt dann eine Zweitlinientherapie, die in Anlehnung an den englischen Sprachgebrauch als Salvage-Chemotherapie bezeichnet wird, zum Einsatz, die wiederum eine Heilung eines Teils dieser Patienten erzielen kann.

2.4 Therapie bei refraktären und rezidierten Keimzelltumoren: die Salvage-Chemotherapie

Insbesondere solche Patienten mit mehreren ungünstigen Prognosefaktoren nach der IGCCCG-Klassifikation erleiden in ca. 50% entweder nach gutem Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission auf die Cisplatin-haltige Primärtherapie ein Rezidiv ihrer Erkrankung oder aber bei unzureichendem Ansprechen auf die Primärtherapie einen Progress ihrer Erkrankung.

Insgesamt entspricht das 5-10% aller Keimzelltumor-Patienten und etwa 40-50% aller Patienten, die bei Stellung der Erstdiagnose bereits eine weit fortgeschrittene Tumorerkrankung aufweisen [7, 60, 74].

In diesen Fällen wird mit nach wie vor kurativer Zielsetzung eine Zweitlinientherapie durchgeführt, welche heute entweder aus einer erneuten CDCT oder einer HDCT mit Unterstützung durch eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) besteht.

Ein standardisiertes Vorgehen hat sich bei der Wahl der Salvage-Therapie noch nicht durchgesetzt und über die optimale Vorgehensweise in dieser kritischen Erkrankungssituation herrscht bisher kein Konsens. Momentan wird nach verbesserten, einheitlichen Strategien zum Vorgehen in diesen Situationen gesucht.

Bekannt ist, dass durch beide Therapieoptionen ca. 30-60% der Patienten eine komplette Remission erreichen können. Auf lange Sicht bleibt aber wiederum nur die Hälfte dieser Patienten krankheitsfrei, was einer Langzeitüberlebensrate dieser Patienten von nur ca. 10-30% entspricht. Eine Sonderstellung nimmt das so genannte Spätrezidiv (nach mehr

als 2 Jahren) ein, welches optimalerweise operativ behandelt wird und dadurch eine deutlich bessere Prognose aufweist.

2.4.1 Prognosefaktoren in der Salvage-Situation

Schaut man sich die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt vor einer Salvage-Therapie genauer an, gibt es eine Reihe von Prognosefaktoren, die mit einem schlechten Ansprechen auf eine Zweitlinien-Therapie assoziiert sind. In verschiedenen klinischen Untersuchungen wurden zum einen für Patienten, die eine konventionell dosierte Salvage-Therapie erhalten haben, und zum anderen für Patienten, die eine hochdosierte Salvage-Therapie erhalten haben, jeweils spezielle prognostische Kriterien identifiziert und definiert. Diese stimmen in den Publikationen zwar weitgehend aber nicht komplett überein. Diese Prognosefaktoren wurden – ähnlich der bekannten Prognosefaktoren der IGCCCG-Klassifikation bei der Erstdiagnose – anhand univariater und multivariater Analysen innerhalb verschiedener klinischer Studien ermittelt, in denen Patienten nach Erhalt einer standardisierten Erstlinien-Therapie und teilweise weiteren Therapien eine Salvage-Therapie erhalten haben.

2.4.2 Die konventionell-dosierte Salvage-Chemotherapie (CDCT)

Eine konventionelle Salvage-Chemotherapie besteht derzeit standardmäßig aus vier Zyklen nach dem PEI Schema (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid), vier Zyklen nach dem VIP Schema (ähnlich dem PEI Schema mit etwas geringerer Dosierung von Etoposid) oder aus 4 Zyklen nach dem VeIP Schema (bestehend aus den Substanzen Cisplatin, Vinblastin, Ifosfamid) (Tabelle 4). Ergebnisse verschiedener Studiengruppen, die die Effizienz von konventionellen Salvage-Versuchen untersucht haben, schwanken zwischen 10 und 40 Prozent für das ereignisfreie Überleben (EFS), wobei teilweise sehr heterogene Patientenkollektive untersucht wurden. In einigen Studien wurden beispielsweise Patienten behandelt, die bereits einen oder mehrere Versuche einer Salvage-Therapie hinter sich hatten, teils wurden nur Patienten mit guten Prognosekriterien in die Studien eingeschlossen (Tabelle 5).

Tabelle 4**Konventionelle Salvage-Regimes für metastasierte Keimzelltumore**

Therapie-Schema	Substanzen	Dosierungen	Wiederholung	Zyklen	Referenz
PEI	Cisplatin	20 mg/m ² (1 - 5)	21 Tage	4	[42]
	Etoposid	100 mg/m ² (1 - 5)			
	Ifosfamid	1.200 mg/m ² (1 - 5)			
VIP	Cisplatin	20 mg/m ² (1 - 5)	21 Tage	4	[42]
	Etoposid	75 mg/m ² (1 - 5)			
	Ifosfamid	1.200 mg/m ² (1 - 5)			
VeIP	Cisplatin	20 mg/m ² (1 - 5)	21 Tage	4	[42]
	Vinblastin	0,11 mg/m ² (1, 2)			
	Ifosfamid	1.200 mg/m ² (1 - 5)			

Abkürzungen: PEI= Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid, VIP= Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid, VeIP= Chemotherapie mit Cisplatin/Vinblastin /Ifosfamid

2.4.3 Prognosefaktoren bei der CDCT

Nach aktuellen Kenntnissen, die sich aus verschiedenen retrospektiven Analysen ergeben, gelten Patienten, die trotz der primären Chemotherapie progredient sind, Patienten, die im Anschluss an die Induktions-Chemotherapie keine komplette oder zumindest markernegative partielle Remission (CR, PRm-) erreichen, Patienten, die ein nur kurzes rezidivfreies Intervall aufweisen, Patienten mit primär mediastinalen Tumoren, Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren (hohe Tumormarker HCG und/oder AFP zum Zeitpunkt des Rezidivs) sowie Patienten mit Hirnmetastasen zum Zeitpunkt des Rezidivs als prognostisch schlechte Kandidaten für eine kurative konventionell dosierte Salvage-Therapie (Tabelle 5) [25, 26, 28, 29, 34, 38, 39, 41, 45, 47, 51, 52, 63, 64].

Tabelle 5**Ungünstige Prognosefaktoren für eine konventionelle Salvage-Therapie**

Publikation	Pat. (n)	ungünstige Prognosefaktoren	Zuvor stattgehabte Salvage CT	EFS %	Besondere Einschluss- kriterien
Levi 1990 [39]	51	Tumorvolumen	bis 1	29%	
Pizzocaro 1992 [63]	36	EGGCT < CR nach Primärtherapie	0	42%	
Harstrick 1991 [29]	30	< CR nach Primärtherapie	0	7%	
Motzer 1991 [51]	94	< CR nach Vortherapien EGGCT erhöhte Tumormarker > 1 Organmetastasen Indiana Klassifikation Advanced	bis 4	20%	
Josefsen 1993 [34]	55	Progressionsfreies Intervall < 6 Monate < CR nach Primärtherapie	0	25%	
Ledermann 1994 [38]	38	keine signifikanten gefunden	0	39%	alle Pat. hatten vorher eine CR
Gerl 1995 [28]	67	Alter > 35 < CR nach Primärtherapie Progressionsfreies Intervall < 3 Jahre	0	22%	

Fortsetzung Tabelle 5					
Publikation	Pat. (n)	ungünstige Prognosefaktoren	Zuvor stattgehabte Salvage CT	EFS %	Besondere Einschluss- kriterien
Farhat 1996 [25]	54	< CR nach Primärtherapie erhöhte Tumormarker Lungenmetastasen	0	19%	
McCaffrey 1997 [45]	56	EGGCT < CR nach Primärtherapie	0	23%	
Loehrer 1998 [41]	135	EGGCT fortgeschrittene Stadien	0	24%	
Fossa 1999 [26]	164	Progressionsfreies Intervall < 2 Jahre < CR nach Primärtherapie erhöhte Tumormarker	0	30%	
Motzer 2000 [52]	30	EGGCT	0	9%	Pat. hatten alle vorher CR oder PRm-

Abkürzungen: CR= komplette Remission, CT= Chemotherapie, EGGCT= extragonadale Keimzelltumoren, PRm= markernegative partielle Remission, Pat.= Patienten, EFS= event free survival/ereignisfreies Überleben

Histologisch rein seminomatöse Keimzelltumore, welche ja bereits primär als prognostisch günstiger einzustufen sind, profitieren im Gegensatz zu den nichtseminomatösen Tumoren erfahrungsgemäß meist auch in der Salvage-Situation – unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors – ausreichend von konventionellen Chemotherapien [7, 41, 47].

Der Anteil der Patienten mit nichtseminomatösen GCT mit den erwähnten ungünstigen Prognosefaktoren variiert in den einzelnen publizierten Studien, die eine CDCT als

Salvage-Therapie eingesetzt haben. Dies ist auch einer der Gründe dafür, warum in verschiedenen Zentren unterschiedliche Therapieergebnisse erzielt wurden.

Patienten, bei denen der erste Salvage-Versuch mit einer CDCT nicht erfolgreich war, weisen wie mehrfach berichtet deutlich geringere bis keine Heilungschancen mit einer weiteren konventionell-dosierten Salvage-Therapie auf [7, 32, 60, 74].

2.4.4 Die Hochdosis-Chemotherapie (HDCT)

Eine HDCT bedeutet, dass entweder einzelne oder mehrere zytostatische Substanzen in einer höheren als üblich, meist myeloablativen Dosierung eingesetzt werden, um eine höhere Ansprechrage zu erzeugen. Es wurde angenommen, dass durch die teils enorme Dosisescalation bestimmter Zytostatika insbesondere bei bereits vorbehandelten Patienten Resistenzen der Tumore überwunden werden können [3, 9, 11, 12, 32, 54, 56, 60, 61, 66, 80].

Tabelle 6

Einige bisher verwendete hochdosierte Salvage-Chemotherapie Schemata

Autoren	Verwendete Substanzen	Dosierungen Tage	Schema	Zyklen
Motzer 1996 [48]	Carboplatin	1.500-2.000 mg/m ² , 1 - 3	CEC	1 Zyklus
	Etoposid	1.200-1.500 mg/m ² , 1 - 3		
	Cyclophosphamid	30-150 mg/m ² , 1 - 3		
Broun 1991 [17] Siegert 1994 [78] Beyer 1996 [10]	Carboplatin	1.350-2.000 mg/m ² , 1 - 3	CEI	1 Zyklus
	Etoposid	1.200-2.400 mg/m ² , 1 - 3		
	Ifosfamid	5.000-12.000 mg/m ² , 1 - 3		
Motzer 2000 [52] Bhatia 2000 [4] Broun 1994 [16]	Etoposid	1200-2250 mg/m ² , 1 - 3	CE	1-3 Zyklen
	Carboplatin	1500-2100 mg/m ² , 1 - 3		
Rodenhuis 1999 [70]	Carboplatin	AUC 20, 1 - 3	CTC	1-2 Zyklen
	Thiothepa	480 mg/m ² , 1 - 3		
	Cyclophosphamid	6.000 mg/m ² , 1 - 3		

Fortsetzung Tabelle 6					
Autoren	Verwendete Substanzen	Dosierungen Tage	Schema	Zyklen	
Rick 2001 [67]	Carboplatin	500 mg/m ² , 1 - 3	CET	1 Zyklus	
	Etoposid	600 mg/m ² , 1 - 4			
	Thiotepa	150-250 mg/m ² , 1 - 3			
Pico 2005 [62]	Carboplatin	0-550 mg/m ² , 1	CEC	1 Zyklus	
	Etoposid	450 mg/m ² , 1 - 4			
	Cyclophosphamid	1.600 mg/m ² , 1 - 4			
Lorch 2007 [43]	Carboplatin	500 mg/m ² , 1 - 3	CE	3 Zyklen	
	Etoposid	500 mg/m ² , 1 - 3			
	Carboplatin	550 mg/m ² , 1 - 4	CEC	1 Zyklus	
	Etoposid	450 mg/m ² , 1 - 4			
	Cyclophosphamid	1.600 mg/m ² , 1 - 4			

Auf dem Gebiet der Hodentumore wurde erstmalig 1989 von Nichols et al. [57] über den erfolgreichen Einsatz von hochdosiertem Carboplatin und Etoposid in zwei konsekutiven Zyklen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionell dosierte cisplatinhaltige Chemotherapie berichtet. Diese Patienten galten bis zu diesem Punkt als unheilbar. In weiteren Studien versuchte man, die erzielten Ergebnisse zu verbessern. Zum Beispiel wurde statt zwei aufeinander folgenden hochdosierten Zyklen nur ein Zyklus verabreicht, es wurden weitere Dosis- Eskalationen vorgenommen und weitere Zytostatika (z.B. Ifosfamid, Cyclophosphamid) mit den bereits verwendeten Therapeutika kombiniert, ohne dass unter optimalen supportiven Maßnahmen übermäßige Toxizitäten im Sinne einer höheren therapie-bedingten Letalität auftraten.

Im Laufe der Zeit konnten mehr Erfahrungen im Einsatz von HDCT gesammelt werden und es wurden bestimmte ungünstige Prognosefaktoren für das Therapie-Ansprechen nach HDCT bei Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren definiert (Tabelle 7). Zuletzt gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass eine sequentielle Verabreichung hochdosierter Chemotherapien sinnvoller und weniger toxisch ist [7, 10, 11, 19, 37, 43, 48, 49, 60, 77].

Tabelle 7

Ungünstige Prognosefaktoren für eine HDCT

Publikation	Pat. (n)	ungünstige Prognosefaktoren	Stattgehabte Salvage- Versuche	EFS %	Besondere Einschluss- kriterien	Zyklen
Nichols et al. 1992 [61]	40	PMNSGCT	0 bis > 3	13%		1 bis 2
Broun et al. 1992 [18]	40	PMNSGCT	1 bis > 3	15%		1 bis >2
		cisplatin-refraktäre GCT				
		> 1 vorangehender Salvage-Versuch				
Broun et al. 1994 [16]	18	cisplatin-refraktäre GCT	0	39%		2
Motzer et al. 1996 [48]	58	HCG Höhe vor HDCT	1 bis 3	21%	nur Pat. mit refraktären GCT	1
		PEGGCT				
		retrop. Metastasen				
		< CR vor HDCT				
Beyer et al. 1996 [11]	310	PD vor HDCT	bis > 2	29%		1
		PMNSGCT				
		hohes HCG vor HDCT				
		cisplatin-refraktäre GCT				
Broun et al. 1997 [19]	25		0	52%	nur Pat. mit prim. gonadal. GCT	2

Fortsetzung Tabelle 7

Publikation	Pat. (n)	ungünstige Prognosefaktoren	Stattdahabte Salvage- Versuche	EFS %	Besondere Einschluss- kriterien	Zyklen
Rick et al. 1998 [66]	46	Wie Beyer et al. > 1 vorangehender Salvage-Versuch	0 bis > 1	34%		1
	150			39%		
Mandanas et al. 1998 [44]	21	cisplatin-refraktäre GCT	> 2	52%	größtenteils nur Pat. mit prim. gonadalen GCT	1
Rodenhuis et al. 1999 [70]	35	wie Beyer et al.	1 bis 3	65%		2
Motzer et al. 2000 [49]	37	cisplatin-refraktäre GCT	1 bis 2	41%	Progress nach Erstlinien- CT, cisplatin- refraktäre GCT	3
Ayash et al. 2001 [1]	29	cisplatin-refraktäre GCT	1 bis 2	28%		2
		PMNSGCT				
		Progredienz vor HDCT				
		hohes HCG vor HDCT				
		> 1 vorangehender Salvage-Versuch				

Fortsetzung Tabelle 7

Publikation	Pat. (n)	ungünstige Prognosefaktoren	Stattgehabte Salvage-Versuche	EFS %	Besondere Einschlusskriterien	Zyklen
Rosti et al. 2002 [72]	84	IGCCCG poor	1	33%		1 bis 2
Vaena et al. 2003 [79]	80	PMNSGCT hohes AFP vor HDCT	1 bis 3	32%	nur progn. ungünstige Pat. (Beyer Score)	1 bis 2
Einhorn et al. 2007 [24]	184	HDCT als 3rd line Therapie statt als 2nd line-Therapie IGCCCG poor cisplatin-refraktäre GCT Schlechtes Ansprechen auf Erstlinien-Therapie	0 bis >3	63%		2

Abkürzungen: AFP= Alpha-Fetoprotein, CD= konventionell dosiert, CR= komplette Remission, GCT= Germ Cell Tumor/Keimzelltumor, HDCT= Hochdosis-Chemotherapie, IGCCCG= International Germ Cell Cancer Collaborative Group, PMNSGCT= primär mediastinaler nichtseminomatöser Keimzelltumor, PEGGCT= primär extragonadaler Keimzelltumor

Als Folge von heterogenen Patientengruppen, unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien, uneinheitlichen Dokumentationen der Therapieerfolge, Vergleiche der Therapieergebnisse unterschiedlicher Zentren und einem Einsatz verschiedener Medikamente und Dosierungen in unterschiedlichen Therapieabfolgen kommen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. So war es lange in nur beschränktem Umfang möglich, eine Einschätzung des tatsächlichen Stellenwertes einer HDCT vorzunehmen.

2.4.4.1 Prognose und Prognosefaktoren für HDCT

Bereits nach den ersten Behandlungsversuchen mit HDCT wurden bestimmte Patientencharakteristika definiert, die mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf auf eine solche Therapie assoziiert waren.

Einen vergleichsweise verlässlichen Prognose-Score liefert Beyer et al. 1996 (Tabelle 8), der 1996 an 283 Patienten retrospektiv mittels univariater und multivariater Analysen Prognosefaktoren untersuchte, die mit einem ungünstigen Ansprechen auf eine Hochdosis-Chemotherapie assoziiert waren [11]. Prognostisch ungünstige Faktoren für ein Ansprechen auf eine hochdosierte Chemotherapie in der Salvage-Situation sind in der multivariaten Analyse laut Beyer et al. Tumore, die primär cisplatin-refraktär sind, unmittelbar vor der Hochdosis-Chemotherapie einen progredienten Krankheitsverlauf aufweisen, mediastinale oder extragonadale Primärmanifestationen aufweisen und hohe Werte des Tumormarkers HCG (>1000 U/l) vor Beginn der Zweitlinientherapie zeigen [11].

Tabelle 8

Prognosefaktoren für das Überleben nach HDCT (Beyer et al. 1996) [11]

<u>Prognosefaktoren und zugeordnete Scorewerte:</u>		
Progrediente Erkrankung direkt vor HDCT	Score 1	
Mediastinaler Primärtumor	Score 1	
cisplatin-refraktäre Erkrankung	Score 1	
Absolut cisplatin-refraktäre Erkrankung	Score 2	
HCG vor HDCT > 1.000 U/l	Score 2	

<u>Patientenkategorien und Gesamtüberleben nach HDCT</u>		
Scorewert 0:	"günstige Prognose"	51% EFS nach 2 Jahren
Scorewert 1 oder 2:	"intermediäre Prognose"	27% EFS nach 2 Jahren
Scorewert >2:	"schlechte Prognose"	5% EFS nach 2 Jahren

Abkürzungen: HDCT= Hochdosis-Chemotherapie, HCG= humanes Chorion Gonadotropin, EFS= ereignisfreies Überleben

Je nach Höhe eines sich aus diesen Einflussgrößen ergebenden Scores verschlechterten sich sowohl Remissionsraten als auch die Langzeitüberlebensraten der Patienten nach Erhalten einer HDCT. Patienten sollten laut Beyer et al. ab einem Prognose-Score von > 2 keiner HDCT unterzogen werden, da in dieser Kategorie nur 5% aller Patienten von einer solchen Therapie profitierten und man diesen Patienten deshalb in Zukunft die aufwendige und toxische Therapie ersparen sollte [11].

Mehrfache Studienergebnisse unterstreichen, dass besonders die Untergruppe der Patienten mit primär mediastinalen NSGCT auf eine HDCT schlecht anspricht und im Rezidiv kaum mehr Chancen auf Heilung hat [11, 17, 75].

2.4.4.1.1 Zeitpunkt der HDCT

Während der Nutzen einer HDCT im zweiten oder nachfolgenden Salvage-Therapieversuch nach heutigem Wissensstand kaum mehr angezweifelt wird, bleibt der Nutzen eines frühen Einsatzes einer HDCT bereits im ersten Salvage-Therapieversuch teilweise noch unklar [11, 16, 32, 40, 79].

Man weiß, dass eine HDCT auch als frühe Intensivierung wirksam ist und bei der Verabreichung an weniger stark vorbehandelte Patienten eine geringere Toxizität aufweist [8, 16, 78]. Trotzdem fehlen ausreichende, aussagekräftige Daten zum speziellen Nutzen eines frühen Einsatzes der HDCT im ersten Salvage-Therapieversuch, da man nicht genau weiß, welche Patienten eher von einer HDCT im ersten Rezidiv profitieren und bei welchen Patienten eine CDCT ausreicht [10, 11, 16, 32, 40, 60, 79].

2.4.4.1.2 Untersuchungen zum Stellenwert einer HDCT im Vergleich zur CDCT im ersten Salvage-Versuch

Um den Stellenwert einer HDCT im Vergleich zu einer CDCT zu klären, wurde anhand der bekannten Prognosefaktoren von Beyer et al. eine matched-pair-Analyse durchgeführt [8]. Es fand sich ein Anstieg des Gesamtüberlebens um 9% bis 11% auf 41% bis 43%, und ein Anstieg des ereignisfreien Überlebens von 6% bis 12% auf 30% bis 36% durch den frühzeitigen Einsatz einer HDCT im ersten Salvage-Versuch.

Pico et al. veröffentlichte die Ergebnisse der einzigen prospektiven randomisierten Studie, die nur Patienten im ersten Rezidiv einschloss und diese entweder in einen konventionellen Behandlungsarm bestehend aus vier Zyklen PEI oder in einen Hochdosisarm bestehend aus drei Zyklen PEI und einem hochdosierten Zyklus nach dem CEC Schema randomisierte [62].

Nach einem Follow up von 3 Jahren wurde kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien in Bezug auf OS und EFS gefunden [62]. Zwar wurde hier eine große Patientengruppe (n= 280) ausgewertet, jedoch wiesen alle Patienten lediglich ein Rezidiv der Erkrankung nach vorheriger CR auf und es waren keine Patienten darunter, die nach der Erstlinientherapie eine PR oder weniger erreicht hatten (und damit keine als prognostisch ungünstiger zu bewertenden cisplatin-refraktären Tumore).

2.4.4.1.3 Untersuchungen zur Therapieabfolge, zu Dosierungen und Art der Zytostatika bei der HDCT

Gestützt durch Daten von Broun et al.1997, der retrospektiv Daten von Patienten der Indiana University ausgewertet hat, die verschiedene HDCT Vorgehensweisen durchlaufen haben, wird heute eine sequentielle Abfolge von submaximal dosierten HDCT diskutiert [19]. Bezüglich der Dosierungen der einzelnen zytostatischen Substanzen fand sich in einer Patientengruppe, die nach dem Beyer-Score kein ungünstiges Profil aufwies, ein – statistisch allerdings nicht signifikanter – Trend mit besserem ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben für Carboplatin >1.500 mg/m² und Etoposid >1.200 mg/m² – also der Medikamente, die die Grundlage der meisten bisher untersuchten Hochdosiskombinationen darstellen.

Lorch et al. untersuchten 2007, ob sich eine einmalige HDCT im Vergleich zu einer sequentiellen HDCT (1×CEC versus 3×CE) unterschiedlich auf die Überlebenschancen auswirkt und fanden keinen Unterschied [43]. Allerdings wurde die sequentielle HDCT besser toleriert und es traten in diesem Arm weniger behandlungs-assoziierte Todesfälle auf [43].

Man geht daher heute davon aus, dass mehrere in kurzen Intervallen aufeinander folgende Kurse einer weniger intensiven HDCT zwar ähnlich wirksam sind, aber weniger Nebenwirkungen als eine einmalige intensivere HDCT zeigen.

Zudem stehen heute weitere zytostatische Substanzen wie beispielsweise Taxane, Oxaliplatin oder Gemcitabine zur Verfügung, die in verschiedenen Schemata und Dosierungen in der Behandlung von Keimzelltumor-Rezidiven zum Einsatz kommen können. Ein verbessertes Langzeitüberleben ließe sich gegebenenfalls durch neue Substanzen durch die fehlende Kreuzresistenz speziell bei cisplatin-refraktären Patienten erreichen [49,53].

Wenngleich die Wirksamkeit der HDCT als mögliches Salvage-Konzept bewiesen ist, bestehen zusammenfassend für die meisten Patienten noch folgende Zweifel und Fragen bezüglich ihres optimalen Einsatzes:

- 1.) Welche Patienten profitieren von einer Hochdosis-Chemotherapie im ersten Rezidiv?
- 2.) Welche Patienten profitieren von einer sequentiellen HDCT und welche von einer einmaligen Gabe?
- 3.) Welchen Stellenwert haben neuere zytostatische Substanzen und wie sollen sie kombiniert werden?

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht der erste der oben genannten Punkte.

3. Patienten und Methoden

3.1 Datenquelle

Der vorliegenden Analyse liegt eine Datenbank zugrunde, die Daten aus Krankenakten und dokumentierten Therapieverläufen von insgesamt 256 männlichen Keimzelltumor-Patienten enthält, die zwischen 1988 und 1999 in 7 Zentren in zwei aufeinander folgenden klinischen Studien mit einer einmaligen HDCT behandelt wurden [67, 78]. Im Rahmen der Studienprotokolle gingen der hochdosierten Therapie zwei bis drei CDCT voran, um die Cisplatin-Sensibilität der Tumore zu evaluieren und um wenn möglich eine Remission vor HDCT zu erreichen.

Alle Patienten, die im Rahmen der beiden Studienprotokolle behandelt wurden, hatten ein Rezidiv oder einen Progress ihres metastasierten Keimzelltumors, der mit einer konventionellen Erstlinien-Therapie und teilweise bereits mit einer oder mehreren weiteren, sogenannten Salvage-Therapien, behandelt worden war. Von den insgesamt 256 Patienten wurden in dieser Arbeit nur 176 Patienten für weitere Analysen herangezogen, da nur diese Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts im Anschluss an die Erstlinien-Therapie ihr *erstes* Rezidiv bzw. einen Progress ihrer Erkrankung erlitten hatten. Die 176/256 (69%) Patienten hatten in Folge dessen vor der Behandlung im Rahmen der Studienprotokolle noch keine Salvage-Therapie erhalten. Die ausgeschlossenen 80/256 Patienten (31%) erhielten die HDCT entweder als Primär-Therapie oder nach einem zweiten oder folgenden Rezidiv bzw. Progress.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der zugrunde liegenden Studien [67,78]

Alle im Rahmen der oben erwähnten Studienprotokolle behandelten Patienten mussten folgende **Einschlusskriterien** erfüllen:

- 1) histologisch gesicherter Keimzelltumor oder eindeutiger Nachweis einer für einen Keimzelltumor typischen Serummarkerkonstellation (AFP, HCG)
- 2) Progress und/oder Rezidiv eines Keimzelltumors nach mindestens drei cisplatinhaltigen Chemotherapiezyklen, d.h. auch Patienten nach vorangegangenen erfolglosen Salvage-Therapieversuchen
- 3) Radiologisch und/oder serologisch messbare Tumormanifestationen
- 4) Schriftliche Einverständniserklärung nach erfolgter ausführlicher Aufklärung

Die **Ausschlusskriterien** lauteten folgendermaßen:

- 1) Karnovsky-Performance-Status <60%

- 2) unzureichende Organfunktion, definiert durch
 - einen Serumkreatininwert >1,3-fache der Norm
 - eine Kreatininclearance von <70 ml/min
 - einem Bilirubinwert >1,5-fache der Norm
 - Transaminasen (ALT, AST) >2-fache der Norm
 - eine klinisch manifeste kardiale Einschränkung
 - eine eingeschränkte Lungenfunktion mit einer Diffusion <60% der Norm
 - eine Knochenmarkinsuffizienz mit peripheren Leukozytenzahlen <3.000/ μ l und/oder peripheren Thrombozytenzahlen <100.000/ μ l
- 3) eine bereits stattgehabte HDCT mit anschließendem Rezidiv/Progress
- 4) eine HIV Erkrankung
- 5) nicht erfolgte schriftliche Einwilligungserklärung
- 6) unzureichende zu erwartende Compliance

Die Studienprotokolle wurden sowohl von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité in Berlin als auch von den Ethikkommissionen der teilnehmenden Studienzentren geprüft und genehmigt.

3.3 Untersuchungen vor und während der beiden zugrunde liegenden Studientherapien

Vor der Behandlung im Rahmen des Studienprotokolls wurden eine ausführliche Anamnese sowie eine detaillierte körperliche Untersuchung durchgeführt. Es musste eine vollständige aktuelle Bildgebung aller in Frage kommenden Tumormanifestationen durch computertomographische Aufnahmen (CT) von Schädel, Thorax, Abdomen und Becken vorliegen. An technischen Untersuchungen erfolgten außerdem eine Röntgen-thoraxaufnahme, ein Elektrokardiogramm und eine Lungenfunktionsuntersuchung. Weiterhin wurden vor Therapiebeginn neben der Bestimmung der Tumormarker AFP und HCG ausführliche laborchemische Untersuchungen (Klinische Chemie, großes Blutbild, Infektionsserologie) veranlasst, die in den im Rahmen der Einschlusskriterien vorgegebenen Bereichen für eine ausreichende Nieren-, Leber- und Knochenmarkfunktion liegen mussten (siehe Einschlusskriterien).

Zusätzliche Untersuchungen wurden nach klinischer Indikation veranlasst. Die oben erwähnten Laboruntersuchungen inklusive Tumormarkerbestimmung wurden vor jedem einzelnen Behandlungszyklus wiederholt.

Alle im Rahmen der Studie behandelten Patienten wurden ausführlich über den genauen zeitlichen und organisatorischen Ablauf und über alle möglichen und alle zu erwartenden Nebenwirkungen der geplanten HDCT aufgeklärt und haben ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

3.4 Nachbeobachtung (Follow up)

Alle Patienten erhielten regelmäßige Nachsorgen, die zunächst 6 und 12 Wochen nach Abschluss der HDCT und während des ersten nachfolgenden Jahres engmaschig im Abstand von 3 Monaten und in allen folgenden Jahren im Abstand von 6 Monaten erfolgten. Die Re-Evaluationen bestanden aus einer detaillierten körperlichen Untersuchung, einer Computertomographie aller zuvor beteiligten Körperregionen, der Bestimmung relevanter Blutwerte, die insbesondere die Messung von HCG und AFP im Serum umfasste. Weitere Untersuchungen wurden nach klinischer Indikation individuell veranlasst. Die Patienten wurden im Anschluss an die Therapie entweder bis zu ihrem Tod oder mindestens (im Abstand der oben genannten Nachsorge-Intervalle) in ihrem weiteren Verlauf so lange wie möglich bis zum Zeitpunkt der derzeit letzten Evaluation nachbeobachtet. Der letzte Stand bezüglich Überleben und Krankheitsstatus wurde zwischen November 2003 und Mai 2004 erhoben. In diesem Zeitraum fand die letzte Evaluation der überlebenden Patienten statt. In den meisten Fällen wurden die Daten für die Dokumentation durch Komplettierung von Dokumentationsbögen und in einem Teil der Fälle durch telefonische Interviews erhoben. In den übrigen Fällen wurde die klinische Nachsorge an der Charité in Berlin vorgenommen.

3.5 Therapie-Ablauf, Medikamente und supportive Maßnahmen

Im Rahmen des Studienprotokolls erhielten die Patienten zunächst 1-3 konventionell dosierte Cisplatin-haltige Therapiezyklen entweder nach dem PEI Schema (Cisplatin 20 mg/m², Etoposid 100 mg/m², Ifosfamid 1,2 g/m² Tag 1-5) oder nach dem TIP Schema (Paclitaxel 175 mg/m² Tag 1, Ifosfamid 1,2 g/m² und Cisplatin 20 mg/m² Tag 1-5) um das Tumorsprechen auf ein konventionell dosiertes Salvage-Regime zu testen (Einteilung der Tumore in die Kategorien „cisplatin-sensibel“, „cisplatin-refraktär“, „absolut cisplatin-refraktär“) und um das Tumorwachstum bis zur Verabreichung der HDCT zu kontrollieren und gegebenenfalls bereits eine Tumorreduktion zu induzieren. Im Regelfall wurden im Anschluss an den ersten konventionell dosierten Zyklus unterstützt durch die subkutane Verabreichung des rekombinanten Wachstumsfaktors G-CSF autologe

Blutprogenitorzellen gesammelt und bis zum Zeitpunkt der Re-Infusion im Anschluss an die Hochdosis-Chemotherapie kryokonserviert. In vereinzelt Fällen mussten die autologen Stammzellen wegen unzureichender peripherer Mobilisation direkt aus dem Knochenmark entnommen werden.

Je nach Ansprechen auf die konventionelle Cisplatin-haltige Vortherapie erhielten alle Patienten, die zuvor eine ausreichende Menge autologer Stammzellen gesammelt hatten und weiterhin keine der Ausschlusskriterien erfüllten, nach stattgehabter hämatologischer Rekonstitution eine HDCT. In der zweiten Studie erhielten Patienten, die unter der Vortherapie progredient waren, keine HDCT.

Die HDCT in der ersten Studie bestand bei den ersten Patienten zunächst aus einer Kombination der Substanzen Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid (CEI Schema) in der schrittweisen Dosisescalation von Carboplatin auf 1.500-2.000 mg/m², Etoposid auf 1.200-2.400 mg/m² und Ifosfamid auf bis zu 10 g/m², um die maximal tolerierte Dosis zu bestimmen, alle weiteren Patienten wurden mit den optimierten Dosierungen: Carboplatin 1.500 mg/m², Etoposid 2.400 mg/m² und Ifosfamid 10 g/m² behandelt.

Innerhalb der zweiten Studie wurde die HDCT mit den Substanzen Carboplatin 500 mg/m², Etoposid 600 mg/m² und Thiotepa 150 bis 250 mg/m² (CET Schema) durchgeführt. Die Substanzen wurden in allen erwähnten Protokollen über 3 bis 4 Tage verabreicht.

Carboplatin und Etoposid wurden als Kurzinfusionen über jeweils 1 Stunde verabreicht und Ifosfamid wurde in der Kombination mit Mesna als Uroprotektion als Langzeitinfusion über 22 Stunden appliziert. Bei den Patienten, die während der HDCT schwere Toxizitäten an Schleimhäuten, Nieren oder ZNS entwickelten, konnte eine Dosisreduktion der 3 Zytostatika vorgenommen werden, was in diesen Fällen meist bedeutete, dass auf Tag 4 der Chemotherapie verzichtet wurde [6]. Am 2. Tag nach Erhalt des letzten Tages der HDCT wurden zum beschleunigten Durchschreiten des Nadirs die autologen Stammzellen reinfundiert (ASCT).

3.5.1 Residualtumorresektion

Wenn in der abschließenden Bildgebung (die ca. 3-4 Wochen nach Ende der HDCT erfolgte) noch residuelle Tumorerkrankungen vorlagen, so wurde im Falle einer partiellen Remission bei technischer Machbarkeit eine komplette chirurgische Residualtumorresektion angestrebt.

Im Falle einer progredienten oder stabilen Erkrankung wurde ein individuelles Vorgehen gewählt.

3.6 Definitionen

3.6.1 Remissionsbeurteilung

Eine komplette Remission (CR) nach alleiniger Chemotherapie lag dann vor, wenn ein komplettes Verschwinden aller Tumormanifestationen inklusive einer Marker-normalisierung zu verzeichnen war.

Wenn zusätzlich eine Residualtumorresektion erfolgt war, deren histologische Aufarbeitung ausschließlich eine Nekrose oder reife Teratomzellen erbrachte, wurde dies als pathologische komplette Resektion (pCR) gewertet. Wurden nach kompletter chirurgischer Sanierung bei der histologischen Gewebeaufarbeitung noch vitale, undifferenzierte Tumorzellen gefunden, so wurde das Ansprechen als eine chirurgische komplette Remission (cCR) gewertet. All diese Patienten hatten spätestens nach erfolgter Residualtumorresektion keinen Anhalt für vitales Tumorwachstum mehr. Dieser Status wird angelehnt an den englischen Sprachgebrauch als „NED“ („no evidence of disease“) bezeichnet.

Patienten, die radiologisch noch Tumorresiduen aufwiesen und eine Tumorreduktion von mehr als 50% zeigten, wurden je nach positivem oder negativem Nachweis erhöhter Tumormarkerwerte im Serum als markerpositive partielle Remission (PRm+) oder als markernegative partielle Remission (PRm-) gewertet. Bei der markernegativen partiellen Remission mussten sich die Tumormarker definitionsgemäß mindestens 12 Wochen nach stattgehabter Chemotherapie im Normbereich befinden. Es wurde versucht, alle Patienten mit einer partiellen Remission (PR), bei denen es technisch möglich war, einer Residualtumorresektion zu unterziehen.

Die Erkrankung aller weiteren Patienten mit geringerem Ansprechen wurde gemäß der WHO Richtlinien entweder als stabil (bis zu einer Zunahme und Abnahme der Tumorgöße von 25%) oder als progredient (>25% Größenzunahme oder neue Herde und/oder Tumormarkeranstieg von mehr als 10%) bewertet (entsprechend den Abkürzungen SD und PD).

3.6.2 Cisplatinsensitivität

Die Cisplatinsensitivität des Tumors wurde anhand des Ansprechens auf die vor der HDCT verabreichte, konventionelle cisplatinhaltige Chemotherapie bewertet. Als cisplatinsensitiv galten Tumore, die ohne einen nachweislichen Tumorprogress innerhalb eines Monats nach Erhalt der cisplatinhaltigen Therapie eine stabile Erkrankung oder ein besseres Ergebnis erreicht hatten. Ein cisplatin-refraktärer Tumor lag dann vor, wenn

mindestens eine stabile Erkrankung oder ein besseres Ansprechen erzielt werden konnte, welches jedoch für weniger als 4 Wochen anhielt und dann in eine progrediente Erkrankung überging. Ein absolut refraktärer Tumor war durch eine Tumorprogression, die bereits während der cisplatinhaltigen Therapie auftrat, definiert. Das Tumorsprechen auf Cisplatin wurde einheitlich direkt vor Verabreichung der HDCT nach Erhalten einer konventionellen, cisplatinhaltigen Salvage-Chemotherapie dokumentiert.

3.7 Für die Erstellung eines prognostischen Scores berücksichtigte Prognosefaktoren für das Therapie-Ansprechen nach HDCT

Für die vorliegende Analyse wurden verschiedene, durch die Auswertung mehrerer klinischer Studien bekannte Prognosefaktoren, herangezogen. Beispielsweise wurden die Kriterien des 1999 mittels multivariater Analyse von Fossa et al. definierten Risiko-Scores in diesem Zusammenhang untersucht [26]. Folgende Kriterien stellten sich in der Analyse von Fossa et al. bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die im ersten Salvage-Versuch eine konventionelle Chemotherapie erhalten haben, als verlässliche negative Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens und des tumorfreien Überlebens heraus:

- 1.) eine hohe Tumormarkerkonstellation zum Zeitpunkt des Rückfalls oder der Tumorprogression (HCG >100 U/l, AFP>100 KU/l)
- 2.) ein progressionsfreies Intervall von weniger als 2 Jahren nach der vorangegangenen Chemotherapie
- 3.) ein Tumorsprechen von weniger als einer kompletten Remission (CR) nach der Erstlinien-Therapie

Patienten mit maximal 2 negativen Prognosefaktoren gehörten in der Arbeit von Fossa et al. zu einer guten Prognosegruppe [26]. Patienten, die alle drei negativen Prognosefaktoren aufwiesen, gehörten einer für das Ansprechen auf eine konventionelle Salvage-Therapie schlechten Prognosekategorie an. Von diesen Patienten überlebte in der publizierten Analyse niemand.

Neben den eben genannten wurden im vorliegenden Hochdosis-Setting noch weitere Prognosefaktoren, die in vorangegangenen klinischen Untersuchungen einen Einfluss auf das Überleben hatten, geprüft (Tabellen 5 und 7).

Diese sind im Folgenden aufgelistet:

- 1.) AFP (ng/ml) mit cut off Punkten >100, >1.000, >10.000**
- 2.) HCG (U/l) mit cut off Punkten >100, >1.000, >5.000**

- 3.) **Remissionsstatus nach Erstlinien-Therapie (weniger als eine komplette Remission versus komplette Remission)**
- 4.) **Rezidiv/Progress mit cut off Punkten bei <3, <6, <12, <24 Monaten nach Primärtherapie**
- 5.) **primär mediastinale Tumore versus andere Primärlokalisationen**
- 6.) **Histologie (reine Seminome versus Nichtseminomatöse Keimzelltumore)**
- 7.) **Vorhandensein primär extrapulmonaler, viszeraler Metastasen (hepatisch/ossär/cerebral) versus Abwesenheit dieser Manifestationen**
- 8.) **Ausmaß der Cisplatin-Sensibilität: sensibel versus refraktär/absolut refraktär**

Das Überleben der Patienten der vorliegenden Population wurde basierend auf diesen Charakteristika analysiert und verglichen, um solche Prognosefaktoren zu finden, die zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs bzw. zum Zeitpunkt des Progresses nach konventioneller Erstlinien-Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben im Anschluss an die HDCT hatten. Die oben genannten Patientencharakteristika wurden bis auf die Cisplatin-Sensibilität, die unmittelbar vor HDCT beurteilt wurde, daher auch zum Zeitpunkt der Rezidivs/Progresses nach Erstlinien-Therapie dokumentiert.

3.8 Statistik/Berechnungen und Dokumentation

Die Charakteristika und die Verläufe der im Rahmen der Studie behandelten Patienten wurden mit Hilfe des Datenverwaltungsprogramms DBase IV, Version 1.5® (Borland International, Scotts Valley, California, USA) auf einem PC erfasst.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Datenverarbeitungssystems SPSS® durchgeführt. Wahrscheinlichkeiten für ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden nach der Methode von Kaplan und Meyer errechnet [35]. Die Gesamtüberlebensrate wurde aus dem Zeitraum vom Tag des Studieneintritts bzw. des ersten Tages der Salvage-Therapie bis zum Todestag oder bis zum Tag der letzten Nachsorge bestimmt. Das ereignisfreie Überleben wurde aus dem Zeitraum vom Tag der Studieneintritts bzw. des ersten Behandlungstages der Salvage-Therapie bis zum Tag des Behandlungsversagens (definiert durch progrediente Erkrankung, Rezidiv oder durch Eintritt des Todes beliebiger Ursache) oder der letzten Nachsorge errechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden statistisch mittels Log-Rank-Test verglichen. Um eine Aussage bezüglich der Signifikanz treffen zu können, wurde das Niveau $p < 0,05$ festgelegt. Eine funktionelle Korrelation zwischen verschiedenen prognostischen Faktoren wurde durch ein proportionales Cox-Regressions-Modell errechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Bei den Patienten lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verschiedene Histologien und unterschiedliche Lokalisationen der Primärtumore vor.

138 der 176 Patienten (78%) hatten bei der Erstdiagnose einen primär gonadalen Keimzelltumor, 26/176 Patienten (15%) hatten zum damaligen Zeitpunkt ein primär retroperitoneales Tumorwachstum, und 12/176 (7%) hatten einen primär mediastinalen Tumor oder anderweitige Lokalisationen.

Bezüglich der Histologien wiesen nur 14 Patienten (8%) rein seminomatöse Keimzelltumore auf, alle anderen 162 Patienten (92%) – also der Großteil der betrachteten Patienten – wiesen nichtseminomatöse Tumore (NSGCT) auf.

Die zurückliegende Erstlinien-Therapie konnte bei nur circa einem Drittel der Patienten eine komplette Remission erzielen (60/176; 34%). Alle anderen Patienten wiesen ein geringeres Ansprechen im Sinne einer markernegativen oder markerpositiven partiellen Remission (PRm-, PRm+), einer stabilen Erkrankung (SD) oder einer Progression der Tumormanifestationen (PD) direkt im Anschluss an die konventionelle Erstlinien-Therapie auf.

Die Induktionstherapie der Patienten bestand im Median aus 4 Cisplatin-haltigen Therapiezyklen (Spannweite 2-7 Zyklen). Nach dem PEB Schema wurden 86 von 176 (49%) Patienten behandelt, 29/176 (17%) Patienten erhielten eine Therapie nach dem PEI Schema. Die restlichen Patienten erhielten andere Cisplatin-haltige Kombinationen. Im Rahmen der Vortherapie hatten 169 der 176 (96%) Patienten bereits Etoposid und 78/176 (44%) bereits Ifosfamid erhalten.

Die 176 ausschließlich männlichen Patienten waren bei Studieneintritt im Median 31 Jahre alt (Spannweite 15-59 Jahre).

Zum Zeitpunkt des Studieneintrittes hatten die Patienten unterschiedlich lokalisierte Tumormanifestationen. Ein abdominelles/retroperitoneales Tumorwachstum wiesen 119/176 Patienten (68%) auf und 48/176 Patienten (27%) wiesen mediastinale Tumormanifestationen auf. Eine pulmonale Metastasierung lag bei 106/176 Patienten (60%) vor. Bezüglich der extrapulmonalen Manifestationen zum Zeitpunkt des Rückfalls wiesen 37 von 176 Patienten (21%) Lebermetastasen, 26 von 176 Patienten (15%) ZNS Metastasen und 8 von 176 Patienten (5%) ossäre Metastasen auf.

Einen Rückfall bzw. eine Tumorprogression bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Erstlinien-Therapie erlitten 80% der 176 Patienten.

Bei allen 176 Patienten konnte durch die vorangegangene konventionelle Therapie die Cisplatin-Sensibilität ihrer Tumore bestimmt werden.

139 von 176 Patienten (79%) wiesen vor Erhalt der Hochdosis-Chemotherapie cisplatin-sensible Tumore auf, 37 von 176 Patienten (21%) wiesen cisplatin-refraktäre Erkrankungen auf, wovon wiederum bei 5/176 (3%) Patienten absolut cisplatin-refraktäre Tumore diagnostiziert wurden.

76 von 176 Patienten (43%) wiesen zu Studienbeginn ein normales HCG auf, bei 74 /176 Patienten (42%) war der Wert auf über 100 U/l erhöht, bei 35/176 Patienten (20%) sogar auf Werte von über 1.000 U/l. Die serologische Untersuchung von 115 der 176 Patienten (65%) zeigte ein normales AFP. 60 von 176 Patienten (34%) wiesen einen über die Norm erhöhten AFP-Wert (>10 ng/ml) auf.

Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9**Patientencharakteristika bei Studieneintritt**

	Patienten (n = 176)	Prozent (100%)
Lokalisation des Primärtumors		
Hoden	138	78
Retroperitoneum+/- Mediastinum	26	15
Mediastinum/andere	12	7
Histologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		
Reines Seminom	14	8
NSGCT	162	92
Cisplatin-Sensibilität		
sensibel	139	79
refraktär	32	18
absolut refraktär	5	3
Bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie		
CR	60	34
PRm-	53	30
PRm+	60	34
SD	1	1
PD	2	1
Dauer des besten Ansprechens auf die Erstlinien-Therapie		
< 6 Monate	85	48
6 bis 12 Monate	56	32
>12 bis ≤ 24 Monate	22	13
>24 Monate	13	7

Fortsetzung Tabelle 9

	Patienten (n = 176)	Prozent (100%)
Höhe HCG (in U/l)		
≤100	102	58
>100	74	42
Höhe AFP (in ng/ml)		
≤100	140	80
>100	36	21
Zytostatika, die in der Erstlinien-Therapie verwendet wurden		
Cisplatin	174	99
Etoposid	169	96
Bleomycin	135	77
Ifosfamid	78	44
andere	17	10
Anzahl der vorausgehenden cisplatinhaltigen CDCT Kurse		
2-3	27	15
4-5	114	65
>5	33	19
Tumormanifestationen zum Zeitpunkt des Rückfalls		
ZNS	26	15
retroperitoneal/abdominell	119	68
mediastinal	48	28
hepatisch	37	21
pulmonal	106	60
ossär	8	5
zervikale LN	18	10
andere	7	4

Fortsetzung Tabelle 9

Abkürzungen: HDCT= Hochdosis-Chemotherapie; CDCT= Konventionelle Chemotherapie, HCG= humanes Chorion Gonadotropin; AFP=Alphafetoprotein, CR= komplette Remission, PRm+= markerpositive partielle Remission, PRm-= markernegative partielle Remission, SD= stabile Erkrankung, PD= Progrediente Erkrankung, NE= nicht evaluierbar, NSGCT= nichtseminomatöser Keimzelltumor, ZNS= zentrales Nervensystem, LN= Lymphknoten

4.2 Nachbeobachtungszeitraum

Der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patienten (67/176; 38,1%) betrug 9,1 Jahre, der Median betrug 9,3 Jahre, wobei das kürzeste Nachbeobachtungsintervall 1,9 Jahre und das längste Intervall 13,8 Jahre betrug.

4.3 Therapie-Ansprechen, Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben der Patienten

Von den 176 Patienten erreichten 66 Patienten (38%) nach stattgehabter HDCT eine CR, davon bei 26 von 176 Patienten (15%) alleine durch die HDCT, bei den anderen 40/176 Patienten (23%) durch zusätzliche Residualtumorresektion (RTR). Circa ein Drittel der Patienten erreichten eine partielle Remission (PRm- und PRm+), 43/176 Patienten (24%) erreichten eine markernegative partielle Remission (PRm-) und 11/176 Patienten (6%) eine PRm+. Ein weiteres Drittel der Patienten zeigten eine SD oder PD unmittelbar nach HDCT; bei 5 der 176 Patienten (3%) war eine stabile Erkrankung zu verzeichnen, und 47/176 Patienten (26%) waren bereits im direkten Anschluss an die HDCT progredient. Vier der 176 Patienten (2%) sind therapie-assoziiert innerhalb der ersten 4 Wochen nach Verabreichung der HDCT verstorben. Bei diesen Früh Todesfällen konnte eine Evaluation des Ansprechens auf die HDCT nicht durchgeführt werden.

Tabelle 10**Therapie-Ansprechen nach Hochdosis-Chemotherapie (n=176)**

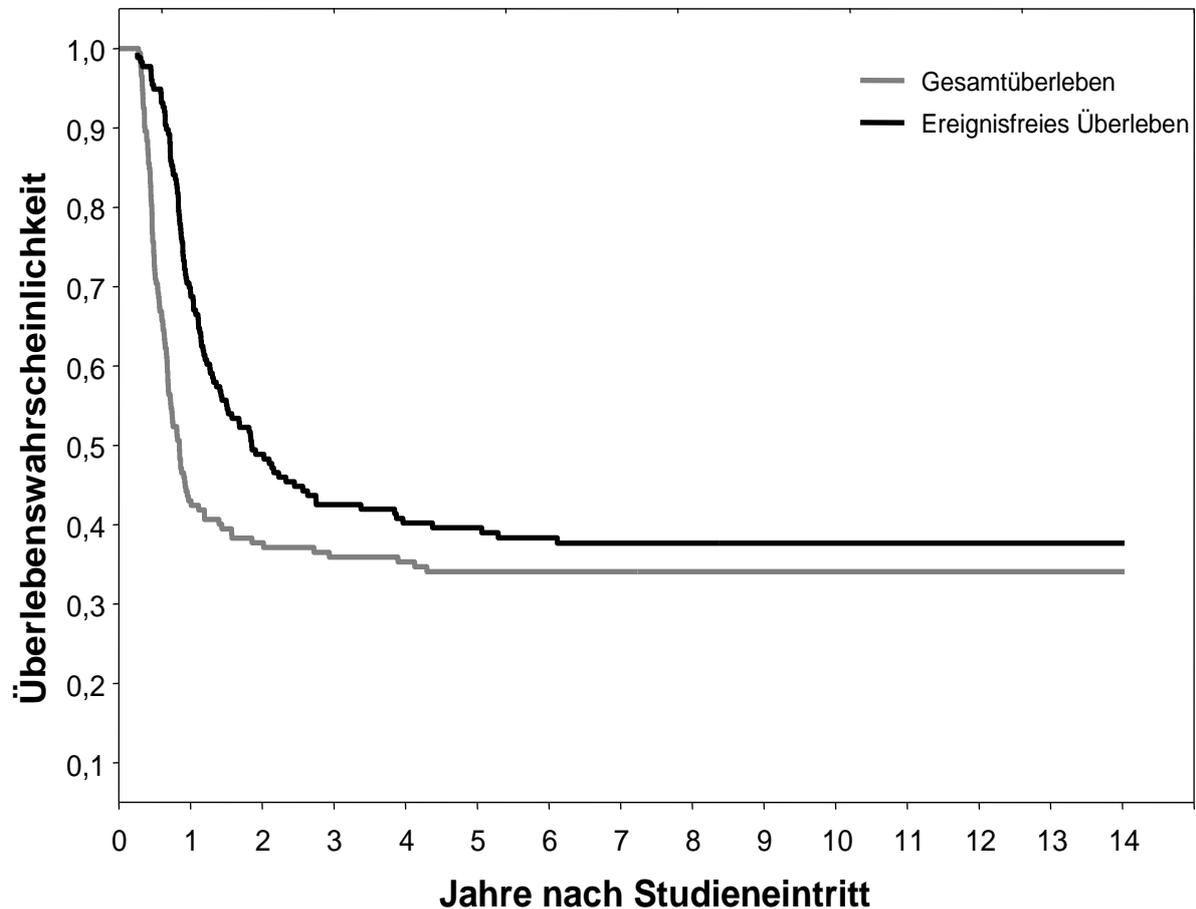
Therapie-Ansprechen	n	Prozent (%)
CR	66	38
PRm-	43	24
PRm+	11	6
SD	5	3
PD	47	27
NE	4	2

Abkürzungen: HDCT= Hochdosischemotherapie, CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, m+= markerpositiv, m-= markernegativ, SD= stabile Erkrankung, PD= progrediente Erkrankung, NE= nicht evaluierbar

Sechs Jahre nach Studieneintritt konnte für alle Patienten eine stabile Gesamtüberlebensrate von 38% und ein stabiles ereignisfreies Überleben von 40% erreicht werden.

Graphik 2

Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach HDCT (n= 176)



Das Ansprechen auf die HDCT wurde 6 und 12 Wochen nach PBSCT beurteilt.

Die mediane Lebenszeit der im Anschluss an die HDCT verstorbenen Patienten betrug 361 Tage (278-444, 95% Konfidenz-Intervall). Die mediane progressionsfreie Zeit der in Folge ihrer Erkrankung gestorbenen Patienten betrug 221 Tage (164-278, 95% Konfidenz-Intervall).

4.4 Unterteilung der Patienten in verschiedene Gruppen anhand bekannter Prognosefaktoren

4.4.1 Fossa Score:

Folgende drei nach Fossa et al. als prognostisch ungünstig beschriebene Kriterien wurden im vorliegenden Patientenkollektiv einzeln und in Kombination auf ihre Wertigkeit untersucht [26]:

- 1) hohe Tumormarkerspiegel (HCG >100 U/l und/oder AFP>100 KU/l) zum Zeitpunkt des Rezidives oder des Progresses
- 2) kurzes progressionsfreies Intervall zwischen Erstlinien- und Zweitlinien-Therapie von unter 2 Jahren
- 3) Nicht-Erreichen einer kompletten Remission nach erfolgter konventioneller Induktionschemotherapie)

Bei nahezu allen Patienten (172/176 Patienten; 98%) lag mindestens einer der definierten Prognosefaktoren vor (ein Faktor: 32/176 [18% Patienten], zwei Faktoren: 64/176; [36% Patienten], 3 Faktoren 76/176 [43% Patienten]). Nur 4 Patienten wiesen zu Studienbeginn keines der Kriterien auf.

Tabelle 11**Verteilung der Prognosefaktoren nach Fossa et al. im vorliegenden
Patientenkollektiv [26]**

	Patienten (n = 176)	Prozent (100%)
Fossa Score		
good	100	57
poor	76	43
1) TTR nach Erstlinien CDCT		
≤ 24 Monate	163	93
> 24 Monate	13	7
2) Tumormarkerhöhe HCG (U/l) und/oder AFP (ng/ml)		
< 100	67	38
> 100	109	62
3) Ansprechen auf Erstlinien-Therapie		
CR	60	34
< CR	116	66

Abkürzungen: TTR= time to relapse, CDCT= konventionell dosierte Chemotherapie, HCG= humanes Chorion Gonadotropin, AFP= Alpha Fetoprotein, CR= komplette Remission

In Anlehnung an die Arbeit von Fossa et al. wurden 100 von 176 Patienten (57%), die maximal 2 der Kriterien erfüllten, in eine Gruppe mit „guter“ Prognose eingeteilt und 76 von 176 Patienten (43%), die alle drei negativen Prognosefaktoren aufwiesen, in eine für das Ansprechen auf eine konventionelle Salvage-Therapie „schlechte“ Prognosegruppe eingeteilt (Tabelle 11).

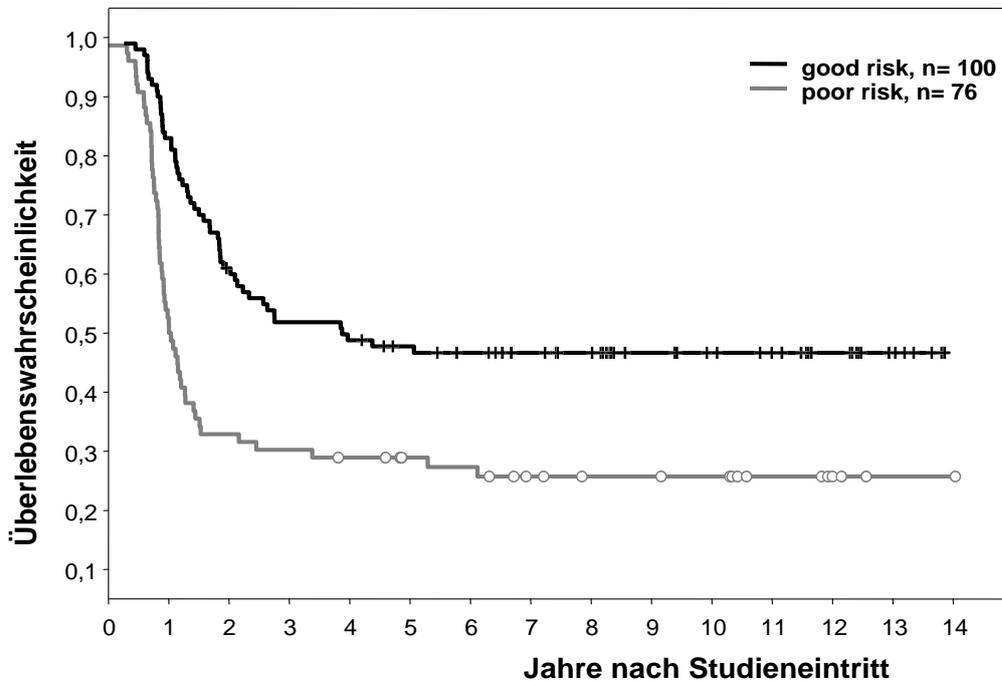
Achtzehn dieser 76 Patienten (24%) erreichten eine komplette Remission. Vier der 76 Patienten (5%) erreichten eine partielle markernegative Remission und 52/76 Patienten (68%) waren progredient. Von den nach Fossa et al. prognostisch günstig eingestuften Patienten erreichten 35/100 Patienten (35%) in der Therapieevaluation im Anschluss an die HDCT eine komplette Remission, 13/100 Patienten (13%) eine partielle Remission (13 markernegativ, 1 markerpositiv) und 50/100 Patienten (50%) waren zu diesem Zeitpunkt progredient.

Die 4 nicht erwähnten Patienten (jeweils 2 Patienten in den Gruppen „good“ und „poor“ risk) starben kurz nach der Hochdosischemotherapie, so dass das Tumorsprechen nicht evaluiert werden konnte.

Von den Patienten, die nach dem prognostischem Score von Fossa et al. ein für eine konventionelle Salvage-Therapie ungünstiges Profil („poor“ risk) aufwiesen (n=76) waren 20/76 Patienten (26,3%) progressionsfreie Langzeitüberlebende. Von den 100 als prognostisch günstig eingestuften Patienten („good“ risk) überlebten 47/100 Patienten (47%), wobei nur 41/100 (41%) progressionsfrei blieben (Graphik 3).

Graphik 3

Gesamtüberleben der Patienten unterteilt in zwei Gruppen in Anlehnung an den prognostischen Score von Fossa et al. [26]



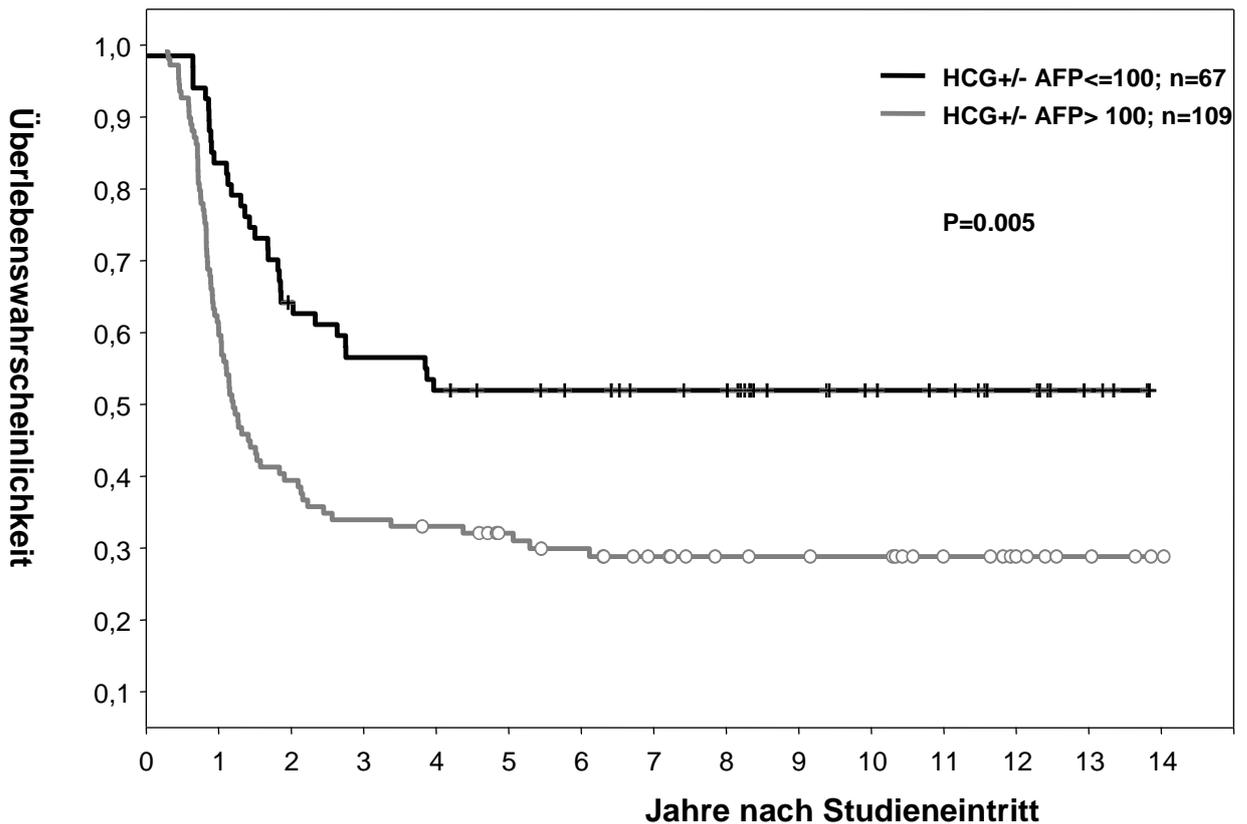
Durch eine multivariate Analyse mittels Cox Regression wurde das Vorliegen der Kombination der einzelnen Faktoren auf seine Aussagekraft getestet. Die Kombination der drei Faktoren (Fossa Score „poor“ risk) hatte eine signifikante negative prognostische Aussagekraft auf das Überleben dieser Patienten ($p=0,0001$ für OS, $p=0,0014$ für EFS).

Jeder einzelne der drei in diesen Score einfließenden Faktoren wurde auf seinen Einfluss auf das Überleben geprüft, wobei sich sowohl in einer univariaten als auch in einer multivariaten Analyse ausschließlich der Tumormarker-Status (HCG (U/l) und/oder AFP (KU/l) >100) als statistisch signifikant erwies ($p=0,005$). Das Vorliegen hoher Tumormarker führte zu einem im Vergleich zu den verbleibenden Patienten circa zweifach erhöhten Risiko zu versterben (HCG: 2,6-fach, AFP 2,3-fach). Wie Graphik 4 veranschaulicht, reichte der Tumormarkerstatus aus, um die beiden Patientengruppen zu unterscheiden.

Graphik 4

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den Tumormarkern (HCG >100 U/l und/oder AFP >100 KU/l) zum Zeitpunkt des Rezidives oder des Progresses

($p=0.005$)

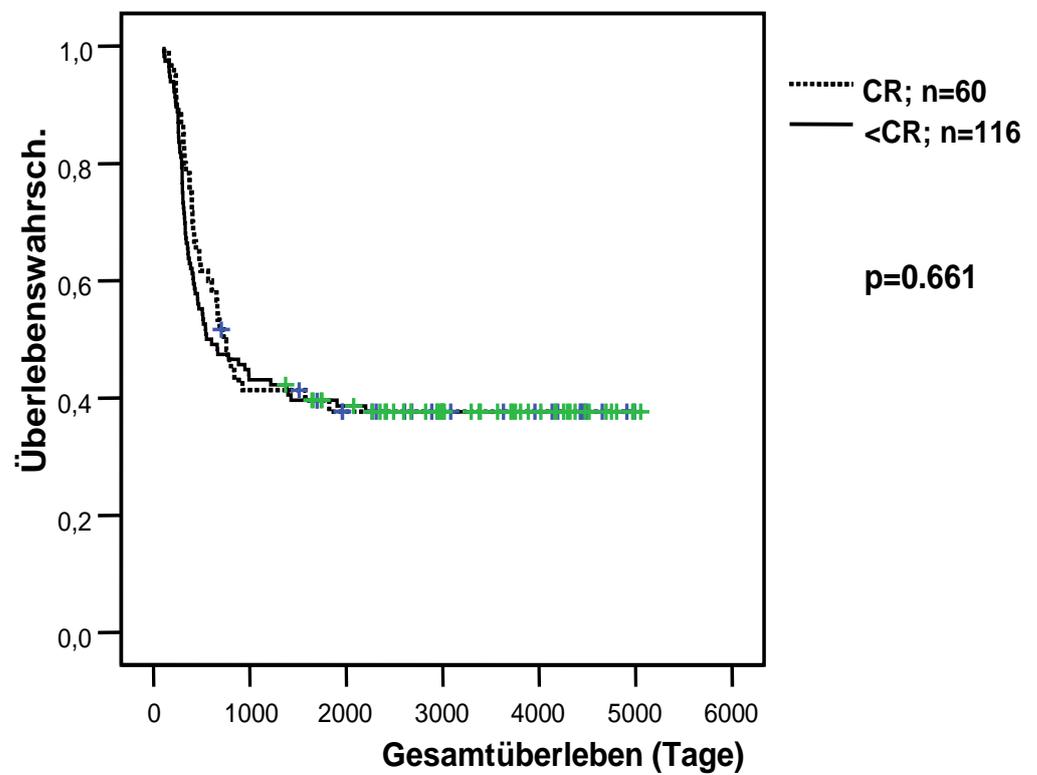


Abkürzungen: HCG= humanes Chorion Gonadotropin, AFP= Alpha Fetoprotein

Die übrigen Faktoren „Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie“ (welches bei 66% der Patienten weniger als einer kompletten Remission entsprach) und „Zeit bis zum Rückfall“ (von weniger als 24 Monaten) hatten beide alleine keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben im Anschluss an die HDCT ($p=0.6617$ and $p=0.14$) (Graphik 5 und Graphik 6).

Graphik 5

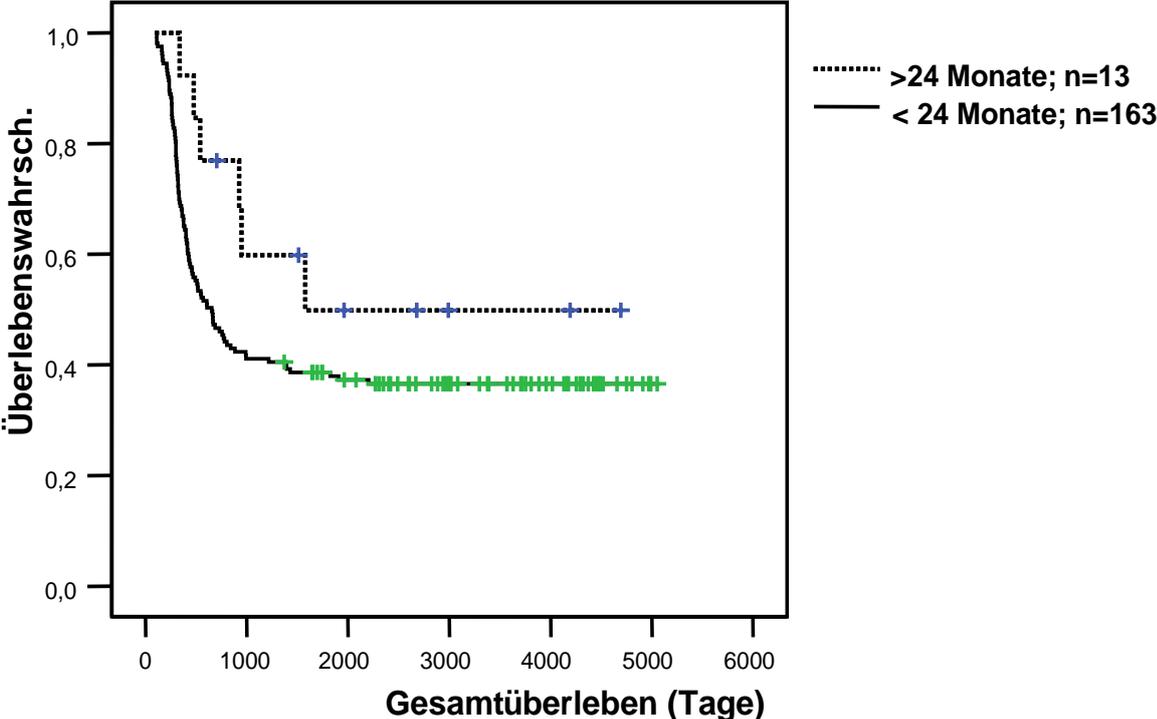
Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Erreichen von weniger als einer kompletten Remission nach Erstlinien-Therapie versus Erreichen einer kompletten Remission nach Erstlinien-Therapie (p=0.661)



Abkürzung: CR= komplette Remission

Graphik 6

Progression innerhalb < 24 Monaten versus Rückfall > 24 Monaten nach Erstlinien-Therapie (p=0.144)



4.4.2 Unterteilung der Patienten anhand des Beyer Scores

Es lassen sich im hier dargestellten Kollektiv auch die drei von Beyer et al. [11] beschriebenen Prognosekategorien zuverlässig mit jeweils signifikant unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten unterscheiden.

Der Gruppe „günstige Prognose“ nach Beyer et al. (siehe Tabelle 8) konnten 62,5% der Patienten (110/176) zugeteilt werden, davon überlebten 57 Patienten (51,8% EFS). 23,9% der Patienten (42/176) gehörten der Gruppe „intermediäre Prognose“ an, von diesen Patienten überlebten 9 (21,4% EFS). 13,6% (24/176) Patienten hatten nach Beyer et al. eine „schlechte Prognose“, mit nur einem Überlebenden (4% EFS) durch Residualtumorresektion mit dem Ergebnis einer sCR.

4.4.3 Univariate und multivariate Analyse weiterer Faktoren

Weitere relevante Faktoren waren nicht Gegenstand der Analyse von Fossa et al. und wurden in der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchung zusätzlich herangezogen [26].

Alle untersuchten Prognosefaktoren, auch die von Fossa et al. definierten, sind in Tabelle 12 zusammen aufgeführt. Diese wurden univariat auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben und auf das ereignisfreie Überleben getestet.

Tabelle 12

Univariate Analyse prognostischer Faktoren zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs/Progresses (n=176)

<u>Faktor</u>	n	OS		p-Wert
		n	%	
Prognostischer Score in Anlehnung an Fossa et al.				
Good	100	47/100	47	.0001
Poor	76	20/76	26	
Ansprechen auf Induktionstherapie				
CR	60	23/60	38	.66
<CR	116	44/116	38	
Zeitraum bis zur ersten Remission				
≤ 3 Monate	19	9/19	47	.52
> 3 Monate	157	58/157	37	
≤ 6 Monate	83	35/83	42	.67
> 6 Monate	93	32/93	34	
≤12 Monate	139	51/139	37	.17
>12 Monate	37	16/37	43	
≤24 Monate	163	60/163	37	.14
>24 Monate	13	7/13	54	
Tumormarker Status: HCG [U/l] und/oder AFP [KU/l]				
≤100	67	35/67	52	.0005
>100	109	32/109	29	
Tumormarker Status: HCG [U/l]				
≤100	102	42/102	41	.04
>100	74	25/74	34	
≤1.000	141	60/141	43	<.0001
>1.000	35	7/35	20	
≤5.000	161	65/161	40	<.0001
>5.000	15	2/15	13	

Fortsetzung Tabelle 12				
<u>Faktor</u>	N	OS		p-Wert
		n	%	
Tumormarker Status: AFP [ng/ml]				
≤100	140	60/140	43	.04
>100	36	7/36	19	
≤1.000	161	66/161	41	.03
>1.000	15	1/15	7	
≤10.000	170	66/170	39	.44
>10.000	6	1/6	17	
primär mediastinale Manifestationen	9	3/9	33	.74
andere Tumormanifestationen	167	64/167	38	
reine Seminome	14	6/14	43	.87
NSGCT	162	61/162	38	
cisplatin-refraktäre Erkrankung	37	8/37	22	<.0001
cisplatin-sensible Erkrankung	139	59/139	42	
extrapulmonale Metastasen (hepatisch/ossär/ZNS) vorhanden	65	17/65	26	.01
extrapulmonale Metastasen (hepatisch/ossär/ZNS) nicht vorhanden	110	50/110	45	

Abkürzungen: HCG= humanes Chorion Gonadotropin, AFP= alpha-Fetoprotein, CR= komplette Remission, TTR= Zeit bis zum Rückfall (time to relapse), NSCGT= nichtseminomatöse Keimzelltumore

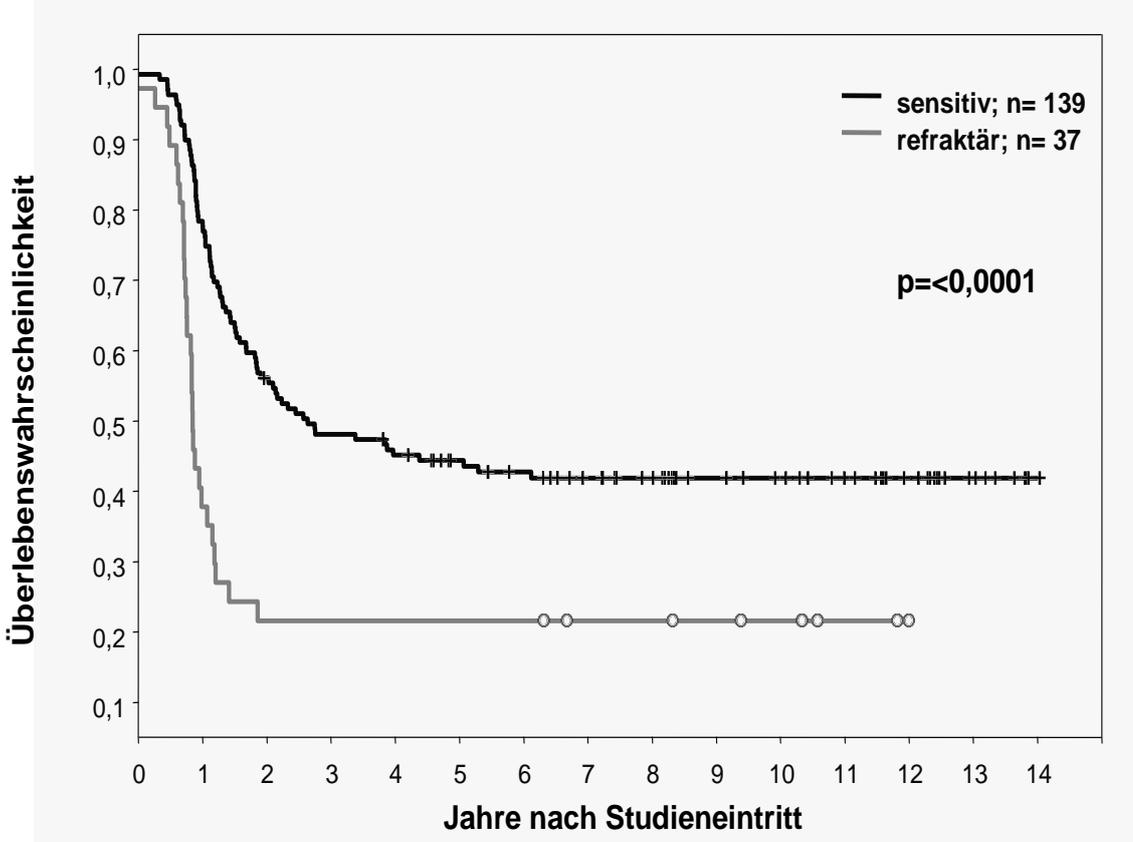
Einen HCG Wert über 100 U/l wiesen 74/176 Patienten (42%) auf, 35 dieser Patienten sogar über 1.000 ng/ml. Die Tumormarker HCG als auch AFP zum Zeitpunkt des Rückfalls der Erkrankung zeigten auch unabhängig voneinander einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Es wurden unterschiedliche Tumormarkergrenzen getestet, wobei in den verschiedenen miteinander verglichenen Gruppen jeweils die Patienten mit den höheren Tumormarkern ein statistisch signifikant schlechteres Überleben aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Evaluation nach stattgehabter konventioneller Therapie wiesen 37/176 Patienten (21%) eine cisplatin-refraktäre Erkrankung auf (refraktär oder absolut refraktär). Auch das Vorliegen dieses Charakteristikums war statistisch signifikant ($p < 0.0001$). Weiter erwies sich das Vorliegen extrapulmonaler viszeraler Metastasen (hepatisch und/oder ossär

und/oder cerebral) als aussagekräftiger Vorhersagewert in der univariaten Analyse ($p=0.0092$).

Keiner der übrigen getesteten Faktoren zeigte einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation. Weder der Remissionsstatus nach Erstlinien-Therapie (<CR versus CR) noch der Zeitpunkt des Rezidivs/Progresses mit verschiedenen Grenzen bei <3, <6, <12, <24 Monaten nach Primärtherapie hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der untersuchten Patienten. Auch Patienten mit primär mediastinaler Tumormanifestation und Patienten mit histologisch rein seminomatösen Keimzelltumoren unterschieden sich statistisch nicht vom Rest des betrachteten Kollektivs, was am ehesten auf die kleine Patientengruppe ($n=9$) zurückzuführen ist (Tabelle 12).

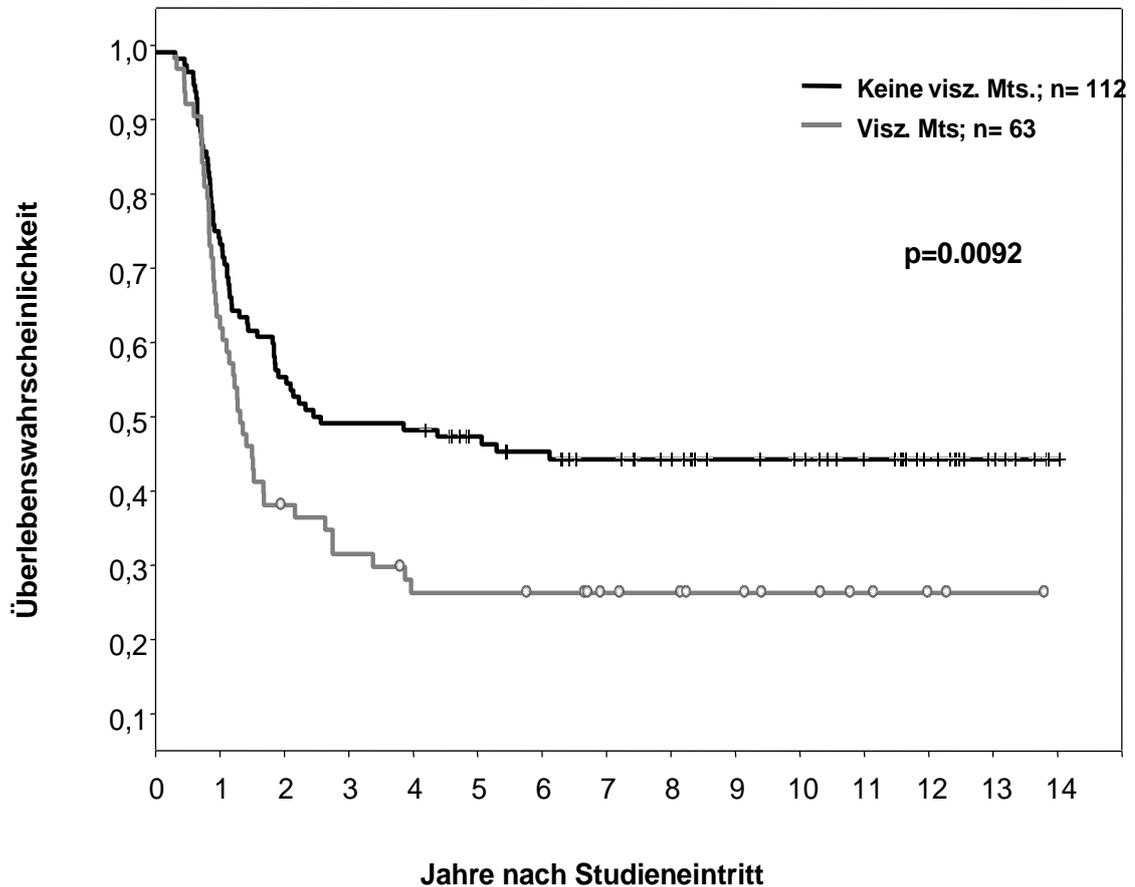
Graphik 7

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Cisplatin-Sensibilität der Tumore



Graphik 8

Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein extrapulmonaler viszeraler Metastasen



Abkürzungen: Visz. Mts.= viszerale Metastasen

Die Faktoren, die sich univariat als prognostisch signifikant herausstellten, erwiesen sich auch in einer multivariaten Analyse als voneinander unabhängig statistisch signifikant. Cisplatin-refraktäre Keimzelltumore sowie Patienten mit extrapulmonalen viszeralem Metastasen hatten im Cox Regressions Modell ein ca. 1,7-fach erhöhtes Risiko, an ihrer Erkrankung zu versterben (Tabelle 13).

Tabelle 13

Faktoren mit univariater und multivariater Signifikanz für das Gesamtüberleben nach stattgehabter HDCT als erste Salvage-Therapie:

Prognosefaktoren im Cox-Modell	β-Coefficient	Hazard ratio	95% CI	p
HCG >1.000 U/l	0,965	2,626	1,61-4,28	<0.0001
AFP >100 ng/ml	0,851	2,342	1,45-3,76	<0.0001
Extrapulmonale Metastasen	0,553	1,783	1,168-2,59	0.006
Cisplatin-Sensibilität	-0,560	0,571	0,36-0,89	0.016

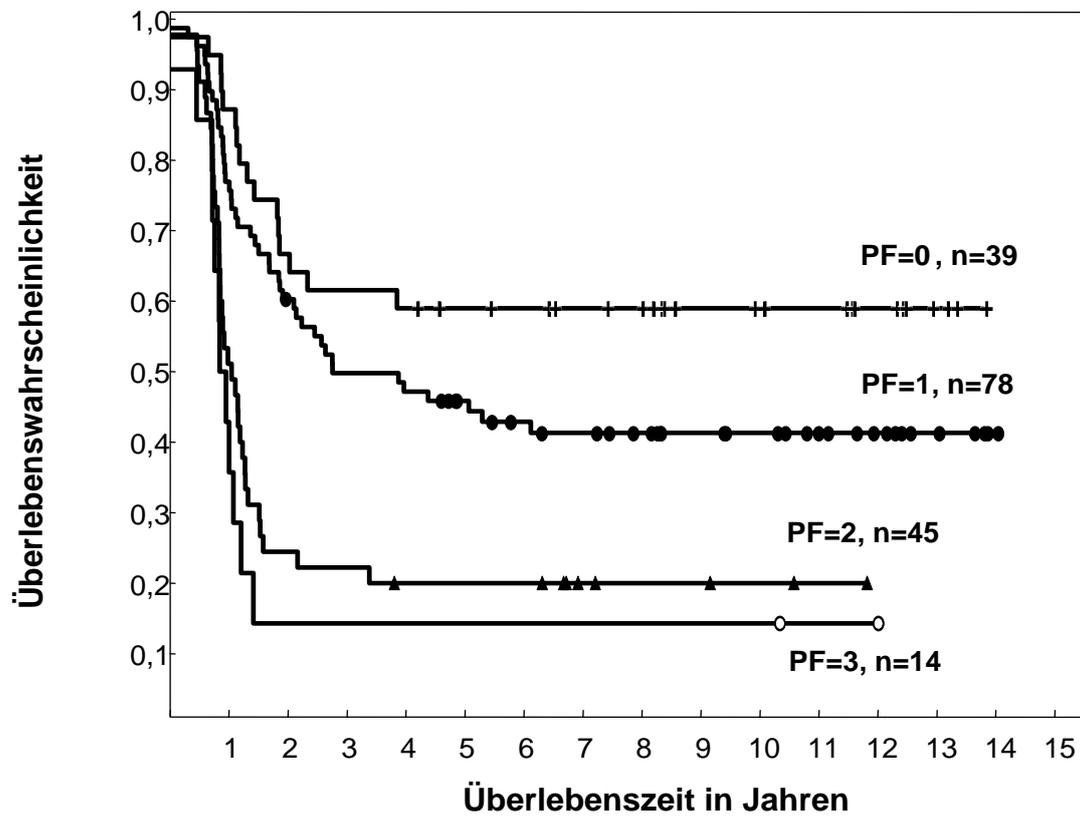
Abkürzungen: HCG= humanes Chorion Gonadotropin, AFP= alpha-Fetoprotein, CI= Confidence interval, p= statistische Signifikanz

4.4.4 Unterteilung der Patienten anhand eines neuen Prognose-Scores

Mit Hilfe der Anzahl der zum Zeitpunkt des Rückfalls vorhandenen prognostisch unabhängig voneinander statistisch relevanten Faktoren (Tumormarkerhöhe von HCG und/oder AFP, cisplatin-refraktäre Tumore, Vorliegen von extrapulmonalen viszerale Metastasen, Tabelle 13) wurden 3 verschiedene Patientengruppen geformt. Patienten, die keine der genannten negativen Charakteristika aufwiesen (39/176; 22%), hatten eine Gesamtüberlebensrate von 59%. Mit dem Vorhandensein eines jeden beliebigen zusätzlichen Parameters zum Zeitpunkt des Rückfalls verschlechterte sich die Gesamtüberlebensrate weiter: 1 Faktor (n=78/176; 44%) Gesamtüberlebensrate 42%, 2 Faktoren (n=45/176; 26%) Gesamtüberlebensrate 20%, 3 Faktoren (n= 14/176; 8%) Gesamtüberlebensrate 8%. Das Gesamtüberleben von Patienten, die sich zum Zeitpunkt vor der Salvage-Therapie mit mehr als einem negativen Prognosefaktor vorstellten (n=59/176), war wie in Graphik 9 gezeigt wird signifikant schlechter als das Gesamtüberleben von Patienten mit keinem (n=39/176, p=0.006) oder nur einem (n=78/176, p=0.034) dieser Parameter. Der Unterschied zwischen Patienten mit nur einem im Vergleich zu solchen mit keinem der beschriebenen Charakteristika erwies sich als statistisch nicht signifikant (p=0.4), ebenso wie der zwischen Patienten mit 2 und 3 der Faktoren.

Graphik 9

Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl von negativen Prognosefaktoren
(n=176)



PF=0 versus PF =1 $p > 0.05$

PF=0 versus PF=2+PF=3 $p = 0.006$

PF=1 versus PF=2+PF=3 $p = 0.03$

Abkürzung: PF= Anzahl der negativen Prognosefaktoren

5. Diskussion

5.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Rezidivs und vor der HDCT

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich ausschließlich auf die Therapieergebnisse von 176 Patienten, die nach einer konventionellen Induktionstherapie ihr erstes Rezidiv oder ihren ersten Progress erlitten haben und in dieser Situation mit einer einmaligen HDCT behandelt wurden. Es herrscht also eine Homogenität des analysierten Kollektivs bezüglich des Zeitpunkts der HDCT, die in vielen anderen Untersuchungen nicht vorhanden ist.

In anderen publizierten Untersuchungen zur Überprüfung der Wirksamkeit hochdosierter und konventionell dosierter Salvage-Therapien wurden oft sehr heterogene Patientengruppen betrachtet, diese wiesen unterschiedliche Vortherapien, ein unterschiedliches Ansprechen auf diese Therapien und verschiedene primäre Tumormanifestationen auf. Oft war die Patientenzahl der Studien eher klein. Innerhalb der Studien, die den Nutzen von Hochdosis-Therapien überprüfen sollten, erhielt meist nur ein Bruchteil der Patienten die HDCT als erste Salvage-Therapie [1, 5, 9, 10-12, 18, 19, 44, 48-51, 54, 57, 66, 69, 70, 72,78]. Wurden nur Patienten im ersten Rezidiv eingeschlossen, wurden meist nur Patienten gewählt, die günstige Voraussetzungen für eine erfolgreiche HDCT aufwiesen [4, 72].

Die Tumorhistologie der vorliegenden retrospektiven Analyse beschränkt sich fast ausschließlich auf nichtseminomatöse Keimzelltumore (NSGCT). Von den 176 betrachteten Patienten wiesen 92% (162/176) NSGCT, 7,9% (14/176) wiesen seminomatöse Tumore auf. Die Anzahl der Patienten mit Seminomen ist bezüglich der Aussage der Datenauswertungen relevant, da seminomatöse Tumore in der gleichen Therapie-Situation erwiesenermaßen eine bessere Prognose aufweisen. Ein höherer Anteil seminomatöser Tumore würde eine Positivselektion darstellen, die – wie in bereits veröffentlichten Studien – die Ergebnisse dahingehend beeinflussen würde, dass die Ansprechraten und Langzeitüberlebensraten über dem Durchschnitt für NSGCT lägen [47]. Da die wenigen Patienten mit seminomatösen Tumoren in dieser Analyse die gleichen Ansprechraten wie alle restlichen Patienten hatten, wurden die Therapieergebnisse durch diese Gruppe nicht verzerrt.

Die meisten Patienten im vorliegenden Kollektiv wiesen primär gonadale, cisplatin-sensible Tumore auf, wobei bei 21% (37/176) der Patienten cisplatin-refraktäre Tumoren und bei 5,1% (9/176) der Patienten primär mediastinale Tumoren anzutreffen waren. Da die Chancen auf eine Heilung bei Rezidiven dieser Entitäten als extrem ungünstig zu

bewerten sind, schlossen einige der zuvor publizierten Studien diese Patienten nicht oder nur zu einem geringen Teil in ihre Untersuchungen mit ein (Tabelle 7).

Primär mediastinale Tumore als Untergruppe der primär extragonadalen Keimzelltumore

Primär mediastinale Tumore sind in mehreren Analysen als ungünstiger Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben nach Primär- und Salvage-Therapien beschrieben worden.

Patienten mit rezidierten primär retroperitonealen Keimzelltumoren weisen bezüglich des Ansprechens auf eine HDCT keinen Nachteil gegenüber den Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein gonadales Tumorwachstum hatten, auf. So konnte auch in dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv kein Überlebensnachteil für diese Patientengruppe festgestellt werden. 10 der 26 Patienten (39%) mit primär retroperitonealem Tumorwachstum gehörten zu den Langzeitüberlebenden.

Nach stattgehabtem Rezidiv werden nur äußerst selten Langzeitüberlebende bei Patienten mit primär mediastinalen Keimzelltumoren angetroffen. Bisherige Analysen, die sich mit dieser Patientengruppe im Rezidiv beschäftigten, untersuchten aufgrund der Seltenheit dieser Tumormanifestation meist nur sehr kleine Patientenkollektive [19, 17, 11, 75]. Aus Gründen der Seltenheit dieser Manifestation wiesen auch nur wenige der Patienten (9/176 Patienten, 5%) des in dieser Analyse betrachteten Patientenkollektivs mediastinale Primärtumore auf. Ein Drittel (3 von 9) der Patienten mit primär mediastinalen Tumoren zählt zu den Langzeitüberlebenden, womit sich die Möglichkeit einer Kuration mittels HDCT bestätigt. Statt auf jede mögliche weitere Therapie zu verzichten sollten diese Patienten gerade im ersten Rezidiv im Hinblick auf eine mögliche Heilung über die Option einer hochdosierten Salvage-Therapie aufgeklärt werden. Der tatsächliche Wert einer HDCT in dieser Patientengruppe kann in weiteren prospektiven Studien aus dem Grund der Seltenheit dieser Tumorentität allerdings nur schwerlich überprüft werden. Die geringe Anzahl der PMNSGCT im hier betrachteten Patientenkollektiv (9/176, 5%) ist am ehesten dafür verantwortlich, dass diese Tumorentität in der vorliegenden Analyse keinen signifikanten Prognosefaktor darstellt.

Cisplatin-Sensibilität

Von den 176 retrospektiv ausgewerteten Patienten wiesen 21 Prozent unmittelbar vor der HDCT cisplatin-refraktäre Tumore auf, was durch die der HDCT vorangegangene konventionelle Salvage-Therapie bei allen Patienten verlässlich beurteilt werden konnte. Eine Cisplatinresistenz, insbesondere das Vorliegen absolut cisplatin-refraktärer Tumore,

gilt im Allgemeinen als extrem ungünstiges Kriterium für eine konventionelle Zweitlinientherapie und HDCT [1, 11, 16, 18, 24, 25, 28, 29, 34, 44, 45, 49, 51, 63]. Bekannt ist, dass ein gewisser Grad an Cisplatinresistenz durch die Anwendung hochdosierter Zytostatika überwunden werden kann, und dass so eine zumindest geringe Ansprechrate erzielt werden kann [1, 11, 16, 18, 24, 44, 49]. In der vorliegenden Untersuchung überlebten 19% (7/37) der cisplatin-refraktären Patienten auf lange Sicht. Somit wirkte sich diese Gruppe durchaus negativ auf die Überlebensrate des hier betrachteten Gesamtkollektivs aus.

Diese Ergebnisse decken sich mit verschiedenen bereits publizierten Daten aus klinischen Hochdosisstudien über cisplatin-refraktäre Tumore [1, 11, 16, 18, 24, 44, 49]. Es bestätigt sich, dass auch dieser prognostisch äußerst ungünstigen Patientengruppe durch einen hochdosierten Salvage-Versuch eine Heilung ermöglicht werden kann. Insbesondere sollte bei cisplatin-refraktären Patienten kein erneuter konventioneller Salvage-Versuch unter kurativer Intention unternommen werden, da die bisher publizierten Ansprechraten dieser Patientengruppe auf eine solche Therapie extrem gering – wenn überhaupt vorhanden – sind [25, 28, 29, 34, 45, 51, 63].

Reine Seminome

Nur ein kleiner Anteil der betrachteten Patienten wurde zum Zeitpunkt des Studienbeginns histologisch mit einem reinen Seminom vorstellig (n=14/176; 8% aller Patienten). Diese Patienten hatten eine vergleichbare Gesamtüberlebensrate verglichen mit den restlichen Patienten mit Nichtseminomen. Das zeigt, dass eine Pauschalaussage bezüglich des besseren Verlaufes aller reinen Seminome im Vergleich zu anderen Tumorentitäten nicht immer korrekt ist. Bestimmte Seminom-Rezidive sprechen nicht so gut wie es oft behauptet wird auf eine Chemotherapie an [68]. Der Anteil dieser Patienten ist allerdings so klein, dass eine zuverlässige Aussage in diesem Kollektiv nicht möglich ist.

5.2 Überleben nach HDCT/Nachbeobachtung (Follow up)

Die Nachbeobachtungszeiten vieler Studien sind so kurz, dass keine verlässlichen Aussagen bezüglich des ereignisfreien Überlebens und des Langzeitüberlebens nach HDCT getroffen werden können [72].

Die Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden im Anschluss an die Therapie entweder bis zu ihrem Tod oder mindestens (im Abstand der genannten Nachsorge-Intervalle) in ihrem weiteren Verlauf so lange wie möglich nachbeobachtet.

Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von ca. 6 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 38%. Das ereignisfreie Überleben lag nach 4 Jahren bei 35%. Diese Überlebenskurven blieben auch mit einer wesentlich längeren Nachbeobachtung von im Median 9,3 Jahren (Range 1,9 bis 13,8 Jahre) konstant und projizierten sich trotz der langen medianen Nachbeobachtung nicht übereinander. Einige Patienten konnten trotz Rezidiv nach HDCT nochmals in eine dauerhafte Remission ihrer Erkrankung gebracht werden. Man kann annehmen, dass fast alle Patienten, die nach 6 Jahren noch am Leben waren, als dauerhaft geheilt gelten können.

5.3 Re-Evaluation Fossa Score

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden in Anlehnung an Fossa zwei Risikogruppen (Patienten mit drei negativen Prognosefaktoren und Patienten mit bis zu maximal zwei Prognosefaktoren) gebildet; diese unterschieden sich bezüglich OS und EFS ebenfalls signifikant ($p=0.0001$) (Graphik 3).

Von den hier betrachteten Patienten, die nach dem Fossa Score das ungünstige Profil („poor“) aufwiesen ($n=76$), gehörten 20 Patienten (26%) zu den Langzeitüberlebenden und blieben auch während der langen Nachbeobachtungszeit (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 8,8 Jahre, Spannweite 3,8 bis 13,8 Jahre) progressionsfrei. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der von Fossa et al. veröffentlichten sehr schlechten Langzeitüberlebensrate von 0% in der prognostisch ungünstigen Gruppe nach CDCT, liegt die Vermutung nahe, dass eine HDCT die wahrscheinlich einzige kurative Chance für solche Patienten darstellt, die dieser Gruppe zuzuordnen sind (Graphik 3). Die retrospektiven Therapieergebnisse suggerieren, dass solche Patienten schon im ersten Rezidiv und/oder Progress nach Induktionstherapie einer hochdosierten Salvagebehandlung zugeführt werden sollten.

Bei genauerer Betrachtung und univariater Analyse der beschriebenen Prognosefaktoren fiel jedoch auf, dass sich in der vorliegenden Hochdosissituation ausschließlich die Höhe

der Tumormarker als statistisch signifikante Einflussgrößen auf das Überleben herausstellten, und somit der von Fossa et al. definierte Score sich auch dahingehend nicht auf das vorliegende Patientenkollektiv anwenden lässt (Graphik 4).

Der Remissionstatus von weniger als einer CR nach Erstlinientherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten nach der HDCT. Man kann annehmen, dass eine höher dosierte Therapie diesen für eine konventionelle Therapie bedeutenden therapeutischen Nachteil kompensiert (Graphik 5).

Zudem muss erwähnt werden, dass sich der von Fossa et al. als ungünstig eingestufte Prognosefaktor „Zeit bis zum Rückfall von weniger als 24 Monaten“ in den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen bezogen auf die Hochdosis-Chemotherapie nicht mehr als ungünstiger Faktor bestätigt hat (Graphik 6) [71].

Die in Anlehnung an Fossa et al. als prognostisch günstig („good“) eingestufte Gruppe des in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektivs (n=100) weist eine ähnliche Gesamtüberlebensrate (47/100, 47%) und progressionsfreie Überlebensrate (41/100, 41%) nach HDCT auf, wie sie bei Patienten aus bereits publizierten Studien beobachtet wurde, die in der ersten Salvage-Situation eine CDCT erhalten haben [28, 41, 45]. In der Studie von Fossa et al. wird ebenfalls eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 47% beschrieben [26]. Möglicherweise kann man solchen Patienten das höhere Risiko von Früh- und Spät-Toxizitäten, die im Rahmen einer HDCT auftreten können ersparen, indem man in diesem Fall eine konventionelle Zweitlinientherapie mit vergleichbarer Heilungsrate bevorzugt [64, 67].

Inwiefern bei den Ansprechraten der Patienten, die innerhalb der Datenerhebung von Fossa et al. eine CDCT erhalten haben, der Zeitpunkt der Erstlinientherapie (zwischen 1982 und 1986 im Vergleich zu 1988-98 beim hier vorliegenden Patientenkollektiv) sowie der Zeitpunkt der Salvage-Therapie (1982-91 versus 1988-99) und die damit verbundene damals vergleichsweise weniger intensive supportive Versorgung der Patienten eine negative Rolle spielt, ist schwer zu sagen [26]. In Fossas Analyse bleibt außerdem unklar, wie viele Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie Ifosfamid erhalten haben. Zudem erhielten nur wenige Patienten Ifosfamid im Rahmen ihrer Salvage-Therapie, eine Substanz, die in modernen Salvagebehandlungen insbesondere bei Patienten verwendet wird, die diese Substanz vorher noch nicht erhalten haben (wie auch in der hier vorliegenden Studie). Weiterhin geht aus Fossas Publikation nicht hervor, wie viele ihrer Patienten Etoposid im Rahmen der Rezidivbehandlung erhalten haben. In der vorliegenden Analyse war diese Substanz Bestandteil jeder Rezidiv-Chemotherapie. In der

Analyse von Fossa et al. geht nur für einen Teil der Patienten klar hervor, wie sie genau behandelt wurden, so dass dort im Vergleich zur hiesigen Untersuchung ein nur inkompletter Datensatz vorliegt.

Ein weiterer Unterschied in beiden Patientenkollektiven besteht in der Anzahl der Patienten mit hohen Tumormarkern, mit cisplatin-refraktären Tumoren und mit primär extrapulmonalen viszerale Metastasen zum Zeitpunkt des Rückfalls, bekannt als prognostisch ungünstige Faktoren für das Langzeitüberleben. Diese Faktoren waren im hier untersuchten Patientenkollektiv deutlich häufiger anzutreffen. Fast alle Patienten mit hoher Tumormarkerkonstellation (26% des Gesamtkollektivs versus 18% bei Fossa) wurden in die prognostisch ungünstige Gruppe („poor risk“) eingeordnet.

Man kann den Risiko-Score, der von Fossa für Patienten definiert wurde, die eine konventionelle Salvage-Therapie erhalten haben, also nicht in gleicher Weise im vorliegenden Hochdosis-Setting anwenden, auch wenn gerade die prognostisch ungünstige Gruppe von einer hochdosierten Therapie zu profitieren scheint. Dies könnte auch das Ergebnis einer „modernerer“ Rezidivbehandlung sein, im Rahmen derer jeder Patient die Substanzen Etoposid und Ifosfamid erhalten hat.

5.4 Weitere Prognosefaktoren

Neben den von Fossa et al. 1999 beschriebenen Prognosefaktoren wurden auch weitere Faktoren, die im Rahmen anderer Prognose-Scores beschrieben wurden, untersucht. Von allen untersuchten Faktoren waren die einzigen, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant herausgestellt haben, das Vorliegen extrapulmonaler viszerale Metastasen, die Cisplatin-Sensibilität und die Höhe der Tumormarker (Tabelle 13). Diese Faktoren erwiesen sich auch im Cox-Modell als voneinander unabhängige prognostisch signifikante ungünstige Variablen. Jedoch ist die multivariate Analyse und die Unterteilung in verschiedene Risikogruppen so wie in Graphik 9 bei nur 176 analysierten Patienten kritisch zu sehen, für eine prognostisch aussagekräftige retrospektive multivariate Analyse wäre ein noch deutlich größeres Patientenkollektiv in der ersten Salvage-Situation wünschenswert.

5.5 Vergleich mit bereits bestehenden Scores:

Einhorn et al. werteten 2007 Daten von 184 Patienten aus, die im Rezidiv eine Tandem-Hochdosis-Chemotherapie erhalten hatten, davon 135 Patienten im Rahmen des ersten Rezidivs [24]. Primär mediastinale Tumore und späte Rezidive wurden in diese Analyse

nicht eingeschlossen. Als ungünstige Prognosefaktoren stellten sich hier Cisplatinresistenz, HDCT als Drittlinientherapie statt als Zweitlinientherapie, ein ungünstiger IGCCCG-Score sowie ein schlechtes Ansprechen auf die primäre Chemotherapie heraus.

Motzer et al. fanden 1996 anhand von 58 Patienten im ersten bis dritten Rezidiv heraus, dass sich hohe Tumormarker zum Zeitpunkt des Rezidivs sowie das Vorhandensein nicht-retroperitonealer Metastasen ungünstig auf das Langzeitüberleben auswirkten [48].

Gerl et al. beschrieben 1995 in einer multivariaten Analyse von 67 Patienten im ersten Rezidiv, dass sich ein schlechtes Ansprechen auf die initiale Therapie (<CR), ein rezidivfreies Intervall von über 3 Monaten sowie ein Alter von über 35 Jahren negativ auf die Gesamtüberlebensrate auswirkten [28].

Als Vergleichsgrundlage dient in der hier vorliegenden Arbeit in erster Linie die Arbeit von Fossa et al., da die dort untersuchte Patientengruppe dem hier untersuchten Kollektiv in mehreren wichtigen Punkten glichen: ähnliche Größe der ausgewerteten Patientengruppen, ähnliche Charakteristika wie Tumormanifestation, Histologie und Anzahl der vorangehenden Etoposid- und Cisplatin-haltigen Chemotherapien, ähnliche Anzahl von Patienten die nach Erstlinientherapie eine komplette Remission erreicht hatten [26].

Da Fossa et al. in der Gruppe „poor risk“ Patienten beschreibt, die ihrer Meinung nach nicht von einer Salvage-Therapie profitieren (Überlebensrate mit 0%), war es besonders interessant, solche Patienten im HDCT-Setting zu betrachten und die genannten Prognosefaktoren hier erneut zu überprüfen [26]. Die oben erwähnten, in anderen publizierten Arbeiten beschriebenen Prognose-Scores wurden aus folgenden Gründen nicht vorrangig zur Re-Evaluation herangezogen: Die 1996 von Motzer et al. beschriebenen Prognosefaktoren bezogen sich auf ein eher kleines Patientenkollektiv von 58 Patienten, von denen die meisten Patienten zuvor bereits mehr als 2 Chemotherapien erhalten hatten, von denen nur 50% Ifosfamid enthielten [48]. Die von Gerl et al. 1995 beschriebenen Prognosefaktoren bezogen sich auf insgesamt nur 67 Patienten, die zwar alle das erste Rezidiv erlitten hatten, aber unterschiedliche Salvage-Therapien erhielten (unter anderem erhielten 7 Patienten bei isoliertem cerebralen Rezidiv keine Chemotherapie und 4 Patienten erhielten keine Cisplatin-basierte Therapie). Zudem wurde die Cisplatin-Sensibilität der Tumore in der Untersuchung nicht erwähnt [28].

Beyer et al. definierte 1996 in einer multizentrischen Analyse anhand eines großen Patientenkollektivs (n=283) Prognosefaktoren für das Ansprechen von rezidivierten

Keimzelltumorpatienten auf eine HDCT [11]. Dieser Risiko-Score schließt neben den auch in dieser Arbeit gefundenen Prognosefaktoren Tumormarkerhöhe und Cisplatin-Sensibilität noch die primäre Tumormanifestation (gonadal versus primär extragonadal oder mediastinal) und das Vorliegen einer progredienten Erkrankung direkt vor HDCT als negative Faktoren mit ein.

Teilweise überschneiden sich die ausgewerteten Patienten in der vorliegenden Arbeit mit denen der Arbeit von Beyer et al., da teils die gleichen klinischen Studien Grundlage der Analysen waren. Wie erwartet bestätigt sich daher der Vorhersagewert des Beyer-Scores auch in der vorliegenden Untersuchung, und es lassen sich die drei wie von Beyer et al. beschriebenen Prognosekategorien zuverlässig mit jeweils signifikant unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten unterscheiden (110/176 Patienten (62,5%) „good“, davon 57 Patienten (51,8%) EFS; 42/176 Patienten (23,9%) „intermediate“, davon 9 Patienten (21,4%) EFS; 24/176 Patienten (13,6%) „poor“, davon 1 (4%) EFS durch Residualtumorresektion mit dem Ergebnis sCR).

Hier wurden ausschließlich die Patienten in der ersten Salvage-Situation untersucht. Im Unterschied dazu wiesen die meisten Patienten bei Beyer zu Studienbeginn bereits einen oder mehrere vorangegangene Salvage-Versuche auf. Zudem werden in dieser Arbeit die Patientencharakteristika (bis auf die Cisplatin-Sensibilität) zum Zeitpunkt des Rückfalls betrachtet. Dies ist normalerweise der klinische Zeitpunkt, zu dem eine erneute Therapieentscheidung gefällt und die Konsequenzen und Therapiechancen mit dem Patienten besprochen werden müssen. Hiergegen betrachtete Beyer et al. die seinem Score zugrunde liegenden Patientencharakteristika erst zu einem späteren Zeitpunkt (nämlich nach der Verabreichung der der HDCT vorausgehenden konventionellen Therapie, also unmittelbar vor der HDCT).

Diese Unterschiede schränken neben den sich zum Teil deckenden Patientenkollektiven die Vergleichbarkeit ein.

5.6 Vor- und Nachteile der Studie

Vorteile der vorliegenden Analyse im Vergleich zu anderen Untersuchungen sind

- 1.) es liegt eine Homogenität des analysierten Kollektivs vor bezüglich des Zeitpunkts der durchgeführten HDCT (im ersten Rezidiv bzw. zum Zeitpunkt des Progresses nach Erstlinientherapie).
- 2.) die Patientencharakteristika (bis auf die Cisplatin-Sensibilität) wurden zum Zeitpunkt des Rückfalls betrachtet (Zeitpunkt, zu dem eine erneute Therapieentscheidung gefällt und die Konsequenzen und Therapiechancen mit dem Patienten besprochen werden müssen).
- 3.) es besteht eine lange Nachbeobachtungszeit (Median 9,3 Jahre) und damit eine verlässliche Langzeitüberlebensrate.
- 4.) die Tumorhistologie beschränkt sich fast ausschließlich auf nichtseminomatöse Keimzelltumore (NSGCT).

Nachteile der vorliegenden Studie sind

- 1.) die Zahl von 176 analysierten Patienten ist für eine prognostisch aussagekräftige retrospektive multivariate Analyse kritisch zu sehen; hier wäre ein noch deutlich größeres Patientenkollektiv in der ersten Salvage-Situation wünschenswert.
- 2.) es wurden ausschließlich Ergebnisse nach einer einmaligen Hochdosis-Chemotherapie betrachtet, obwohl neue Studienergebnisse zeigen, dass eine sequentiell verabreichte HDCT wahrscheinlich weniger toxisch und ebenso wirksam ist [43].
- 3.) neuere zytostatische Substanzen wie beispielsweise Taxane, Oxaliplatin oder Gemcitabine, die keine Kreuzresistenz mit Cisplatin aufweisen, kamen bei cisplatin-refraktären Tumoren in der Rezidivsituation nur teilweise bis gar nicht zum Einsatz [53].

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Therapieergebnisse von 176 Patienten evaluiert, die alle im ersten Rezidiv oder Progress ihres Keimzelltumors nach stattgehabter Erstlinien-Chemotherapie zwischen 1989 und 1999 eine einmalige HDCT erhalten haben.

Hauptziel dieser Arbeit war es, zu zeigen, welche dieser Patienten möglicherweise von einer HDCT profitieren und dass diese Form der Therapie für bestimmte Patientengruppen einen berechtigten Platz in der ersten Salvage-Situation hat, indem eine Re-Evaluierung eines bereits für eine konventionelle Salvage-Therapie etablierten Prognose-Scores vorgenommen wurde [26]. Es wurden anschließend weitere Prognosefaktoren definiert, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der betrachteten 176 Patienten hatten. Die in dieser Arbeit betrachteten 176 Patienten wurden im Rezidiv weitgehend einheitlich behandelt und dokumentiert und weisen einen langen Nachbeobachtungszeitraum mit einem Mittelwert von 9,1 Jahren auf.

Einige Patienten, die mittels eines bekannten Scores für eine konventionelle Salvage-Chemotherapie im ersten Rezidiv als prognostisch ungünstig (publizierte OS 0% nach Fossa et al.) eingestuft wurden, profitieren scheinbar deutlich von einer HDCT (OS 26%) [26]. Obwohl das zur Gegenüberstellung herangezogene Kollektiv von Fossa et al. dem hier vorliegenden in vielerlei Hinsicht ähnelt, weisen die Vergleichskollektive auch einige wichtige Unterschiede auf und schränken dadurch die Vergleichbarkeit und Möglichkeit einer Re-Evaluierung ein.

Bekannte Prognosefaktoren wurden in der vorliegenden Arbeit erneut univariat und multivariat getestet, wobei die Aussagekraft der multivariaten Analyse bei dem Kollektiv von insgesamt 176 Patienten begrenzt bleibt. Als statistisch signifikant haben sich folgende Faktoren erwiesen:

- 1) Die Höhe der Tumormarker HCG und AFP zum Zeitpunkt des Rückfalls sowohl einzeln als auch unabhängig voneinander (AFP und/oder HCG < 100 versus >100).
- 2) Das Vorliegen einer cisplatin-refraktären Erkrankung (refraktär oder absolut refraktär).
- 3) Das Vorliegen extrapulmonaler viszeraler Metastasen (hepatisch und/oder ossär und/oder cerebral).

Insgesamt stellt diese Arbeit die Bedeutung einer Prognose-orientierten Patientenselektion in zukünftigen klinischen Studien heraus, um die Ergebnisse der ersten Salvage-Therapien von Patienten mit rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren zu verbessern. Patienten im ersten Rezidiv, die einen oder mehrere der aufgeführten

ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, sollten aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine konventionelle Salvage-Therapie erhalten, sondern bereits im ersten Rezidiv hochdosiert behandelt werden. Es ist anzunehmen, dass Patienten, die ohne erhöhte Tumormarker und ohne extrapulmonale, viszerale Metastasen ein Rezidiv erleiden und zudem gut auf Cisplatin ansprechen, wahrscheinlich auch mit einer konventionellen Rezidiv-Therapie ähnliche Heilungschancen wie mit einer HDCT haben.

Die vorliegenden Ergebnisse können die tägliche Praxis und die Organisation zukünftiger klinischer Studien für Patienten mit erstmalig rezidivierten und/oder refraktären Keimzelltumoren erleichtern, um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges für diese Gruppe von Patienten zu erhöhen. Eine endgültige Aussage über den Stellenwert der genannten Prognosefaktoren kann jedoch erst nach Vorliegen einer großen internationalen matched-pair Analyse getroffen werden, die derzeit von der deutschen Studiengruppe Hodentumoren durchgeführt wird.

7. Literatur in alphabetischer Reihenfolge

1

Ayash LJ, M Clarke M, Silver SM et al. (2001):

Testicular cancer: 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

2

Bamberg M, Schmoll HJ, Weissbach L et al. (1997):

Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz zur "Diagnostik und Therapie von Hodentumoren"

Strahlenther Onkol 173:397-406.

3

Barnett MJ, Coppin CM, Murray N et al. (1993):

High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation (BMT) for patients with poor prognosis nonseminomatous germ cell tumors

British J Cancer 68(3): 594-8

4

Bhatia 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, Siegert W (1998):

Salvagetherapie rezidivierter und refraktärer Hodentumoren

Onkologe 4:541-546

6

Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W (1997):

Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome

Bone Marrow Transplantation 20:813-819

7

Beyer J, Schmoll HJ (1998):

Prognosefaktoren bei metastasierten seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren

Onkologie 4:518-523

8

Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S and Siegert W (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

9

Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Siegert W (1994):

Treatment intensification in disseminated germ-cell tumors

World J Urol 12:207-213.

10

Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Siegert W (1996):

Hochdosischemotherapie bei Hodentumoren

Onkologie 2:S28-S32

11

Beyer J, Kramar A, Mandanas R et al. (1996):

High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic factors

J Clin Oncol 14:2638-2645

12

Beyer J, Kingreen D, Krause M et al. (1997):

Long Term Survival of Patients with Recurrent or Refractory germ Cell Tumors after High Dose Chemotherapy

Cancer 79: 161-813

13

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 17:3450-3456.

14

Bokemeyer C, Gerl A, Harstrick A, Schmoll HJ (1998):

Therapie des fortgeschrittenen nichtseminomatösen Keimzelltumors

Onkologe 4:532-540

15

Bosl G, Motzer RJ (1997):

Testicular germ-cell cancer

N Engl J Med 337:242-253.

16

Broun ER, Nichols CR, Turns M et al. (1994):

Early Salvage Therapy for Germ Cell Cancer Using High Dose Chemotherapy with Autologous Bone Marrow Support

Cancer 73: 1716-20

17

Broun ER, Nichols CR, Einhorn LH, Tricot GJK (1991):

Salvage therapy with highdose chemotherapy and autologous bone marrow support in the treatment of primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors.

Cancer 68:1513-1515.

18

Broun ER, Nichols CR, Kneebone P et al. (1992):

Long-Term Outcome of Patients with Relapsed and Refractory Germ Cell Tumors Treated with High-Dose Chemotherapy and autologous Bone Marrow Rescue

Annals of Internal Medicine 117: 124-128

19

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 15;79(8):1605-10

20

Claßen J, Souchon R, Bamberg M (1998):

Therapie der frühen Stadien des Seminoms

Onkologie 4:501-510

21

Dieckmann KP , Kreuser ED (1991):

Aktueller Stand der Chemotherapie von Keimzelltumoren

Urologe A 30:45-54

22

Donohue JP, Birhle R, Foster RS (1992):

Evolving concepts in surgical management of testis cancer

Cancer Treat Res 59:89-97

23

Einhorn LH (1990):

Treatment of testicular cancer: a new and improved model.

J Clin Oncol 8:1777-1781

24

Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R (2007):
High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ Cell Tumors
New England Journal of Medicine Vol. 357(4), 340-348

25

Farhat F, Culine S, Théodore C, Békradda M, Terrier-Lacombe M-J and Droz J-P (1996):
Cisplatin and Ifosfamide with either Vinblastine or Etoposide as Salvage Therapy for refractory or Relapsing Germ Cell Tumor Patients
Cancer 77: 1193-7

26

Fossa SD, Stenning SP, Gerl A et al. (1999):
Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumors
Br J Cancer 80(9), 1392-1399

27

Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. (1993):
Outcome analysis of patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections
J Clin Oncol 11:1294-1299.

28

Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hartenstein R, Lamerz R, Wilmanns W (1995): **Prognosis after salvage treatment for unselected male patients with germ cell tumours**
Br J Cancer.72(4):1026-32

29

Harstrick A, Schmoll HJ, Wilke H, et al. (1991):
Cisplatin, etoposide, and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsing germ cell carcinoma
J Clin Oncol. 1991 Sep;9(9):1549-55.

30

Hölzel D, Klamert A , Schmidt M (1996):

Krebs. Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse

München: Zuckschwerdt Verlag, 1996.

31

Hölzel D, Altwein JE (1991):

Hodentumoren. Ist der Rückgang der Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland zu langsam erfolgt?

Deutsch Ärztebl 88:B2694-B2700.

32

Horwich A (1995):

Salvage therapy of germ cell tumours

Br J Cancer 71:901- 903.

33

Horwich A, Cullen MH, Stenning SP (1998):

Primary chemotherapy after orchidektomy for stage I and II nonseminoma

Sem Oncol 25:154-159

34

Josefsen D, Ous S, Hoie J, Stenwig AE and Fossa SD (1993):

Salvage treatment in male patients with germ cell tumors

Br J Cancer 67, 568-572

35

Kaplan EL, Meier P (1958):

Non-parametric estimation from incomplete observations

Am Stat Assoc, 53:457-481

36

Krege S, Beyer J, Souchon R et al. (2008):

European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG)

Eur Urol. Mar;53(3):497-513. Epub 2007 Dec 26

37

Kessinger A, Armitage JO (1991):

The evolving role of autologous peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies.

Blood 77:211- 213.

38

Ledermann JA, Holden I, Newlands ES et al. (1994):

The long-term outcome of patients who relapse after chemotherapy for non-seminomatous germ cell tumours

Br J Urology 74, 225-230

39

Levi JA, Thomson D, Harvey V et al. (1990):

Effective salvage Chemotherapy with Etoposide, Dactinomycin, and Methotrexate in Refractory Germ Cell Cancer

J Clin Oncology 8:27-32

40

Levine EG, Raghavan D (1991):

Treatment of refractory testis cancer: salvage or savage chemotherapy?

Eur J Cancer 27:932-936.

41

Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T and Einhorn LH (1998):

Vinblastine Plus Ifosfamide Plus Cisplatin as Initial Salvage Therapy in Recurrent Germ Cell Tumor

J Clin Oncol 16:2500-2504

42

Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA and Einhorn LH (1988):

Salvage Therapy in Recurrent Germ Cell Cancer: Ifosfamide and Cisplatin plus either Vinblastine or Etoposide

Ann Internal Medicine 109: 540-546

43

Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT et al. (2007):

Single Versus Sequential High-Dose Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: A Prospective Randomized Multicenter Trial of the German Testicular Cancer Study Group

Journal of Clinical Oncology, Vol 25, No 19 (July 1), 2007:2778-2784

44

Mandanas RA, Saez RA, Epstein RB, Confer DL and Selby GB (1998):

Long-term results of autologous marrow transplantation for relapsed or refractory male or female germ cell tumors

Bone Marrow Transplantation 21: 569-576

45

McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin D, et al. (1997):

Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival

J Clin Oncol, 15:2559-2563

46

Mead GM (1995):

International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumors treated with platinum based chemotherapy: final report of the International Germ Cell Cancer Colaborative Group (IGCCCG).

Proc Am Soc Clin Oncol 15: Abstract 615

47

Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R and Einhorn LH (1997):

Salvage Chemotherapy With Vinblastine, Ifosfamide and Cisplatin in Recurrent Seminoma

J Clin Oncol 15:1427-1431

48

Motzer RJ , Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DJ, Amsterdam A and Vlamis V (1996):
High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Cyclophosphamide for Patients With Refractory Germ Cell Tumors: Treatment Results and Prognostic Factors for Survival and Toxicity

J Clin Oncol 14: 1098-1105

49

Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J et al. (2000):

Sequential Dose-Intensive Paclitaxel, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Salvage Therapy for Germ Cell Tumor Patients

J Clin Oncol 18:1173-1180

50

Motzer RJ, Gulati SC, Tong WP et al. (1993):

Phase I Trial with Pharmacokinetic Analyses of High-Dose Carboplatin, Etoposide and Cyclophosphamide with Autologous Bone Marrow Transplantation in Patients with Refractory Germ Cell Tumors

Cancer Research 53, 3730-3735

51

Motzer RJ, Geller NJ, Tan CCY et al. (1991):

Salvage Chemotherapy for Patients with Germ Cell Tumors

Cancer 67: 1305-1310

52

Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. (2000):

Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Cancer

J Clin Oncol 18:2413-2418

53

Motzer RJ (1997):

Paclitaxel in Salvage Therapy for Germ Cell Tumors

Semin Oncol 24 (Suppl 15): S15-83-S15-85

54

Motzer RJ, Gulati SC, Crown JP et al. (1992):

High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Rescue for Patients with Refractory Germ Cell Tumors

Cancer 69: 550-556

55

Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. (2007):

Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors

J Clin Oncol. Jan 20;25(3):239-40

56

Mulder POM, de Vries EGE, Schraffordt Koops H et al. (1988):

Chemotherapy with Maximally Tolerable Doses of VP 16-213 and Cyclophosphamide Followed by Autologous Bone Marrow Transplantation for the Treatment of Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors

Eur J Clin Oncol Vol. 24 No. 4, 675-679

57

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 Etoposide With Autologous Bone Marrow Transplantation

J Clin Oncol 7: 932-939

58

Nichols CR, Saxmann S (1998):

Primary salvage treatment of recurrent germ cell tumors: Experience at Indiana University

Semin Oncol 25:210-214

59

Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. (1998):

Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study.

J Clin Oncol 16:1287-1293.

60

Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH (1994):

Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer

Semin Oncol 21:102-10861

61

Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM et al. (1992):

High Dose Carboplatin and Etoposide With Autologous Bone Marrow Transplantation in Refractory Germ Cell cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Protocol

J Clin Oncol 10: 558-563

62

Pico JL, 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(7):1152-9

63

Pizzocaro G, Salvioni R, Piva L et al. (1992):

Modified cisplatin, etoposide (or vinblastine) and ifosfamide salvage therapy for male germ cell tumors. Long term results

Annals of Oncology 3: 211-216

64

Rick O, Siegert W, Beyer J (2001):

Chemotherapy in patients with metastatic or relapsed germ-cell tumours

Cancer Treatment Rev 27:283-288.

65

Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S et al. (2004):

Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer

J Clin Oncol 15;22(18):3713-9.

66

Rick O, Beyer J, Kingreen D et al. (1998):

High-dose Chemotherapy in Germ Cell Tumours: a Large Single Center Experience

Eur J Cancer Vol. 34 No. 12: 1883-1888

67

Rick O, Bokemeyer C, Beyer J et al. (2001):

Salvage Treatment With Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Plus High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Thiothepa Followed by Autologous Stem-Cell Rescue in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer

J Clin Oncol 19: 81-88

68

Rick O, Siegert W, Schwella N, Dubiel M, Krusch A, Beyer J (2002):

High-dose chemotherapy as salvage treatment for seminoma

Bone Marrow Transplant Aug;30(3):157-60

69

Rodenhuis S, Vlasveld LT, Dubbelmann R et al. (1992):

Feasibility study of high-dose carboplatin and etoposide in the salvage treatment of testicular cancer

Annals of Oncology 3: 463-467

70

Rodenhuis S, de Wit R, de Mulder PHM et al. (1999):

A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission

Annals of Oncology 10: 1467-1473

71

Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacic J et al. (2005):

Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy

J Clin Oncol Oct 1;23(28):6999-7004

72

Rosti G, De Giorgi U, Salvioni R et al. (2002):

Salvage High-Dose Chemotherapy in Patients with Germ Cell Tumors

Cancer 95: 309-15

73

Sammler C, Beyer J, Bokemeyer C, Hartmann JT, Rick O (2008):

Risk factors in germ cell tumour patients with relapse or progressive disease after first-line chemotherapy: evaluation of a prognostic score for survival after high-dose chemotherapy.

Eur J Cancer. Jan;44(2):237-43

74

Sandler A, Loehrer P, Horwich A (ed) (1996):

Salvage therapy and autologous bone marrow transplantation in Testicular cancer

2 ed. London, Chapman and Hall Medical, pp 307-318.

75

Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH (1994):

Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience

J Clin Oncol 12:1390-1393.

76

Schmoll HJ (1999):

Maligne Keimzellzumoren des Mannes.

Kompendium Internistische Onkologie II, 3. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S. 1659-1732

77

Siegert W and Beyer J (1998):

Germ Cell Tumors: Dose-Intensive Therapy

Seminars in Oncology Vol. 25 No. 2: 215-223

78

Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, Baurmann H 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(6):1223-1231.

79

Vaena DA, Abonour R and Einhorn LH (2003):

Long-Term Survival After High-Dose Salvage Chemotherapy for Germ Cell Malignancies With Adverse Prognostic Variables

J Clin Oncol 21: 4100-4104

80

Williams SD (1992):

High dose therapy in germ cell tumors: when, what, and how much

Ann Oncol 3:780-781

81

Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. (1987):

Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide

N Engl J Med 316: 1435-40

8. Abkürzungsverzeichnis

AFP Alpha-Fetoprotein

ASCT autologe Stammzell-Reinfusion ("stem-cell transplantation")

CDCT konventionell dosierte Chemotherapie ("conventional-dose chemotherapy")

CR komplette Remission

CT Computertomographie

EFS ereignisfreies Überleben

G-CSF Granulozyten-Kolonie-Stimulierender-Faktor

GFR glomeruläre Filtrationsrate

GM-CSF Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender-Faktor

GCT Keimzelltumor ("germ cell tumor")

HCG humanes Chorion Gonadotropin

HDCT Hochdosis-Chemotherapie

IGCCCG "International germ cell cancer collaborative group"

i.v. intravenös

LDH Lactatdehydrogenase

OS Gesamtüberleben ("overall survival")

PBSC hämatopoetische Stammzellen aus dem peripheren Blut

pCR pathologische komplette Remission (nach Resektion von Nekrose oder reifem Teratom)

PD progrediente Erkrankung ("progressive disease")

PEI konventionell dosierte Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid

PRm- tumormarkernegative partielle Remission

PRm+ tumormarkerpositive partielle Remission

RLA retroperitoneale Lymphadenektomie

RTR Residualtumorresektion

sCR chirurgisch komplette Remission (nach Resektion von vitalem Tumorgewebe)

SD stabiler Tumorstatus ("stable disease")

TIP konventionell dosierte Chemotherapie mit Taxol, Ifosfamid und Cisplatin

VeIP konventionell dosierte Chemotherapie mit Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin

VIP konventionell dosierte Chemotherapie ähnlich wie PEI mit geringerer Etoposiddosis

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

Sammler C, Beyer J, Bokemeyer C, Hartmann JT, Rick O (2008):

Risk factors in germ cell tumour patients with relapse or progressive disease after first-line chemotherapy: evaluation of a prognostic score for survival after high-dose chemotherapy

Eur J Cancer. 2008 Jan;44(2):237-43. Epub 2007 Dec 4

11. Erklärung

Ich, Cordula Elisabeth Sammler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Re-Evaluation eines prognostischen Scores bei rezidierten Keimzelltumoren:
Identifikation von Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs eher von einer hochdosierten als von einer konventionellen Salvage-Chemotherapie profitieren
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift