

Zweite Medizinische Klinik des Klinikums Augsburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Günter Schlimok

**Hochdosischemotherapie mit autologer Knochenmark- und Stammzelltransplantation bei
der Behandlung maligner Erkrankungen an der II. Medizinischen Klinik des Klinikums
Augsburg:
5 Jahre Erfahrungen und Ergebnisse.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Florian Standfest
aus Augsburg
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Günther Schlimok

Mitberichterstatter: Prof. Dr. T. Haferlach
Prof. Dr. B. Emmerich

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2004

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
1	Hintergründe	1
2	Methodenvergleich	1
3	Historie	2
4	Bedeutung von Wachstumsfaktoren	2
5	Zielsetzung dieser Arbeit	3
B	Patienten und Methoden	4
I.	Datenerfassung	4
II.	Statistische Auswertung	7
C	Ergebnisse	8
I.	Beschreibung des Gesamtkollektivs	8
1	Verteilung der Erkrankungen und demographische Daten	8
2	Jahresstatistik	9
3	Häufigkeiten verschiedener Transplantationen	10
II.	Leukämien	12
1	Gesamtzahl und Verteilung auf die einzelnen Entitäten	12
2	Jahresstatistik	12
3	Transplantationsverlauf	13
III.	Lymphome	17
1	Gesamtzahl und Verteilung auf die einzelnen Entitäten	17
2	Demographische Daten	17
3	Jahresstatistik	18
4	Prätransplantationsphase	18
5	Ergebnisse	20
5.1	Transplantationsverlauf	20
5.2	Evaluation des Therapierfolges	21

IV.	Solide Tumoren	25
1	Kollektiv	25
1.1	Gesamtzahl und Verteilung auf die einzelnen Entitäten	25
1.2	Jahresstatistik	25
1.3	Demographische Daten	25
1.4	Status zum Zeitpunkt der Transplantation	26
2	Gynäkologische Tumoren	27
2.1	Jahresstatistik	28
2.2	Altersverteilung	28
2.3	Mamma Karzinome	28
2.3.1	Altersverteilung	28
2.3.2	Konditionierungen	29
2.3.3	Ergebnisse	29
2.4	Ovarial Karzinom und CUP-Syndrom	32
3	Keimzelltumoren	32
3.1	Jahresstatistik	32
3.2	Altersverteilung	32
3.3	Konditionierungen	32
3.4	Ergebnisse	33
4	Sarkome	33
4.1	Jahresstatistik	33
4.2	Demographische Daten	34
4.3	Konditionierungen	34
4.4	Ergebnisse	35
5	Andere solide Tumoren	35
5.1	Prätransplantationsphase	36
5.2	Ergebnisse	36

D	Diskussion	37
1	Kollektiv	37
2	Leukämien	37
3	Lymphome	38
4	Solide Tumoren	39
E	Zusammenfassung	41
F	Anhang	42
1	Abbildungsverzeichnis	42
2	Tabellenverzeichnis	43
3	Literaturverzeichnis	45
4	Datenerfassungsbogen	50
5	Danksagung	57
6	Lebenslauf	58

A Einleitung

1 Hintergründe

Die Verwendung des zirkulierenden Blutes als primäre Stammzellquelle für die Repopulation eines aplastischen Knochenmarks stellt ein Konzept dar, das im Prinzip die Entwicklung der fötalen Hämatopoese widerspiegelt. Sobald pluripotente Stammzellen auf dem Blutweg in das Stroma einwandern, wird das fötale Knochenmark zum Ort der Blutbildung. So bedeutet die Transfusion zirkulierender Blutstammzellen beim Erwachsenen eine Wiederholung der pränatalen Aussaat der Hämatopoese in das Knochenmark.

Die Therapie maligner Erkrankungen mit ionisierenden Strahlen und Chemotherapie ist häufig durch die Knochenmarkstoxizität dosislimitiert. Viele höhere und vielleicht kurative Dosen können nur verabreicht werden, wenn sichergestellt ist, daß die Knochenmarkfunktion durch Stammzelltransplantation wieder aufgenommen wird (29).

Für die Transplantation können autologe oder allogene Zellen verwendet werden. Bei der autologen Transplantation werden dem Patienten eigene Zellen entnommen, kryokonserviert und nach der Konditionierung reinfundiert. Primäres Ziel ist die Überbrückung der langandauernden Knochenmarksaplasie nach intensiver Therapie. Die Indikation beschränkt sich dementsprechend auf radio- und chemotherapiesensitive Tumoren.

Die Verwendung autologer hämatopoetischer Stammzellen erlaubt bei Zytostatika oder ionisierende Strahlen, für die die Hämatotoxizität limitierend ist, Dosisescalationen bis zu einem Faktor von zwanzig (37). Voraussetzung für die Durchführung dieser Therapiemodalität ist die Mobilisierung und Gewinnung peripherer Blutstammzellen durch Chemotherapie, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder einer Kombination beider mit anschließender Zytapherese (26,51).

Inzwischen hat sich die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zu einem Standardverfahren in der hämatologisch-onkologischen Therapie entwickelt und wurde im Verlauf der 90er Jahre bei einem zunehmend erweiterten Indikationsspektrum eingesetzt (25). Konsens hinsichtlich der Indikation zur autologen Transplantation besteht bei Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen und akuter myeloischer Leukämie (AML) jenseits der ersten Remission (20).

2 Methodenvergleich

Vorteile peripher gewonnener Stammzellen im Vergleich zu autologem Knochenmark: An erster Stelle steht die Möglichkeit diese ohne Vollnarkose selbst ambulant zu gewinnen. Diese Methode ist nicht nur bedeutend einfacher, sondern auch weit weniger belastend für den Patienten. Eine Stammzellgewinnung ist auch dann noch möglich, wenn auf Grund einer Strahlentherapie das Knochenmark fibrosiert ist. Weiter konnte nachgewiesen werden, daß die Zeitdauer der hämatopoetischen Repopulation und Regeneration kürzer ist (10,50,8).

Obwohl auch neben hämopoetischen Stammzellen Tumorzellen ins periphere Blut mobilisiert werden, ist die Gefahr von Tumorzellkontamination bei peripher gewonnenen Transplantaten möglicherweise geringer als bei Knochenmark (10,7).

Es ist möglich geworden, die Dauer einer schweren Neutro- oder Thrombopenie um etwa 4-6 Tage nach Chemotherapie zu verkürzen. Die infektbedingte transplantationsassoziierte Letalität konnte so auf etwa 2-5 % gesenkt werden. Neben der schnellen hämatopoetischen Regeneration ist auch eine sichere Langzeithämatopoese durch die peripheren Stammzellen als gesichert anzusehen (31).

Zusammengefasst macht die Verwendung von mobilisierten Blutzellen im Vergleich zu Knochenmark die Hochdosistherapie sicherer und letztendlich kosteneffektiver (56).

3 Historie

Primäres Ziel der Knochenmarkstransplantation war, ein krankes hämatopoetisches System durch ein funktionierendes neues zu ersetzen. Ersatz kann notwendig sein, weil das alte Knochenmark entweder fehlt, maligne entartet oder funktionell defekt ist. Erst später kam die Stammzelltransplantation als Ersatz im Rahmen einer intensiven myeloablativen Chemo-/Radiotherapie zur Behandlung unterschiedlicher maligner Neoplasien zum Einsatz. Die transplantierten neuen Vorläuferzellen bilden im Anschluß an die Transplantation durch Proliferation und Differenzierung sämtliche korpuskulären Elemente des Blutes, die Monozyten und Makrophagen im Gewebe und teilweise die Zellen des lymphatischen Systems. Die transplantierten Vorläuferzellen können aus verschiedenen Quellen stammen und von unterschiedlicher Herkunft sein.

Hochdosischemotherapien mit Transplantation von allogenen Knochenmark werden seit Ende der sechziger Jahre erfolgreich in der Therapie hämatologischer Systemerkrankungen angewandt. Die Transplantation autologen Marks als supportive Therapie nach Hochdosischemotherapie findet seit den späten siebziger Jahren zunehmende Verwendung bei der Behandlung hämatologischer Erkrankungen und solider Tumoren. Die Knochenmarkstransplantation hat heute nicht mehr den Stellenwert einer Therapie der letzten Wahl im Endstadium schwerer Krankheiten, sondern frühzeitig integriert in moderne Therapieschemata. Dies spiegelt sich in der Zahl der Transplantationen wider. Während es vor 20 Jahren jährlich noch knapp ein Dutzend Transplantationen waren, so stieg diese Zahl 1994 allein in Europa auf zirka 10000 (21).

1979 berichtete Goldman in der Behandlung von Patienten mit chronisch granulozytärer Leukämie erfolgreich peripher gewonnene Stammzellen transplantiert zu haben (15). Die reguläre Verwendung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Blut für Transplantationen begann erst Mitte der 80er Jahre (18,43,30,27,28).

1990 wurde E.D. Thomas, dem Pionier der Knochenmarkstransplantation, der Nobelpreis für Medizin verliehen und somit die Bedeutung der Knochenmarkstransplantation als etablierte Therapieform besonders hervorgehoben.

4 Bedeutung von Wachstumsfaktoren

Die Entwicklung und Proliferation der Stammzellen kontrolliert eine Gruppe von Glykoproteinen, die als colony stimulating factors bezeichnet wird. Die Nomenklatur geht auf Studien von Metcalf und Moore in Melbourne sowie Sachs in Israel zurück. Das Wachstum, die Reifung und die Aktivierung von hämatopoetischen Zellen ist nur in Anwesenheit dieser Wachstumsfaktoren möglich. Sie wirken im allgemeinen über spezifische Rezeptoren auf ihren Targetzellen. Die Verteilung der Zytokinrezeptoren auf den verschiedenen Stufen der hämopoetischen Differenzierung und Reifung ist für jedes einzelne Zytokin charakteristisch. Eine exakte Einteilung der hämopoetischen Zytokine gelang seit 1989 durch die Charakterisierung und Klonisierung ihrer Gene. Durch den gezielten Einsatz klonierter und rekombinant hergestellter Wachstumsfaktoren ist die Zahl der im Blut zirkulierenden hämopoetischen Stammzellen soweit steigerbar, daß mit wenigen Leukapheresen ausreichend Zellen für eine Stammzelltransplantation gewonnen werden können (12,24).

5 Zielsetzung dieser Arbeit

Im Rahmen der Therapie maligner Erkrankungen werden seit 1992 am Augsburger Zentralklinikum Hochdosismethoden mit autologem Stammzellsupport durchgeführt. Ziel ist die Evaluation der eigenen Ergebnisse hinsichtlich Response, Rezidivraten und Überleben und Vergleich mit Daten anderer Arbeitsgruppen.

B Patienten und Methoden

I. Datenerfassung

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist das Datenmaterial von Patienten der II. Medizinischen Klinik des Zentralklinikums Augsburg.

Ausgewertet werden die in Patientenakten festgehaltenen Daten von 136 Patienten, 56 Männern und 80 Frauen, denen zwischen März 1991 und November 1997 autolog Knochenmark oder periphere Stammzellen transplantiert wurden.

Um alle für diese Arbeit relevanten Daten zusammenzuführen, wurde ein Datenerfassungsbogen erstellt, mit dem Titel: „Datenerfassung Knochenmark-/ periphere Stammzelltransplantation“ (siehe Anhang Nr.1).

Auf dem Deckblatt werden Daten zur Person des Patienten erfaßt, wie Name, Vorname und Geburtsdatum. Es folgt eine grobe Einteilung nach Diagnose in Leukämie, Lymphom oder solider Tumor. Danach wird die Art der Transplantation festgehalten. Es wird unterschieden, ob der Patient allogene, syngene oder autolog transplantiert wurde. Wie schon oben erwähnt, wurden alle Patienten der vorliegenden Arbeit autolog transplantiert. Die Möglichkeiten „allogene“ und „syngene“ wurden der Vollständigkeit halber in den Bogen aufgenommen, um diesen auch später zur Datenerfassung aller transplantierten Patienten in der Klinik weiter verwenden zu können. Weiter wird auf dem Deckblatt unterschieden, ob der Patient Knochenmark oder periphere Stammzellen erhalten hat und ob es sich um eine Einfachtransplantation oder eine Mehrfachtransplantation gehandelt hat. Die Kriterien für letztere Unterscheidung sind folgende: Um eine Einfachtransplantation handelt es sich, wenn nur ein Transplantationsdatum vorliegt, oder wenn mehrere Transplantationsdaten innerhalb weniger Tage ohne zwischenzeitliche erneute Konditionierung aufeinanderfolgen. Um eine Mehrfachtransplantation handelt es sich, wenn mehrere Transplantationsdaten vorliegen und dazwischen eine erneute Konditionierung erfolgte.

Dem Deckblatt folgt das Datenerfassungsblatt „Datenerfassung Leukämie“. Dieses erfaßt das Datum der Erstdiagnose und das Datum der Rezidivdiagnose, oder auch die Daten der Rezidivdiagnosen, für den Fall, daß ein oder mehrere Rezidive vor der Transplantation vorgelegen haben. Darauf folgend sind die Möglichkeiten der genaueren Leukämiediagnose zum Ankreuzen vorgegeben. Dies sind „ALL“ für die akute lymphatische Leukämie, „AML“ für die akute myeloische Leukämie, „MDS“ für das myelodysplastische Syndrom und „CML“ für die chronische myeloische Leukämie. Für eine noch genauere Einteilung folgt danach eine Zeile für den Subtyp der jeweiligen Diagnose.

Im Anschluß wird der Status zum Transplantationszeitpunkt unter gleichlautender Überschrift erfaßt. Dabei wird bei den Leukämien, den Lymphomen und den soliden Tumoren in gleicher Weise vorgegangen, d.h. die im folgenden erläuterten Einteilungskriterien gelten in gleicher Weise für die Erfassungsblätter „Datenerfassung Lymphome“ und „Datenerfassung solider Tumoren“. Für den „Status zum Transplantationszeitpunkt“ bestehen fünf Möglichkeiten. Dies sind entweder eine Transplantation im Zeitraum der 1. kompletten Remission (Abk.: 1. CR, CR aus dem Englischen für „complete remission“), was bedeutet, daß keine Tumormanifestationen mehr nachweisbar sind. Die nächste Möglichkeit ist die Transplantation im Zeitraum der 2. kompletten Remission oder einer späteren kompletten Remission (Abk.: ≥ 2 . CR). Der 3. Punkt ist der Zeitraum der 1. partiellen Remission (Abk.: 1. PR), was einen

Rückgang der Tumorherde um mindestens 50% während der vorhergehenden Chemotherapie bedeutet. Die 4. Möglichkeit ist die 2. partiellen Remission oder eine spätere partielle Remission (Abk.: ≥ 2 . PR). Zuletzt besteht noch die Möglichkeit der Transplantation entweder im Zeitraum der Progression (Abk.: PD, PD aus dem Englischen für „progressive disease“), was das neue Erscheinen oder die Zunahme bestehender Tumormanifestationen um mehr als 25% bedeutet, oder im Zeitraum des „no change“ (Abk.: NC), was einer Abnahme der Tumorherde um weniger als 50% gleichkommt oder einer Zunahme um weniger als 25%.

Lediglich für die chronisch myeloische Leukämie wurde, was den Status zum Transplantationszeitpunkt betrifft, ein Sonderpunkt in den Erfassungsbogen aufgenommen, welcher die für die CML typischen Phasen unterscheidet. Dies sind eine chronische Phase (Abk.: CP), wobei die Möglichkeiten „1. CP“ und „2. CP“ im Bogen zur Auswahl stehen, eine Akzelerationsphase, die die Übergangsphase zwischen chronischer Phase und Blastenschub darstellt, und letztendlich die Blastenkrise.

Im letzten Abschnitt der Datenerfassung Leukämie werden die Vortherapien erfaßt. Die Patienten waren mit einem oder mehreren Chemotherapieschemata behandelt worden. Aus diesem Grund wird das Schema oder die Schemata chronologisch mit dem Behandlungszeitraum und der Anzahl der Zyklen festgehalten. Weiter wird unterschieden, ob der Patient eine Radiatio als Vortherapie erhalten hat oder nicht.

Das Datenerfassungsblatt „Datenerfassung Lymphome“ ist ähnlich aufgebaut wie das der Leukämien. Der erste Punkt ist wieder das Datum der Erstdiagnose, sowie das Datum oder die Daten der Rezidivdiagnose oder –diagnosen. Dazu ist zum jeweiligen Diagnosezeitpunkt das Lymphomstadium zur genaueren Spezifizierung festzuhalten. Die genaue Angabe des Lymphomtyps folgt im Anschluß. Weitere Erfassungspunkte sind wieder der Status zum Transplantationszeitpunkt (Erläuterung, siehe oben), sowie die Vortherapien, wobei im Fall der Lymphome genau wie bei den Leukämien vorgegangen wird.

Beim Datenerfassungsblatt „Datenerfassung solider Tumoren“ kommen zu den bisher erläuterten Punkten noch weitere dazu. Nach der Erfassung der Daten von Erst- und Rezidivdiagnose, bzw. -diagnosen folgt die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation, danach die genaue Diagnose, sowie als Extrapunkt der Rezeptorstatus, für den Fall, daß es sich um ein Karzinom der Mamma handelt. Im Gegensatz zu den Datenerfassungsbögen der Leukämien und der Lymphome werden nach dem Status zum Transplantationszeit unter den Vortherapien neben Radiatio und Chemotherapie noch zusätzlich Operationen erfaßt. Dabei wird die Art und das Datum der Operation festgehalten.

Die nächste Seite erfaßt den ersten Teil der für die Transplantation relevanten Daten. Dazu gehören Daten aus der unmittelbaren Phase vor der Transplantation, die Dosis des Granulozyten stimulierenden Faktors (Abk.: G-CSF, ausführliche Erläuterungen unter dem entsprechenden Kapitel), die Gesamtzahl der Applikationen, das Transplantationsdatum, sowie das Konditionierungsschema.

Der zweite Teil der Transplantationsdaten betrifft die unmittelbare Phase nach der Transplantation. Dazu gehören Daten der hämatopoetischen Regeneration. Am wievielten Tag nach Transplantation haben sich die Leukozyten, am wievielten Tag die Thrombozyten erholt. Im Fall der Leukozyten ist das der Tag, ab dem konstante Werte von über $1,0 \times 10^9/l$ erreicht werden. Zusätzlich wird der Tag erfaßt, an dem die Leukozyten Werte von über $3,0 \times 10^9/l$ erreicht haben. Im Fall der Thrombozyten ist eine Regeneration erreicht, wenn konstante Werte ohne vorherige

Substitution von über $20 \times 10^9/l$ gemessen werden. Auch hier werden zusätzlich die Tage festgehalten, an denen die Thrombozyten Werte von mehr als $50 \times 10^9/l$, bzw. mehr als $100 \times 10^9/l$ überschritten haben. Weiterhin werden die Tage erfasst, an denen nach Transplantation G-CSF (Filgrastim, Neupogen®) verabreicht wurden und die Anzahl an transfundierten Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten.

Im Anschluß folgt die Dokumentation von Komplikationen in der Posttransplantationsphase. Dazu gehört die Frage, ob der Patient Fieber hatte, falls ja, ob ein Keimnachweis erfolgt ist, und wenn ja, welcher Art der Keim war. Es werden die Tage ausgezählt an denen der Patient entweder intravenös Antibiotika, Antimykotika, oder Virostatika bekommen hat.

Weiterhin wurde aus den Akten ermittelt, ob der Patient an einer Stomatitis erkrankt war. Wenn ja, wie viele Tage wurden intravenös Morphine verabreicht, wie viele Tage komplett parenteral ernährt. Zuletzt wurden kardiotoxische Reaktionen, neurologische Komplikationen und gastrointestinale Beschwerden dokumentiert.

Der letzte Erfassungsbogen beschäftigt sich mit der Evaluation des Therapieerfolges. Wie ist der Status des Patienten unmittelbar nach Therapie, d.h., befindet sich der Patient in einer kompletten Remission, einer partiellen Remission, oder, zusammengefaßt als letzte Möglichkeit, ist der Tumorbefund unverändert? Dazu soll der Verlauf der Tumormarker dargestellt werden. Der Wert initial nach Transplantation wird erfaßt, um ihn mit Werten vor der Therapie vergleichen zu können.

Für den Fall, daß bei dem Patienten im Zeitraum zwischen der Therapie und dem Datum der Evaluation ein Rezidiv diagnostiziert wird, wird der Ort und das Datum des Rezidivs festgehalten, sowie die Art der eingeleiteten Therapie. Danach kommen Angaben zum Status praesens, d.h. zum Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Evaluation. Ist der Patient verstorben? Wenn ja, so stehen zur Spezifizierung der Todesursache drei Möglichkeiten zum Ankreuzen zur Auswahl. Diese sind „Therapiekomplikation“, „Rezidiv“ und „andere Ursache“. Im letzteren Fall steht eine zusätzliche Zeile für genauere Angaben zur Verfügung.

Der letzte Teil der Evaluation ist eine abschließende Bestandsaufnahme. Ist der Patient noch am Leben? Ist er rezidivfrei? Kam es zum Auftreten von Spät komplikationen, wenn ja, zu welchen? Besteht noch Kontakt zum Patienten, bzw. kann der aktuelle Krankheitsstatus und Überlebensstatus nicht ermittelt werden („lost of follow up“) und wenn ja, warum? Und am Ende: Wann wurde der Patient zuletzt gesehen?

Anhand der Stationsaufnahmebücher der Intensivstation wurden die Patienten identifiziert, die eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation erhalten hatten und anhand dessen eine Liste erstellt. Mittels Behandlungsjahr, Name, Vorname und Geburtsdatum konnten im Zentralarchiv die jeweiligen Standorte der einzelnen Teile der Krankengeschichte ermittelt werden. Für jeden Patienten wurde ein Datenerfassungsbogen angelegt, in den handschriftlich die entsprechenden Informationen aus der Krankengeschichte übertragen wurden. Daten zu Behandlungen, welche vor 1995 stattgefunden haben, mußten von Mikrofilm gelesen werden. Follow Up Informationen wurden bei noch bestehendem Kontakt aus den Ambulanzakten entnommen. Bei Patienten, zu denen kein direkter Kontakt mehr bestand, wurde soweit möglich der Hausarzt oder der weiterbehandelnde Hämatologe um Informationen gebeten. Ausgehend vom Erfassungsbogen wurden die Daten später in eine elektronische Datenbank eingegeben, welche für diesen Zweck von einem ärztlichen Mitarbeiter der Klinik, Herrn Dr. J. Dani, entworfen worden war.

Für das Ansprechen auf Therapie und für die Evaluation des Verlaufes nach Transplantation wurden Angaben aus den Arztbriefen ohne Standardisierung verwendet.

II. Statistische Auswertung

Die Datenbank wurde mit Hilfe der Microsoft Software Access 97 erstellt. Die anschließende Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 10.0 und 11.0.

C Ergebnisse

I. Beschreibung der Studienpopulation

1 Verteilung der Erkrankungen und demographische Daten

Insgesamt konnten für den Zeitraum 21. März 1991 bis 4. November 1997 136 Patienten mit autologer Stammzelltransplantation identifiziert werden. Von den 136 Patienten, waren 56 Männer (41,2 %) und 80 Frauen (58,8 %), (siehe Tab. 2), davon 50 Frauen mit einem Mammakarzinom.

Alle Patienten wurden entsprechend ihrer Diagnose in eine der drei Untergruppen „Leukämien“, „Lymphome“ und „solide Tumoren“ eingeteilt. Dabei zeigten 14 (10,3 %) eine Leukämie, 50 (36,8 %) ein Lymphom und 72 (52,9 %) einen soliden Tumor (siehe Tab. 1 und Abb. 1).

Tab. 1: Diagnosenverteilung im Kollektiv

Leukämien	14 (10,3 %)
Lymphome	50 (36,8 %)
solide Tumoren	72 (52,9 %)
Gesamt	136 (100,0 %)

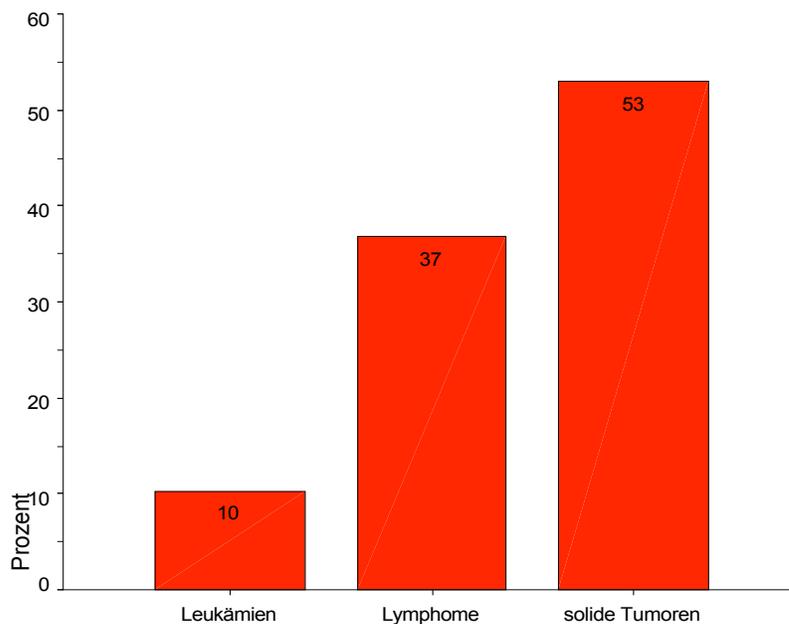


Abb. 1: Verteilung der Patienten auf die einzelnen Tumorentitäten

Tab. 2: Geschlechtsverteilung

Männer	56 (41,2 %)
Frauen	80 (58,8 %)
Gesamt	136 (100,0 %)

Die Altersverteilung in der Gesamtgruppe der Patienten sieht wie folgt aus: Der jüngste Patient war zum Transplantationszeitpunkt 17 Jahre alt, die älteste Patientin 66 Jahre. Im Mittelwert war das Durchschnittsalter 42,94 Jahre und im Median 44 Jahre.

Bei den Leukämien war die jüngste Patientin zum Transplantationszeitpunkt 20 Jahre alt und die älteste 59 Jahre alt (Mittelwert 36 Jahre, im Median 33 Jahre).

Das Altersminimum bei den Lymphomen war 20 Jahre. Die älteste Patientin aus der Gruppe der Lymphompatienten war 66 Jahre alt (Mittelwert 43 Jahre, im Median 46 Jahre).

Unter den soliden Tumoren war der jüngste Patient 17 Jahre alt und die älteste Patientin 62 Jahre alt (mittleres Alter 44 Jahre, im Median 45 Jahre); (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Altersverteilung

Diagnose	Anzahl	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
Leukämien	14	20	59	33	36
Lymphome	50	20	66	46	43
solide Tumoren	72	17	62	45	44
Gesamt	136	17	66	44	43

2 Jahresstatistik

In den ersten Jahren stiegen die Transplantationszahlen kontinuierlich an, von einem Patienten 1991 auf neunundzwanzig 1995. In den folgenden zwei Jahren trat eine Stabilisierung auf einem Niveau knapp über dreißig Patienten ein.

Im Jahr 1991 wurde die erste und in diesem Jahr auch einzige autologe Transplantation vorgenommen. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit einer Leukämie. 1992 fanden vier Transplantationen statt, drei bei Lymphom-Patienten und eine im Rahmen einer Leukämie-Therapie. Solide Tumoren wurden 1993 erstmalig zu den Indikationen hinzugenommen. Mit einer solchen Diagnose wurden fünf Patienten transplantiert, dreizehn in diesem Jahr mit einem Lymphom. 1994 waren es dreizehn Patienten mit soliden Tumoren und sechs mit Lymphomen. Im Jahr 1995 fanden neunundzwanzig Transplantationen statt, sechzehn bei soliden Tumoren, zehn bei Lymphomen und drei bei Leukämien. 1996 waren es vier Transplantationen mehr als im Vorjahr, mit neunzehn soliden Tumoren, zehn Lymphomen und vier Leukämien. Im letzten, bis einschließlich November ausgewerteten Jahr, war die

Transplantationsleistung mit einem Patienten weniger, ähnlich groß. Hier waren es wiederum neunzehn solide Tumoren, acht Lymphome und fünf Leukämien (siehe Abb. 2).

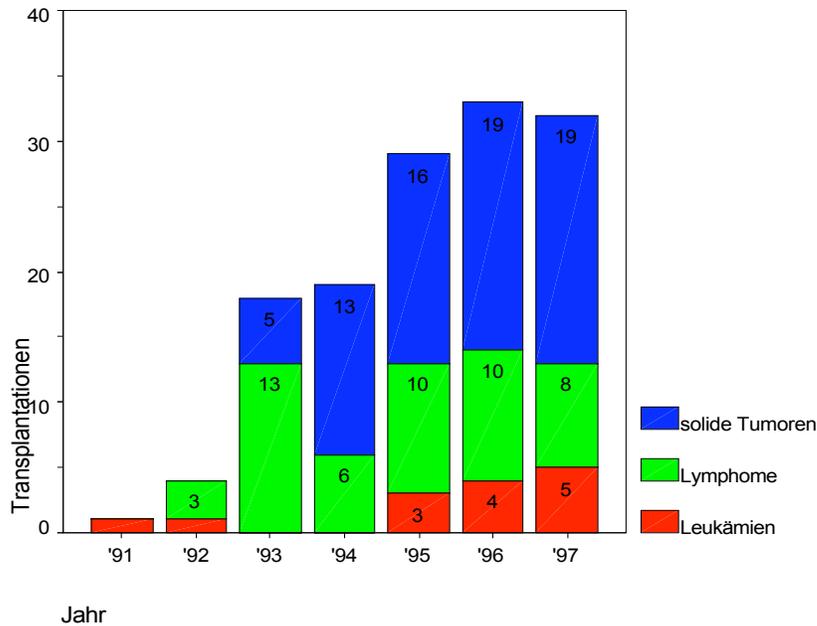


Abb. 2: Entwicklung der Transplantationszahlen und Entitäten 1991-1997

3 Häufigkeiten verschiedener Transplantationen

Als Stammzellquelle wurden 5 Varianten angewendet. Diese waren einerseits die klassische Knochenmarktransplantation (KMT) und andererseits die periphere Stammzelltransplantation (PBSCT für „peripheral blood stem cell transplantation“). Dabei kamen die Knochenmarktransplantation und die periphere Stammzelltransplantation entweder einfach, mehrfach, oder in Kombination zum Einsatz (zur Erläuterung der beiden erstgenannten Fälle, siehe „Methoden“).

Die periphere Stammzelltransplantation wurde einfach 112 mal vorgenommen (82,4 %), die Knochenmarktransplantation 11 mal (8,1 %).

8 mal (5,9 %) wurden Patienten mehrfach periphere Stammzellen transplantiert.

Letztendlich kam die Kombination von peripherer Stammzelltransplantation und Knochenmarkstransplantation 5 mal zur Anwendung (3,6 %), (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Häufigkeit verschiedener Transplantationen: Periphere Stammzelltransplantation (PBSCT), Knochenmarkstransplantation (KMT).

PBSCT einfach	112 (82,4 %)
KMT einfach	11 (8,1 %)
PBSCT mehrfach	8 (5,9 %)
PBSCT + KMT	5 (3,6 %)
Gesamt	136 (100,0 %)

II. Leukämien

1 Gesamtzahl und Verteilung auf die einzelnen Entitäten

Von den 14 Patienten mit Leukämien wiesen 4 (28,6 %) eine akute lymphatische Leukämie (ALL) auf, eine davon Philadelphia-Cromosom positiv. 8 Patienten (57,1 %) hatten die Diagnose „akute myeloische Leukämie“ (AML), davon 3 Patienten (21,4 %) eine sekundäre myeloische Leukämie und 3 ein fortgeschrittenes MDS, das jedoch die formalen Kriterien für eine akute Leukämie noch nicht erfüllte, jedoch wie eine akute Leukämie therapiert wurde.

Eine Patientin (7,1 %) wurde auf Grund einer chronisch myeloischen Leukämie (CML) behandelt.

In einem Fall (7,1 %) war auf Grund fehlender Aktenangaben eine Zuordnung zu einer der drei Gruppen nicht mehr möglich (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Häufigkeiten verschiedener Leukämien: Akute lymphatische Leukämie (ALL), primäre akute myeloische Leukämie (pAML), sekundäre akute myeloische Leukämie nach myelodysplastischem Syndrom (sAML), chronisch myeloische Leukämie (CML).

ALL	4 (28,6 %)
pAML	5 (35,7 %)
sAML	3 (21,4 %)
CML	1 (7,1 %)
ohne Angabe	1 (7,1 %)
Gesamt	14 (100,0 %)

2 Jahresstatistik

Abbildung 3 stellt die Häufigkeit autologer Stammzelltransplantationen bei Leukämie-Patienten im Beobachtungszeitraum zwischen der ersten Transplantation am 21. März 1991 und dem 30. November 1997 dar.

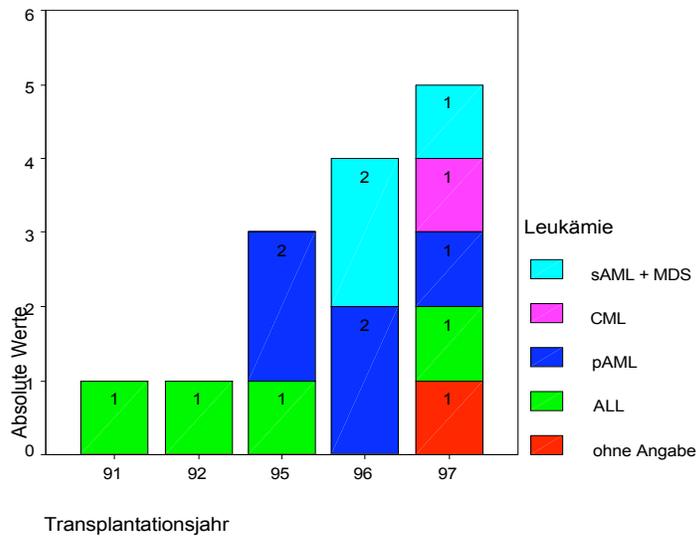


Abb. 3: Jahresstatistik: Akute lymphatische Leukämie (ALL), primäre myeloische Leukämie (pAML), sekundäre myeloische Leukämie (sAML), chronisch myeloische Leukämie (CML).

3 Transplantationsverlauf

64,3 Prozent der Leukämiepatienten (9 Patienten) sind während der ersten kompletten Remission transplantiert worden. Weitere 5 Patienten (35,7 %) wurden während der zweiten oder einer späteren kompletten Remission transplantiert.

In einem Fall war es nicht möglich Angaben zur Art der Konditionierung zu erheben.

Die akuten myeloischen Leukämien, die chronisch myeloischen Leukämien sowie die sekundären akuten myeloischen Leukämien wurden mit der Kombination aus Busulfan und Cyclophosphamid konditioniert.

Von den 4 akuten lymphatischen Leukämien wurden zwei mit Busulfan/Cyclophosphamid konditioniert. Einmal wurde eine Kombination aus Busulfan und VP16 verwendet und einmal eine Kombination aus Cyclophosphamid, VP16 und Ganzkörperbestrahlung (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Konditionierungen: Akute lymphatische Leukämie (ALL), primäre myeloische Leukämie (pAML), sekundäre myeloische Leukämie (sAML), chronisch myeloische Leukämie (CML). Busulfan/Cyclophosphamid (BuCy), Cyclophosphamid (Cyclo), Ganzkörperbestrahlung (TBI).

	BuCy	Busulfan/VP16	Cyclo/VP16/TBI	Gesamt
ALL	2	1	1	4
pAML	5			5
sAML	3			3
CML	1			1
ohne Angabe				1
Gesamt	11	1	1	14

Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ohne erkennbare kausale, nichtinfektiöse Ursache trat in 9 (64,3 %) Fällen auf, 3 (21,4 %) Patienten blieben fieberfrei. Bei 2 (14,3 %) Fällen fehlten wiederum die Aktenangaben (siehe Tab. 7).

Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen oder therapieassoziierte Todesfälle traten keine auf.

Tab. 7: Inzidenz febriler Komplikationen bei Patienten mit Leukämien (n=14)

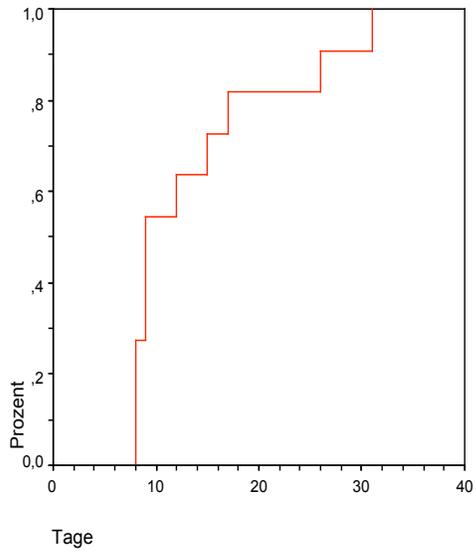
mit Fieber	9 (64,3 %)
ohne Fieber	3 (21,4 %)
ohne Angabe	2 (14,3 %)
Gesamt	14 (100,0)

Regeneration

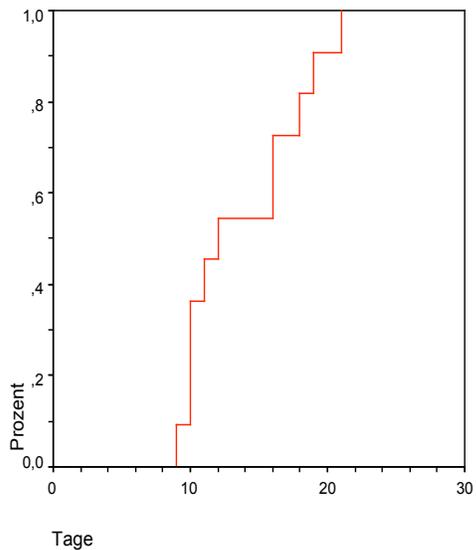
Die mediane Regenerationszeit der Leukozyten ($> 1,0 \times 10^9/l$) betrug 9,0 Tage (Mittelwert $13,82 \text{ d} \pm 23 \text{ d}$), bei einer Streubreite von 23 Tagen (siehe Graphik 1).

Die Thrombozyten erholten sich ($> 20 \times 10^9/l$) im Median innerhalb von 12 Tagen (Mittelwert 13,82 Tage), Streubreite 12 Tage (siehe Graphik 2). Alle Patienten regenerierten hämatopoetisch komplett.

Bei 3 Patienten fehlten jeweils die entsprechenden Aktenangaben.



Graphik 1: Zeit bis zum Ansteigen der Leukozyten $> 1,0 \times 10^9/l$ in Tagen nach Transplantation für Patienten mit Leukämie (n=11)



Graphik 2: Zeit bis zum Ansteigen der Thrombozyten $> 20 \times 10^9/l$ in Tagen nach Transplantation für Patienten mit Leukämie (n=11)

Rezidive und Überleben

Im Beobachtungszeitraum blieben 4 Patienten (28,6 %) ohne Rezidiv. In 10 Fällen (71,4 %) ist es zu einem oder mehreren Rezidiven gekommen.

Die Rezidive verteilen sich wie folgt:

Bei der akuten lymphatischen Leukämie ist es in allen 4 Fällen (100 %) zu einem Rezidiv gekommen.

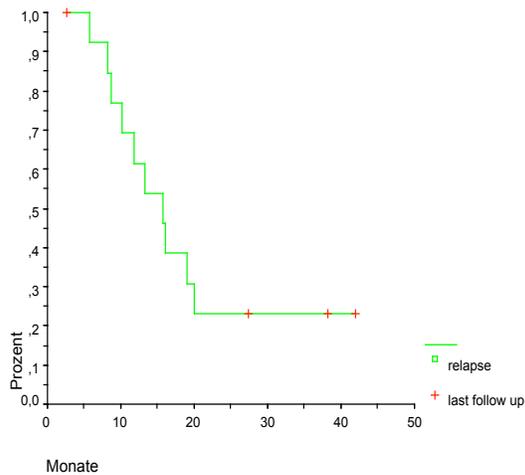
Von den 5 Patienten mit primärer akuter myeloischer Leukämie waren 3 (60 %) ohne und 2 (40 %) mit Rezidiv. Bei den Patienten mit sAML trat in zwei von drei Fällen ein Rezidiv auf. Die chronisch myeloische Leukämie kam in dieser Studie nur einmal vor und in diesem Fall kam es zu einem hämatologischen Rezidiv.

In einem Fall war es auf Grund fehlender Aktenangaben zur Leukämieform nicht mehr möglich, einen Patienten bei der Frage der Rezidivhäufigkeit einzugruppierten.

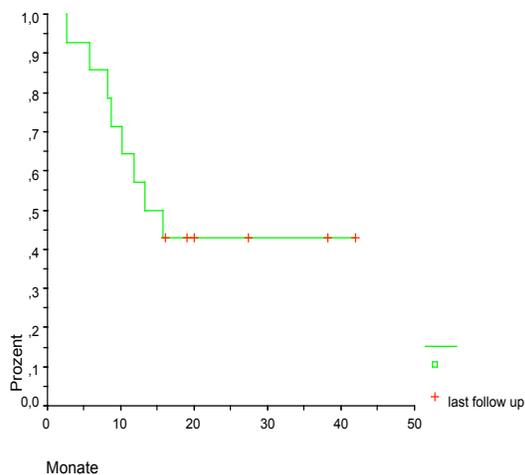
Das 2-Jahres rezidivfreie Überleben betrug 20 %.

Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug 19,55 Monate, bei einer medianen Beobachtungszeit von 14,5 Monate (Spannweite: 2,7 bis 41,9 Monate). Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 23,39 Monate. Alle Rezidive traten innerhalb der ersten 20 Monate nach Tranplantation auf.

Zum Ende des Beobachtungszeitraumes waren 42,9 Prozent der Leukämie-Patienten am Leben (siehe Graphiken 3+4).



Graphik 3: Rezidivfreies Überleben für Patienten mit Leukämie.



Graphik 4: Generelles Überleben für Patienten mit Leukämie.

III. Lymphome

1 Gesamtzahl und Verteilung auf die einzelnen Entitäten

Die Einteilung erfolgte nach der Kiel-Klassifikation (54).

Die Gesamtgruppe der transplantierten Lymphome teilt sich auf in 32 Non-Hodgkin-Lymphome und 15 Hodgkin-Lymphome. In 3 Fällen fehlten die nötigen Angaben zur genauen diagnostischen Einordnung.

Innerhalb der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome wurde entsprechend der damals gültigen Einteilung unterschieden in hochmaligne- und niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. Es wurden 21 hochmaligne und 11 niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome transplantiert, davon 4 Multiple Myelome (siehe Tab. 8+9).

Von den 15 transplantierten Hodgkin-Lymphomen waren zwölf (80,0 %) nodulär-sklerosierend, eines (6,7 %) lymphozytenreich und zwei (13,3 %) gemischtzellig.

Tab. 8: hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

zentroblastisch	11 (52,4 %)
großzellig anaplastisch, B-Zell	5 (23,8 %)
großzellig anaplastisch, T-Zell	2 (9,5 %)
Burkitt Lymphom	2 (9,5 %)
pleomorph großzellig	1 (4,8 %)
Gesamt	21 (100,0 %)

Tab. 9: niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

Multipl. Myelom	4 (36,4 %)
zentroblastisch-zentrozytisch	7 (63,6 %)
Gesamt	11 (100,0 %)

2 Demographische Daten

Der jüngste der insgesamt 50 Lymphompatienten war 20 Jahre alt, der älteste 66 Jahre. Daraus ergibt sich rechnerisch für die Gruppe der Lymphome ein Mittelwert von 43,26 Jahren, im Median ein Transplantationsalter von 46 Jahren und eine Spannweite von 46 Jahren (siehe Tab. 10).

68 Prozent der Patienten mit einem Lymphom waren Männer und 32 Prozent waren Frauen (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Demographische Daten: Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), Morbus Hodgkin (MH).

	hg NHL	lg NHL	MH	Gesamt
Geschlecht (w/m)	7/14 (33,3/66,7 %)	3/8 (27,3/72,7 %)	5/10 (33,3/66,7 %)	16/34 (32,0/68,0 %)
medianes Alter	52	46	35	46

3 Jahresstatistik

Die erste autologe Stammzelltransplantation bei einem Patienten mit einem Lymphom fand am Augsburger Klinikum am 21.03.1992 statt, die letzte innerhalb des Studienzeitraumes am 18.10.1997. In der Zwischenzeit sah die Jahresstatistik wie in Abbildung 4 dargestellt aus:

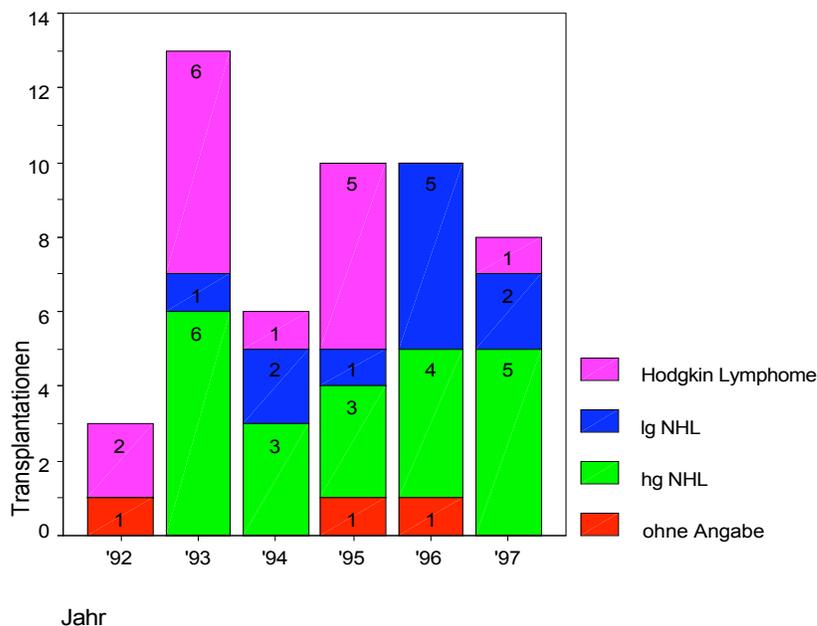


Abb. 4: Verlauf der Transplantationszahlen für Patienten mit Lymphomen im Beobachtungszeitraum: Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL).

4 Prätransplantationsphase

Alle Patienten waren chemotherapeutisch vortherapiert, 12 hatten eine zusätzliche Radiatio erhalten.

Zur Konditionierung kamen 7 verschiedene Schemata zum Einsatz. Die Häufigkeit der jeweiligen Anwendung wird durch Tabelle 11 illustriert.

Tab. 11: Konditionierungsschemata für Patienten mit Lymphomen: Busulfan/Cyclophosphamid (BuCy), BCNU/Ara-C/Melphalan (BEAM), Cyclophosphamid/Etoposid/BCNU (CVB), modifiziertes dosisreduziertes BEAM zur Mehrfachtransplantation (mBEAM), Cyclophosphamid/Adriblastin/Vincristin/Etoposid/Prednisolon (mCHOEP), Ganzkörperbestrahlung (TBI), total marrow irradiation (TMI).

	hg NHL	lg NHL	Hodgkin Lymphome
BuCy	4 (19,0 %)	4 (36,4 %)	-
BEAM	10 (47,6 %)	2 (18,2 %)	11 (73,4 %)
CVB	2 (9,5 %)	-	4 (26,7 %)
mBeam	3 (14,3 %)	-	-
mCHOEP	2 (9,5 %)	-	-
Endoxan/TBI	-	1 (9,1 %)	-
BuCy/TMI	-	4 (36,4 %)	-
Gesamt	21 (100,0 %)	11 (100,0 %)	15 (100,0 %)

Transplantationsstatus

80 % der Patienten mit einem Lymphom erhielten eine Stammzelltransplantation während einer kompletten Remission, 42 % während der ersten, 38 % während einer folgenden kompletten Remission. In 10 % der Fälle handelte es sich zum Transplantationszeitpunkt um eine partielle Remission. Bei zwei Patienten (4 %) konnte durch die vorausgegangene Chemotherapie lediglich eine Krankheitsstabilisierung (no change) erreicht werden. In einem Fall (2 %) ließ sich retrospektiv der Krankheitsstatus zum Transplantationszeitpunkt nicht erheben (siehe Tab. 12).

Tab. 12: Krankheitsstatus zum Transplantationszeitpunkt für Patienten mit Lymphomen: Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), Morbus Hodgkin (MH). Erste komplette Remission (CR1), zweite oder spätere komplette Remission (\geq CR2), erste partielle Remission (PR1), zweite oder spätere partielle Remission (\geq PR2), progrediente Erkrankung/Stabilisierung (PD/NC).

	hg NHL	lg NHL	MH	Gesamt
CR1	14 (66,7 %)	4 (36,4 %)	3 (20,0 %)	21 (44,7 %)
\geq CR2	5 (23,8 %)	3 (27,3 %)	10 (66,7 %)	18 (38,3 %)
PR1	1 (4,8 %)	2 (18,2 %)	-	3 (6,4 %)
\geq PR2	1 (4,8 %)	2 (18,2 %)	1 (6,7 %)	4 (8,5 %)
PD/NC	-	-	1 (6,7 %)	1 (2,1 %)
Gesamt	21 (100,0 %)	11 (100,0 %)	15 (100,0 %)	47 (100,0 %)

5 Ergebnisse

5.1 Transplantationsverlauf

In der Gruppe der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome kam es in einem Fall zum Auftreten von kardiotoxischen Nebenwirkungen. Hierbei handelte es sich um eine passagere toxische Kardiomyopathie. Bei den niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen kam es zweimal zu einem kardiogenen Schock, in einem Fall in Verbindung mit einer Vaskulitis. Alle Toxizitäten waren reversibel.

Die Gruppe der Hodgkin-Lymphome blieb frei von kardiotoxischen Nebenwirkungen.

Fieber war eine häufige Nebenwirkung in der Posttransplantationsphase (siehe Tab. 13). Hierbei zeigte sich keine Assoziation zu bestimmten Konditionierungen.

Tab. 13: Inzidenz febriler Komplikationen bei Patienten mit Lymphomen: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH).

	hg NHL	lg NHL	MH
mit Fieber	11 (52,4 %)	9 (81,8 %)	6 (40,0 %)
ohne Fieber	8 (38,1 %)	2 (18,2 %)	6 (40,0 %)
ohne Angabe	2 (9,5 %)	-	3 (20,0 %)
Gesamt	21 (100,0 %)	11 (100,0 %)	15 (100,0 %)

Bei den hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen kam es bei 42,9 % der Patienten zum Auftreten einer Stomatitis.

Im Falle der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome waren es 54,5 %.

In der Gruppe der Hodgkin-Lymphome wurde sechs Mal eine Stomatitis diagnostiziert, dies entspricht 40 % der Patienten. Hier fehlten jedoch bei 20 % die entsprechenden Aktenangaben.

Drei Patienten aus der Gruppe der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome zeigten neurotoxische Nebenwirkungen.

Im speziellen waren dies eine Amaurosis (mBEAM), ein myoklonisches Syndrom (BuCy) und einmal traten Dysästhesien auf (mBEAM).

Bei den niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, wie auch bei den Hodgkin-Lymphomen wurden keine neurotoxischen Nebenwirkungen registriert.

Toxische Enteritiden wurden bei 3 Patienten mit hochmalignen NHL (6 %), bei 4 mit niedrigmalignen NHL (8 %) und bei zweien mit Morbus Hodgkin (4 %) diagnostiziert.

An schweren Spätkomplikationen trat in je einem Fall bei den Hodgkin-Lymphomen eine BCNU-Pneumopathie sowie eine Strahlenpneumonitis auf, welche als Spätkomplikation zu einer Strahlenfibrose der Lunge führte.

5.2 Evaluation des Therapieerfolges

Regeneration

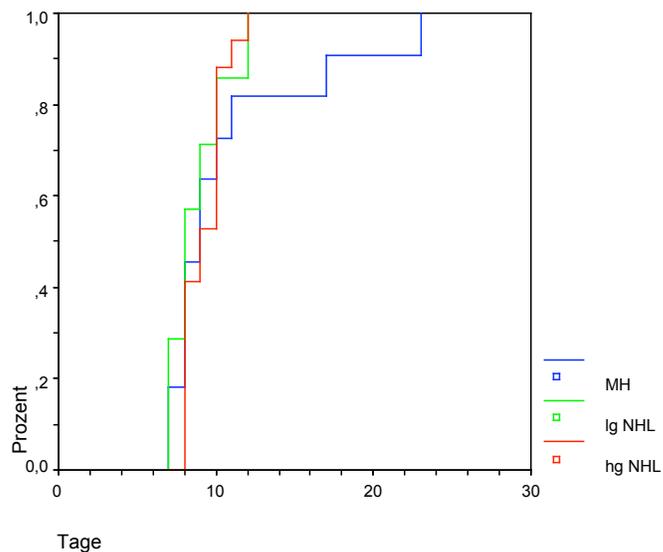
Die Leukozytenregeneration (Leukozytenzahl $> 1,0 \times 10^9/l$) der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome betrug im Median 9,0 Tage bei einer Streubreite von 4 Tagen. Die entsprechenden Regenerationszeiten betragen für die niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome 9,5 Tage (Streubreite 34 Tage) und für die Hodgkin-Lymphome 9,0 Tage (Streubreite 16 Tage).

Für die Thrombozyten stellte sich die Regeneration (Thrombozytenzahl $> 20 \times 10^9/l$) wie folgt dar: Mediane Zeit der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome 10,0 Tage (Streubreite 7 Tage), niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome 9,0 Tage (Streubreite 10 Tage) und Hodgkin-Lymphome 10,0 Tage (Streubreite 16 Tage), (siehe Tab. 14, Graphiken 5+6).

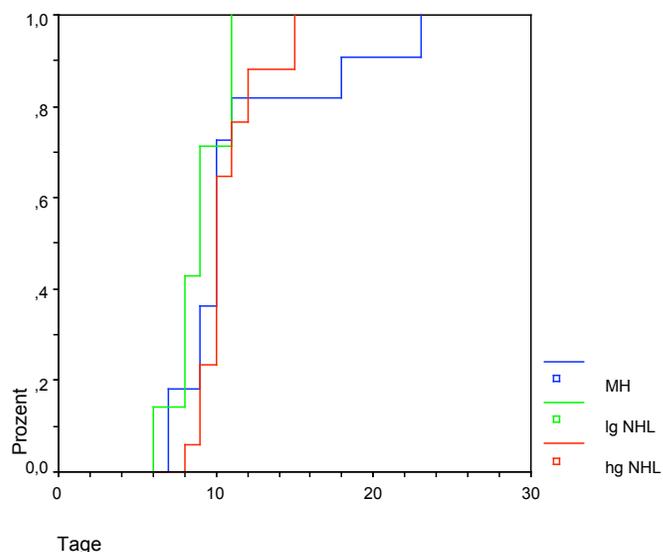
Aufgrund fehlender Aktenangaben konnten 15 Patienten (30 %) nicht mit in die Auswertung eingehen.

Tab. 14: mediane Regenerationszeiten: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH). Leukozyten (Leuko), Thrombozyten (Thrombo).

	hg NHL	lg NHL	MH
Leuko > 1,0	9,0	9,5	9,0
Thrombo > 20	10,0	9,0	10,0



Graphik 5: Dauer bis zur Regeneration der Leukozyten $> 1,0 \times 10^9/l$ in Tagen für Patienten mit Lymphomen (n=35).



Graphik 6: Dauer der Regeneration der Thrombozyten > 20 x 10⁹/l in Tagen für Patienten mit Lymphomen (n=35).

Status nach Therapie

Aus dem ersten Re-Staging ergab sich das folgende Ergebnis: In der Gruppe der 21 hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome erreichten 14 Patienten (66,7 %) eine komplette Remission und 6 Patienten (28,6 %) eine partielle Remission. Von einem Patienten (4,8 %) fehlten die entsprechenden Aktenangaben. Bei den 11 niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen ergab sich bei 8 Fällen (72,7 %) eine komplette Remission und bei 3 (17,3 %) eine partielle Remission. Von den 15 Patienten mit Morbus Hodgkin befanden sich nach Therapie 11 (66,7 %) in kompletter Remission, 3 (20,0 %) in partieller Remission, einer (6,7 %) blieb unverändert (siehe Tab. 15).

Tab. 15: Ansprechen auf Therapie: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH).

	hg NHL	lg NHL	MH	Gesamt
CR vor u. nach Transpl	14 (66,7 %)	7 (73,6 %)	9 (60,0 %)	30 (63,8 %)
PR vor Tranpl → in CR		1 (9,1 %)	1 (6,7 %)	2 (4,3 %)
PR vor u. nach Transplantation	1 (4,8 %)	3 (17,3 %)		4 (8,5 %)
NC vor Transpl → in CR/PR	1 (4,8 %)		1 (6,7 %)	2 (4,3 %)
NC vor u. nach Transpl				
Verschlechterung	4 (19,0 %)		3 (20,0 %)	7 (14,9 %)
Ohne Angabe	1 (4,8 %)		1 (6,7 %)	2 (4,3 %)
Gesamt	21 (100,0 %)	11 (100,0 %)	15 (100,0 %)	47 (100,0 %)

Follow up

Im Median wurden die hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome 15,03 Monate (Spannweite 63,64 Monate) nachbeobachtet, die niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome 29,37 Monate (Spannweite 62,90 Monate) und die Hodgkin-Lymphome 34,97 Monate (Spannweite 58,06 Monate).

Progression

In der Gesamtgruppe der Lymphome kam es in 48 Prozent der Fälle im Beobachtungszeitraum zum Auftreten einer Progression.

Das beste Resultat konnte für die hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome erzielt werden. Hier wurde in 33,3 Prozent der Fälle eine Progression diagnostiziert.

Im Falle der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome sah das Ergebnis annähernd umgekehrt proportional aus. Lediglich 27,3 Prozent der Patienten blieben progressionsfrei.

Bei den Hodgkin-Lymphomen überwogen die progressionsfreien Patienten leicht mit einem Anteil von 53,3 Prozent; (siehe Tab. 16).

Tab. 16: Beobachtungszeitraum (Follow up), Progress, Zeit bis Rezidiv (Time to Relapse): Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH).

	hg NHL	lg NHL	MH
Follow Up			
(in Monaten)			
Median	15,03	29,37	34,97
Spannweite	63,64	62,90	58,06
Progress			
mit Rez.	7 (33,3 %)	8 (72,7 %)	7 (46,7 %)
ohne Rez.	14 (66,7 %)	3 (27,3 %)	8 (53,3 %)

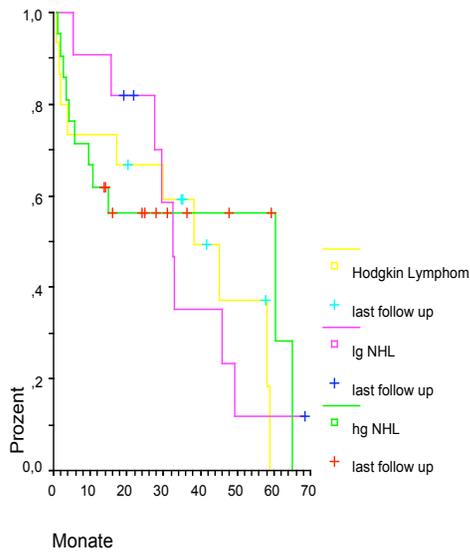
Überleben

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome: Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 60,47 Monate, bei einem insgesamten Beobachtungszeitraum von 64,87 Monaten.

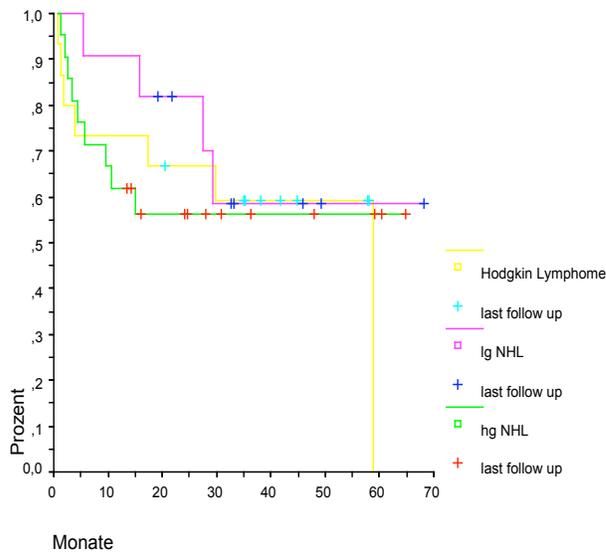
Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome: Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 32,57 Monate, bei einem insgesamten Beobachtungszeitraum von 68,30 Monaten.

Sowohl bei den hochmalignen, wie auch bei den niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen wurde das mittlere Gesamtüberleben nicht im Beobachtungszeitraum erreicht.

Hodgkin Lymphome: Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 44,97 Monate, bei einem maximalen Beobachtungszeitraum von 58,93 Monaten. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit wurde mit dem Ende des Beobachtungszeitraumes erreicht und betrug daher 58,93 Monate.



Graphik 7: Progressionsfreies Überleben: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (Ig NHL), Morbus Hodgkin (MH), (n=47).



Graphik 8: Gesamtüberleben: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (Ig NHL), Morbus Hodgkin (MH), (n=47).

IV Solide Tumoren

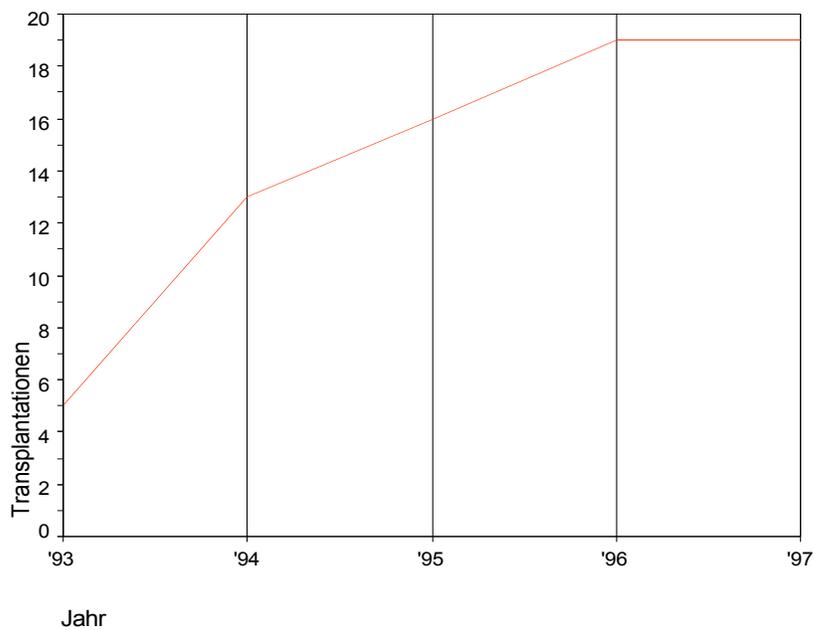
1 Kollektiv

1.1 Gesamtzahl und Verteilung auf die einzelnen Entitäten

Die Gruppe der 72 transplantierten soliden Tumoren teilt sich auf in 53 gynäkologische Tumoren, 6 Keimzelltumoren, 7 Sarkome und in 4 sonstige Tumoren.

1.2 Jahresstatistik

Im Jahr 1993 wurden in Augsburg erstmals autolog Stammzellen bei Patienten mit soliden Tumoren transplantiert. Die Graphik Nr. 9 demonstriert die zunehmenden Transplantationszahlen der folgenden Jahre bis 1997.



Graphik 9: Verlauf der Entwicklung der Transplantationszahlen für Patienten mit soliden Tumoren.

1.3 Demographische Daten

76,4 % der Patienten mit einem soliden Tumor waren Frauen und 23,6 % Männer. Der hohe Anteil an weiblichen Patientinnen mit einem soliden Tumor ergibt sich daraus, daß 36,8 % aller Patienten Frauen mit einem Mammakarzinom sind (69,4 % der soliden Tumore), (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Demographische Daten: Mamma Ca: Mammakarzinom.

	Anzahl	medianes Alter	mittleres Alter	Geschlecht (m/w, %)
gynäkologische Tumoren	50	51,00	49,06	0 / 100
Mamma Ca., adjuvant	40	51,00	49,25	0 / 100
Mamma Ca, metastasiert	10	48,00	47,60	0 / 100
Keimzelltumoren		37,00	34,17	100 / 0
Sarkome		22,00	25,43	71,4 / 28,6
Andere solide Tumoren		33,00	35,20	100 / 0
Gesamt	72	45,00	44,14	23,6 / 76,4

1.4 Status zum Zeitpunkt der Transplantation

Bei den soliden Tumoren waren es 49 Patienten (68,1 %), die während der 1. kompletten Remission transplantiert wurden. Während der 2. oder einer späteren kompletten Remission wurden 16 Patienten (22,2 %) transplantiert. In 1. partieller Remission, sowie im Zustand des „no change“ wurde jeweils ein Patient (1,4 %) transplantiert. In 2. oder einer späteren partiellen Remission wurden 3 Patienten (4,2 %) transplantiert. In 2 Fällen (2,8 %) war es nicht möglich, den genauen Transplantationsstatus zu ermitteln, da die Angaben in den Akten unvollständig waren (siehe Tab. 18 und Abb. 5).

Tab. 18: Krankheitsstatus der Patienten mit soliden Tumoren zum Zeitpunkt der Transplantation: 1. komplette Remission (CR1), 2. oder spätere komplette Remission (\geq CR2), 1. partielle Remission (PR1), 2. oder spätere partielle Remission (\geq PR2), no change (NC).

CR1	49 (68,1 %)
\geq CR2	16 (22,2 %)
PR1	1 (1,4 %)
\geq PR2	3 (4,2 %)
NC	1 (1,4 %)
ohne Angabe	2 (2,8 %)
Gesamt	72 (100,0 %)

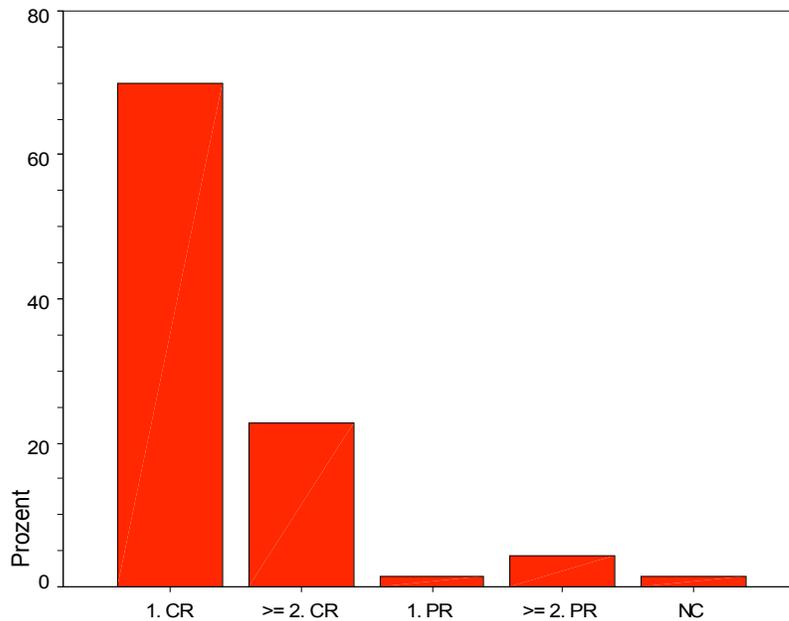


Abb. 5: Krankheitsstatus der Patienten mit soliden Tumoren zum Zeitpunkt der Transplantation: 1. komplette Remission (CR1), 2. oder spätere komplette Remission (\geq CR2), 1. partielle Remission (PR1), 2. oder spätere partielle Remission (\geq PR2), no change (NC).

2 Gynäkologische Tumoren

In der Untergruppe der gynäkologischen Tumoren waren die Mammakarzinome dominierend, die mit 50 Fällen einen Anteil von 69,5 % an den soliden Tumoren insgesamt hatten. Bei den Mammakarzinomen wurde zwischen adjuvant oder metastasierter Form unterschieden. Die adjuvant transplantierten Mammakarzinome stellten mit einer Häufigkeit von 40 Fällen 75,5 % der gynäkologischen Tumoren und 55,6 % der soliden Tumoren. Die zweitgrößte Gruppierung waren die metastasierten Mammakarzinome mit einer Häufigkeit von 10 Fällen (18,9 %). Ferner traten in der Gruppe der gynäkologischen Tumoren zwei metastasierende Ovarialkarzinome (3,8 %) und ein (1,9 %) CUP Syndrom (Cancer of Unknown Primery) auf. Letzteres, ein Lymphknoten-Adeno-Karzinom links supraclavikulär lokalisiert, wurde in der Auswertung mit in die Gruppe der gynäkologischen Tumoren aufgenommen, da es therapeutisch wie ein Mammakarzinom behandelt wurde (siehe Tab. 19).

Tab. 19: Verteilung der Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren.

Mamma Ca, adjuvant	40 (75,5 %)
Mamma Ca, metastasiert	10 (18,9 %)
Ovarial Ca, metastasiert	2 (3,8 %)
CUP Syndrom	1 (1,9 %)
Gesamt	53 (100,0 %)

2.1 Jahresstatistik

Unter den 1993 erstmals in Augsburg transplantierten soliden Tumoren waren drei Patientinnen mit Mammakarzinom. In den folgenden Jahren bis 1997 stieg die Zahl der Transplantationen jeweils, wobei das Mammakarzinom Hauptindikation blieb. Die einzigen anderen gynäkologischen Tumoren waren 1994 zwei Patientinnen mit Ovarial-Karzinomen und 1996 eine Patientin mit einem CUP-Syndrom (Verteilung siehe Abb. 6).

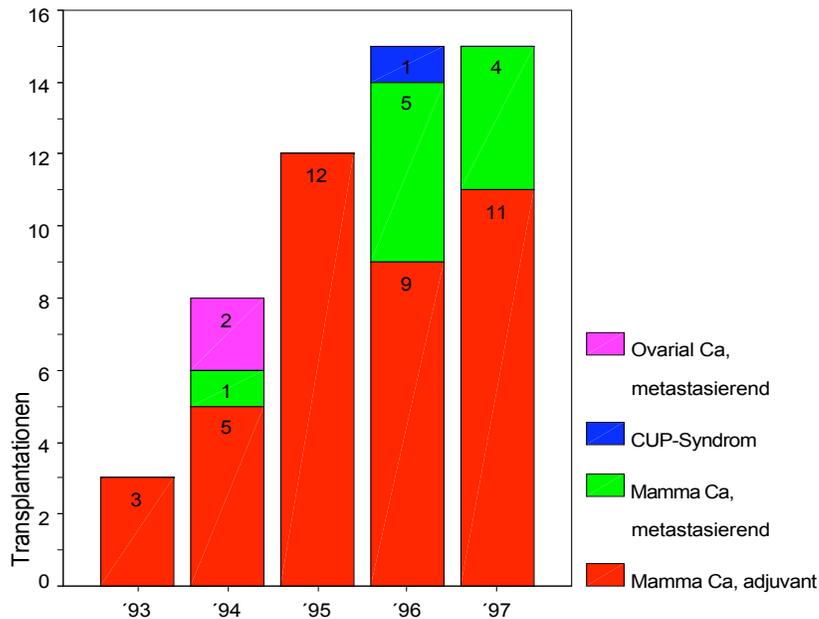


Abb. 6: Entwicklung der Jahreszahlen für Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren.

2.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung bei den Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren sah wie folgt aus: Die jüngste Patientin war 32 Jahre alt, die Älteste 62 Jahre, im Mittel waren die Patientinnen 49,06 Jahre, im Median 51,00 Jahre alt.

2.3 Mamma Karzinome

2.3.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung bei den Mammakarzinomen aus der Gruppe der gynäkologischen Tumoren wurde wegen ihrer zahlenmäßigen Sonderstellung extra untersucht und sah wie in Tabelle 20 dargestellt aus:

Tab. 20: Altersverteilung (in Jahren), Mammakarzinome.

	adjuvant	nicht adjuvant	insgesamt
Mittelwert	49,25	47,60	48,92
Median	51,00	48,00	51,00
Minimum	32	37	32
Maximum	62	58	62

2.3.2 Konditionierungen

Bei der Therapie der Mamma Karzinome kamen 5 verschiedene Konditionierungs-Schemata zum Einsatz. Am häufigsten waren dies 23 mal (46%) VIC-E (Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin, Epirubicin) und 22 mal (44 %) VIC (Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin). Das Hochdosis Sequenztherapie nach Gianni (27) kam in 3 Fällen (6%) zur Verwendung, die Tandem Transplantation nach Seeber (Mitoxantron/Thiotepa) in 2 (4 %) Fällen (siehe Tab. 21)

Tab. 21: Konditionierungen, Mammakarzinome: VIC-E (Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin, Epirubicin), VIC (Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin), Hochdosis Sequenztherapie, Mitoxantron/Thiotepa.

	adjuvant	metastasiert	Gesamt
VIC-E	19 (47,5 %)	4 (40,0 %)	23 (46,0 %)
VIC	17 (42,5 %)	5 (50,0 %)	22 (44,0 %)
Hochdosis Sequenztherapie	3 (7,5 %)	-	3 (6,0 %)
Mitoxantron/Thiotepa	1 (2,5 %)	1 (10,0 %)	2 (4,0 %)
Gesamt	40 (100,0 %)	10 (100,0 %)	50 (100,0 %)

2.3.3 Ergebnisse

Im Falle der adjuvanten Mammakarzinome betrug die mediane Regenerationszeit der Leukozyten ($> 1,0 \times 10^9/l$) 9 Tage bei einer Streubreite von 5 Tagen, die der Thrombozyten ($> 20 \times 10^9/l$) 10 Tage (Streubreite 11 Tage). Die Regenerationszeiten der metastasierten Mammakarzinome waren: Leukozyten 9 Tage (Streubreite 4 Tage), Thrombozyten 9 Tage (Streubreite 6 Tage). Aus dieser Gruppe fehlten von einer Patientin die entsprechenden Daten.

Toxizitäten, therapieassoziierte Todesfälle

In der Gruppe der Mamma Karzinome kam es in insgesamt 6 Fällen (12 %) zum Auftreten von Kardiotoxizität. Unter VIC-E waren dies supraventrikuläre Tachykardien, eine Synkope bei Sinusbradykardie und Sinustachykardien; unter VIC waren es Vorhofflimmern und Tachyarrhythmie, sowie wiederum Sinustachykardien.

Fieber wurde bei 28 Patienten mit (71,8 %) adjuvant transplantierten Mammakarzinomen beobachtet. Bei den metastasierten Mammakarzinomen waren es 4 Fälle (44,4 %). Alle Kardiotoxizitäten waren reversibel. Zwei Mal (4 %) konnten retrospektiv hierzu keine Angaben erhoben werden.

Eine Patientin (2 %) mit einem metastasierten Mammakarzinom starb 47 Tage nach Transplantation durch oligurisches Nierenversagen und atypische interstitielle Pneumonie in partieller Remission (hämatologische Regeneration nach 10 Tagen). Sie war mit Mitoxantron/Thiotepa vorbehandelt.

Bei einer weiteren adjuvant transplantierten Patientin (Konditionierung: Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin) kam es zu einem akuten Nierenversagen, welches in ein chronisches Nierenversagen führte. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug hier 33,2 Monate.

Rezidive und Survival

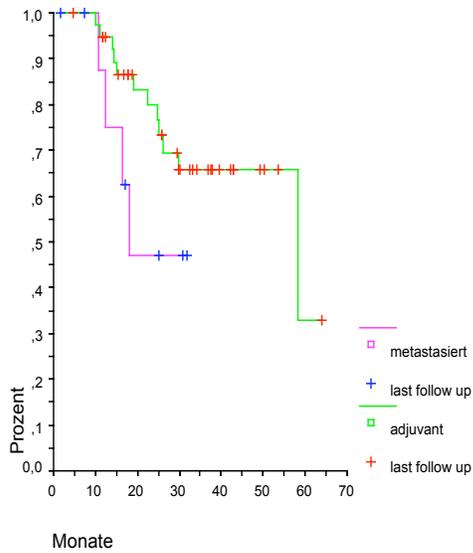
In der Gruppe der nicht adjuvant transplantierten Mammakarzinome blieben 6 Patientinnen (60 %) rezidivfrei bei einem medianen Follow Up von 25,87 Monaten, während 4 Patientinnen (40 %) ein oder mehrere Rezidive erlitten. Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv betrug 9,23 Monate.

Bei den adjuvanten Mammakarzinomen hingegen blieben 27 (67,5 %) rezidivfrei bei einem medianen Follow Up von 16,73 Monaten. In dieser Gruppe erlitten 13 (32,5 %) ein Rezidiv, im Median innerhalb von 15,62 Monaten (siehe Tab. 22).

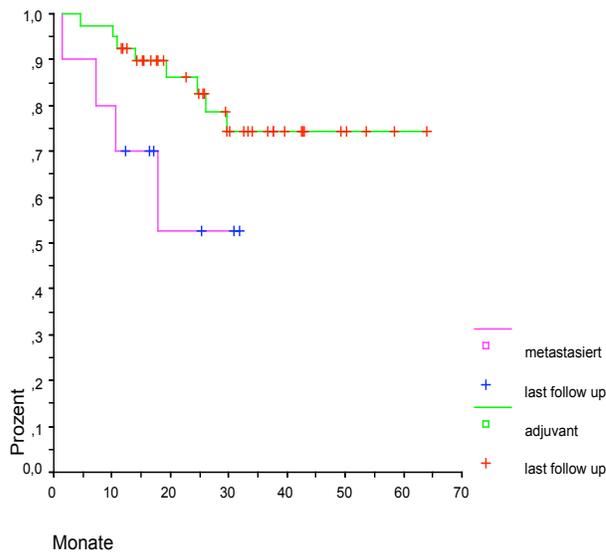
Tab. 22: Rezidivhäufigkeit, Nachbeobachtungszeitraum und Time to Relapse.

	adjuvant	metastasiert	Gesamt
rezidivfrei	27 (67,5 %)	6 (60 %)	33 (66,0 %)
mit Rezidiv	13 (32,5 %)	4 (40 %)	17 (34,0 %)
medianes Follow Up (Monate)	25,87	16,73	25,12
Mean Time to Relapse (Monate)	18,76	10,00	16,74
Gesamt	40 (100,0 %)	10 (100,0 %)	50 (100,0 %)

Die mittlere progressionsfreie Überleben für Patienten mit adjuvanten Mammakarzinomen betrug 58,33 Monate, jenes für metastasierte Mammakarzinome 17,97 Monate. Das mittlere Gesamtüberleben wurde im Beobachtungszeitraum (63,87 Monate und 31,77 Monate) jeweils nicht erreicht. Die 75%-Werte sind: 29,67 Monate für adjuvante Mammakarzinome und 10,57 Monate für die metastasierten (siehe Graphiken 10 + 11).



Graphik 10: Progressionsfreies Überleben für Patientinnen mit Mammakarzinomen bei Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellersatz (n=50).



Graphik 11: Gesamtüberleben für Patientinnen mit Mammakarzinomen bei Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellersatz (n=50).

Todesursachen bei den Mammakarzinomen waren in 11 Fällen (91,7 %) ein Rezidiv und in einem Fall (8,3 %) eine Therapiekomplication. Wie oben bereits beschrieben, starb eine Patientin 47 Tage nach Transplantation an einer Kombination aus oligurischem Nierenversagen und einer atypischen Pneumonie.

2.4 Ovarial Karzinom und CUP-Syndrom

Im Beobachtungszeitraum wurden auch zwei Patientinnen mit metastasierenden Ovarialkarzinomen behandelt. Diese waren 53 und 57 Jahre alt. Konditioniert wurde mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI). Hierunter kam es in der Posttransplantationsphase bei einer Patientin zum Auftreten von Fieber und bei der anderen zu einer peripheren sensomotorischen Neuropathie. Bei beiden kam es zu einem Rezidiv (nach 3,17 und 15,23 Monaten) in dessen Rahmen sie verstarben.

Eine 44 Jahre alte Patientin mit einem Lymphknoten-Adenokarzinom links supraklavikulär (Cancer of Unknown Primary) wurde wie bei der Diagnose Mammakarzinom behandelt und mit Vincristin, Ifosfamid und Carboplatin (VIC) konditioniert. Bei dieser Patientin wurde 11,37 Monaten nach Transplantation ein Rezidiv diagnostiziert, insgesamt wurde sie 21,5 Monate nachbeobachtet und war am Ende des Beobachtungszeitraumes am Leben.

3 Keimzelltumoren

5 Patienten wurden mit nicht-seminomatösen malignen Keimzelltumoren des Hodens und 1 Patient mit einem extragonadalen Keimzelltumor mit einer Hochdosistherapie behandelt.

3.1 Jahresstatistik

Von den 6 Patienten wurde 1994 einer, 1995 zwei und 1996 drei Patienten transplantiert.

3.2 Demographische Daten

Das mittlere Alter dieser Patienten war 34,17 Jahre, im Median waren es 37 Jahre. Der jüngste Patient dieser Gruppe war 26 Jahre alt, der älteste 39 Jahre. Die Patienten waren alles Männer.

3.3 Konditionierungen

Bei der Therapie der Keimzelltumore kamen zwei verschiedene Konditionierungsschemata zum Einsatz (siehe Tab. 23).

Tab. 23: Konditionierungsschemata für Patienten mit Keimzelltumoren: Carboplatin/Vepesid/Ifosfamid (ICE), Carboplatin/Etoposid/Thiotepa.

ICE	5 (83,3 %)
Carboplatin/Etoposid/Thiotepa	1 (16,7 %)
Gesamt	6 (100,0 %)

3.4 Ergebnisse

Toxizitäten, therapieassoziierte Todesfälle

Fieber trat in der Posttransplantationsphase bei drei Patienten auf, einer erkrankte an einer Stomatitis. In einem Fall wurde ein mechanischer Dünndarmbridenileus diagnostiziert. Andere toxische Nebenwirkungen oder therapieassoziierte Todesfälle kamen nicht vor.

Evaluation des Therapieerfolges

Für die Keimzelltumoren betrug die mittlere Regenerationszeit der Leukozyten ($> 1,0 \times 10^9/l$) 8,0 Tage, die der Thrombozyten ($> 20 \times 10^9/l$) im Mittel 9,5 Tage.

Bei beiden Parametern fehlten Angaben von jeweils zwei Patienten.

Im Falle des mediastinalen Keimzelltumores und eines Hodenkarzinomes konnte eine Vollremission erreicht werden. Rezidivfreie Nachbeobachtungszeiten waren hier 30,37 und 47,87 Monate. Bei ersterem entstand durch Carboplatin ein dauerhaft interstitieller Nierenschaden.

Zwei Patienten (33,3 %) erreichten eine partielle Remission. Einer der beiden Patienten verstarb nach 9,73 Monaten durch ein Progredienz mit Lungen- und Hirnfiliae. Der andere Patient wurde 37,27 Monate nachbeobachtet und war am Ende des Beobachtungszeitraumes am Leben.

Für einen Patienten mit Teratokarzinom des Hodens ergab das Staging nach wie vor Transplantation eine partielle Remission. Hier betrug der Nachbeobachtungszeitraum 44,10 Monate, an dessen Ende er am Leben war.

Bei einem weiteren Patienten mit Hodenkarzinom, bei dem der Status nach Transplantation wegen fehlender Daten unklar ist, wurde nach 10,70 Monaten ein Rezidiv diagnostiziert, in dessen Rahmen er nach 15,07 Monaten verstarb.

4 Sarkome

In diese Kategorie zählten ein malignes fibröses Histiozytom, ein neuroektodermaler Tumor, sowie fünf Ewing Sarkome.

4.1 Jahresstatistik

Autologe Stammzelltransplantationen wurden zwischen 1993 und 1997 in 7 Fällen im Rahmen der Therapie von Sarkomen durchgeführt. 1993 bei einem malignen fibrösen Histiozytom, 1994 bei 4 Ewing Sarkomen und 1997 bei einem Ewing Sarkom und einem neuroektodermalen Tumor (siehe Abb. 7).

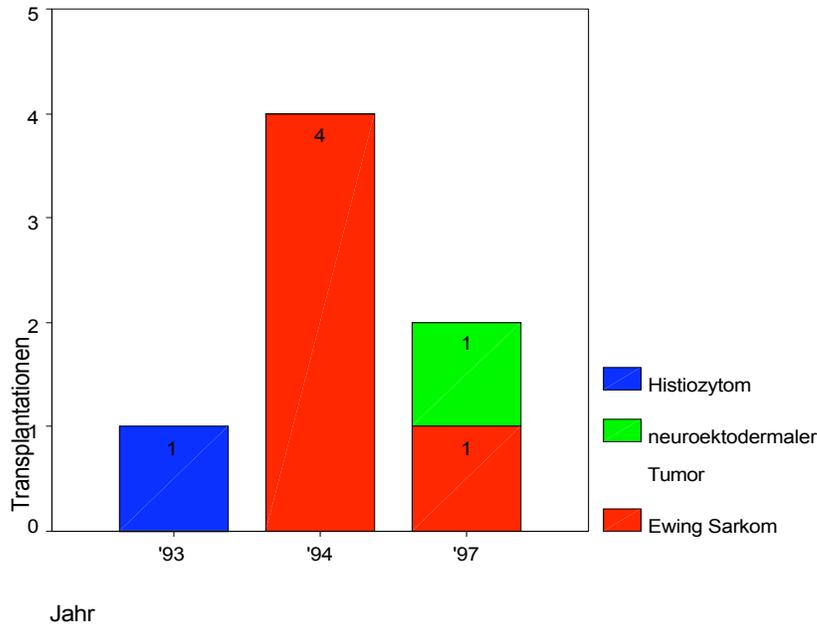


Abb. 7: Entwicklung der Transplantationszahlen für Patienten mit Sarkomen (n=6).

4.2 Demographische Daten

Das mediane Alter in dieser Gruppe betrug zweiundzwanzig Jahre, der jüngste Patient war siebzehn, der älteste siebenundvierzig Jahre alt. Die Gruppe setzte sich aus fünf Männern und zwei Frauen zusammen.

4.3 Konditionierungen

Bei den Sarkom-Patienten kamen fünf Konditionierungsschemata zum Einsatz (siehe Tab. 24).

Tab. 24: Konditionierungsschemata für Patienten mit Sarkomen: Melphalan/Etoposid/Carboplatin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation=TBI), Melphalan/Carboplatin/VP16/TBI, Melphalan/Etoposid, Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid (ICE).

	Ewing Sarkome	neuroektodermaler Tumor	Histiozytom	Gesamt
Melphalan/Etoposid/Carboplatin/TBI	2 (40 %)			2 (28,6 %)
Melphalan/Carboplatin/VP16/TBI	2 (40 %)			2 (28,6 %)
Melphalan/Etoposid	1 (20 %)			1 (14,3 %)
ICE			1 (100,0 %)	1 (14,3 %)
Cyclphosphamid/Carboplatin/Thiotepa		1 (100,0 %)		1 (14,3 %)
Gesamt	5 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	7 (100,0 %)

4.4 Ergebnisse

Toxizitäten, therapieassoziierte Todesfälle

Hier kam es bei zwei Patienten zum Auftreten von Fieber. In einem Fall wurde eine Gastritis im Sinne einer gastroenteritischen Nebenwirkung diagnostiziert. Zum Auftreten weiterer toxischer Nebenwirkungen kam es nicht. Therapieassoziierte Todesfälle kamen nicht vor.

Regeneration

Die mediane Regenerationszeit der Leukozyten ($> 1,0 \times 10^9/l$) betrug 9,0 Tage \pm 2 Tage (die mittlere 9,5 Tage). Die Thrombozyten erholten sich ($> 20 \times 10^9/l$) im Median innerhalb von 10,5 Tagen \pm 2 Tage (im Mittel 10,83 Tage).

Bei beiden Parametern fehlten Angaben von einem Patienten.

Rezidive

Lediglich eine Patientin (14,3 %) mit einem Ewing Sarkom blieb in dieser Gruppe im Beobachtungszeitraum 13,1 Monate rezidivfrei, während 6 Patienten (85,7 %) in einer medianen Zeit von 6,58 Monaten ein Rezidiv hatten (Streubreite 29,20 Monate).

Überleben

Alle Patienten mit Rezidiv verstarben im Beobachtungszeitraum. Die mittlere Überlebenszeit nach Transplantation betrug 16,65 Monate.

5 Andere solide Tumore

An weiteren soliden Tumoren wurden 1995 einem Patienten mit Yolk-Sac-Tumor, zwei Patienten mit kleinzelligen Bronchial-Karzinomen, einem Patienten mit einem Schminke-Tumor (1997) und einem mit einem kleinzelligen Karzinom des Nasen-Rachen-Raumes (1996) autolog Stammzellen transplantiert.

Von den fünf genannten Patienten waren alle Männer, der jüngste war fünfundzwanzig, der älteste fünfundvierzig Jahre alt. Das mediane Alter ergibt dreiunddreißig Jahre.

5.1 Prätransplantationsphase

Bei Schminke-Tumor und Karzinom des Nasen-Rachen-Raumes kam jeweils Vepesid-Ifosfamid-Carboplatin (VIC) zum Einsatz. Von den beiden Bronchial-Karzinomen wurde eines mit Vincristin- Ifosfamid-Carboplatin konditioniert, das andere mit Vepesid-Ifosfamid-Carboplatin plus Epirubicin (VIC-E). Im Falle des Yolk-Sac-Tumors wurde Carboplatin-Etoposid-Ifosfamid (CEI) verwendet.

5.2 Ergebnisse

Toxizitäten, therapieassoziierte Todesfälle

In dieser kleinen und sehr heterogenen Gruppe wurden weder Kardiotoxizität noch Neurotoxizität, Gastotoxizität oder Spätkomplikationen beobachtet. Zwei Mal kam es zum Auftreten von Fieber (Schminke-Tumor und ein Bronchial-Karzinom). In einem Fall wurde eine Stomatitis diagnostiziert (Bronchial-Karzinom). Es gab keine therapieassoziierten Todesfälle.

Überleben

Bei den beiden Bronchial-Karzinomen wurde eine Vollremission und eine partielle Remission erreicht. Im ersten Fall kam es nach zwei Jahren zu einem Rezidiv mit anschließender Todesfolge. Beim letzteren Fall trat nach fünf Monaten ein Frührezidiv auf, welches auch zum Tode führte.

Der Patient mit dem Nasen-Rachen-Raum-Tumor erlitt nach 10,5 Monaten ein Rezidiv, in dessen Zusammenhang er zehn Tage später verstarb.

Das Tumorstaging nach Transplantation beim Schminke-Tumor ergab einen weiteren Progress, welcher 2,7 Monate später zum Tode führte.

Im Falle des Yolk-Sac-Tumores bleibt das Outcome unklar, da keine Informationen zum Patienten mehr zu bekommen waren.

D Diskussion

1 Kollektiv

Transplantationsaktivität in Europa im Studienzeitraum

Die Daten der jährlichen Erhebung zur Transplantationsaktivität in Europa stützten sich 1997 auf die Angaben von 457 Transplantationsteams in 31 europäischen Ländern. Demnach erhielten 1997 16950 Patienten erstmalig eine Stammzelltransplantation in Europa. 28% dieser Transplantate waren allogenen Ursprungs und 72% autolog. 7% der autologen Transplantate stammten aus Knochenmark und 93% von peripher gewonnenen Blutstammzellen. 1991 hingegen waren es 4961 Transplantationen, 44% allogen und 56% autolog. 90% der autologen und alle allogenen Transplantate stammten aus Knochenmark.

Die Hauptindikationen stellten sich 1997 wie folgend dar: 31% Leukämien (30% hiervon autolog), 40% Lymphome (94% autolog), 24% solide Tumoren (99% autolog) und 5% der Transplantationen wurde bei nicht-malignen Erkrankungen durchgeführt. In allen Kategorien wurde seit 1991 ein Zuwachs beobachtet. Für Indikationen autologer Transplantationen wurde ein hoher relativer Zuwachs-Index beschrieben für myelodysplastische Syndrome, multiple Myelome und Karzinome der Brust, hingegen eine relative Abnahme bei Leukämien (22).

Am Augsburger Klinikum fand eine Entwicklung von 1 autologen Transplantation 1991 auf 32 Transplantationen 1997 statt. Im Längsschnitt des Studienzeitraumes stellten die soliden Tumoren mit 52,9% die relativ häufigste Indikation, gefolgt von den Lymphomen (36,8%) und den Leukämien (10,3%). Bei allen 5 Transplantationen der Jahre 1991 und 1992 kam Knochenmark zum Einsatz. In den Jahren 1996 und 1997 hingegen stellte Knochenmark nur noch einen Anteil von 1,5 % der Transplantate. Damit entspricht die Entwicklung in Augsburg sowohl von der verwendeten Stammzellquelle als auch der Indikation den weltweit beobachteten oben aufgeführten Zahlen, wobei im Vergleich die soliden Tumoren dominieren, was jedoch der Ausrichtung und dem Forschungsschwerpunkt der Klinik entspricht.

2 Leukämien

Hochdosischemotherapie, mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung, gefolgt von Stammzellgabe hat sich zu einer häufigen Methode der Postremissionstherapie bzw. Konsolidierung bei Patienten mit akuter AML entwickelt (44,18,19,34,47). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß mittels peripherer Blutstammzellen äquivalentes Überleben bei schnellerer Erholung von Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen gegenüber der Gabe von Knochenmark erreicht werden kann (46,55).

Eine Statistik von 2002 der European Group for Blood and Marrow Transplantation ergab bei erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie 5 Jahre nach autologer Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission eine Rezidivrate von 60 % ± 2 %, ein Leukämie-freies Überleben von 36 % ± 2 %, sowie ein Gesamtüberleben von 42 % ± 2 % (16). Die Augsburger Daten zu Patienten mit ALL stellen sich auch unter Berücksichtigung der

Fallzahlen schlechter dar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass 1 Patient in 1. Remission PL-Chromosom positiv war und die drei anderen in 2. Remission transplantiert wurden.

Cahn et al. (11) verglichen 1995 das Outcome von AML-Patienten, welche älter als 50 Jahre waren, mit dem von jüngeren Patienten. Die Wahrscheinlichkeit eines 4-Jahres Leukämie-freien Überlebens war $34 \% \pm 5 \%$ für die älteren Patienten und $43 \% \pm 2 \%$ für die jüngeren. Für Gesamtüberleben wurden $35 \% \pm 6 \%$ und $48 \% \pm 2 \%$ errechnet. In Bezug auf die Rezidivwahrscheinlichkeit ergab sich für diese beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($52 \% \pm 7 \%$ v $50 \% \pm 2 \%$).

Eine neuere Studie (2000) von Reiffers et al. (46) verglich autologe Blutzell- gegen Knochenmarktransplantation in der Behandlung von akuten myeloiden Leukämien in kompletter Remission in einer retrospektiven Analyse von EBMT Daten. Die Rate an 2-Jahres Leukämie-freiem Überleben betrug für die Gesamtgruppe der Patienten $52 \pm 1 \%$, die Rezidivrate betrug $43 \pm 1 \%$ und das generelle Überleben $58 \pm 1 \%$. Insgesamt wurde ein besseres Outcome bei gepurgtem Knochenmark im Vergleich zu Blutstammzellen beobachtet. In Augsburg wurden fast ausschließlich Transplantationen peripherer Stammzellen vorgenommen und kein Puring durchgeführt.

Die Rezidivrate für Patienten mit AML in dieser Arbeit entspricht den Zahlen in der Literatur. Insgesamt sind die Fallzahlen jedoch zu gering, um Vergleiche in Bezug auf das Überleben ziehen zu können.

Wiederum eine frühere Studie von Reiffers et al. (45) befasste sich mit der Bedeutung autologer Transplantation im Rahmen der Behandlung von chronisch myeloischen Leukämien. Aus der Datenauswertung von 95 Patienten aus verschiedenen europäischen Zentren ergab sich ein tatsächliches Überleben nach 4 Jahren von $83.3 \% \pm 10 \%$.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde lediglich eine Patientin mit CML behandelt. Diese Patientin befand sich nach 38,2 Monaten am Ende des Beobachtungszeitraumes in anhaltender Remission.

3 Lymphome

In randomisierten Studien konnte bisher nur für wenige Situationen und Entitäten der Vorteil für die Hochdosistherapie klar gezeigt werden.

Geisler et al. (13) untersuchten 100 Patienten mit malignen Lymphomen, welche mittels Hochdosis-BEAM und anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt worden waren. Die Response sah wie folgt aus: 23 % erste Remission, 69 % späteres chemosensitives Stadium und 8 % Chemotherapieresistenz. Das generelle 4-Jahres-Überleben betrug 45 %, das progressionsfreie Überleben 40 %.

Attal et al. (2) wiederum verglichen prospektiv randomisiert 100 Patienten mit Multiplen Myelomen nach konventioneller Chemotherapie mit derselben Anzahl nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Knochenmarktransplantation. Bei der Hochdosistherapie-Gruppe konnte eine Response-Rate von 81 % ermittelt werden, hiervon 21 % komplette Remissionen. Das tatsächliche mediane event-free survival lag bei 27 Monaten, bei einem medianen Follow Up von 41 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit eines 5-Jahres event-free survival lag bei 28 %, die für das Gesamtüberleben bei 52 %.

Eine weitere prospektive Studie von Philip et al. (42), die sogenannte PARMA-Studie, untersuchte Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Knochenmarktransplantation als therapeutische Option in der Behandlung von

55 rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen. Es konnte ein klarer Vorteil für den Transplantationsarm gezeigt werden. Die Response-Rate betrug 84 %. Bei einem medianen Follow Up von 63 Monaten ergab sich nach 5 Jahren ein event-free survival von 46 % und ein Gesamtüberleben von 53 %. 47,3 % der Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv.

Während die Gesamtprognose für Patienten mit M. Hodgkin heute als sehr gut angesehen werden darf, haben Patienten, die nicht auf die Primärtherapie ansprechen bzw. kurze Zeit später rezidivieren, unter Fortführung einer konventionellen Therapie keine Chance auf Heilung mehr. 158 Fälle mit fortgeschrittener Hodgkin Erkrankung aus der Datenbank der französischen Gesellschaft für Knochenmarktransplantation wurden von Moreau et al. (36) retrospektiv analysiert. Nach einem medianen Follow Up von 46 Monaten (Spannweite 8- 123) waren 76.6 % der Patienten am Leben, 70.2 % in anhaltend kompletter Remission. Die kumulative Wahrscheinlichkeit eines 5-Jahres Gesamtüberlebens war 75.2 %, die eines 5-Jahres event-free survival 66.1 %. Als einzig signifikanter prognostischer Faktor wurde der Krankheitsstatus zum Transplantationszeitpunkt angegeben.

Lazarus et al. (32) hingegen untersuchten retrospektiv 414 Fälle von Hodgkin-Erkrankung nach Autotransplantation. Zum Transplantationszeitpunkt waren 295 mit erstem Rezidiv und 119 in zweiter kompletter Remission. Diese wurden im Median 46 Monate nachbeobachtet (Spannweite 5-96). Die Rezidivrate der ersten Gruppe war 37 %, die der zweiten 20 %. Das Gesamtüberleben bei Transplantation bei erstem Rezidiv nach 3 Jahren war 58 %, bei Transplantation in zweiter Remission 75 %, die errechnete Wahrscheinlichkeit für disease-free survival in der ersten Gruppe 46 %, in der zweiten 64 %.

Für Patienten mit rezidivierter Hodgkin-Erkrankung kamen Schmitz et al. (49) zu dem Schluss, daß Hochdosis-BEAM und Transplantation hämatopoetischer Stammzellen gegenüber konventioneller Chemotherapie eine Verbesserung hinsichtlich Therapieversagen ergibt, unabhängig von der Dauer der initialen Remission.

Die Ergebnisse der Augsburger Hodgkin Patienten stellen sich vergleichsweise schlechter dar. Bei einem kürzeren medianen Nachbeobachtungszeitraum (35 Monate) zeigt sich eine Rezidivrate von 46,7 %. Die Wahrscheinlichkeit eines 5-Jahres progressionsfreien Überlebens war geringer als 50 %, die eines 5-Jahres Gesamtüberlebens lag unter 60 %. Bei einer Fallzahl von 15 sind jedoch die Unterschiede nicht signifikant.

4 Solide Tumoren

Mammakarzinom

Die adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom hat die Möglichkeit eingeführt, Mikrometastasen zu eliminieren. Bei bestehender Metastasierung kann oft ein Rückgang der Tumormasse erreicht werden, aber nur selten eine komplette Remission. Mehr als die Hälfte aller Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom stirbt innerhalb von 5 Jahren, und über 50 % derer mit primärem Mammakarzinom und hohem Risiko fällt der Krankheit zum Opfer trotz bester Chirurgie, Chemo-, Strahlen- und Hormontherapie (37,38).

Adjuvant

Drei randomisierte Phase III Studien zur adjuvanten Hochdosistherapie ergaben Prozentraten zwischen 68 % und 71 % für 3-Jahres event-free survival und zwischen 79 % und 82 % für generelles 3-Jahres Überleben, bei einem medianen Follow Up zwischen 2,0 und 4,1 Jahren (48,40,5), jedoch ohne Vorteil gegenüber einer konventionellen Therapie.

Bei unseren Patientinnen betrug das mediane Follow Up 2,2 Jahre, 64 % 3-Jahres relapse-free survival, 74 % generelles 3-Jahres Überleben und decken sich damit mit der Literatur. Unsere Patienten wurden in einem Zeitraum transplantiert, als Phase II-Studien noch einen vermeintlichen Vorteil für die Hochdosistherapie ergaben und entsprechende Daten aus Phase III-Studien noch nicht vorlagen.

Metastasiert

Dem gegenüber können die die Ergebnisse aus wiederum drei randomisierten Studien zur Hochdosistherapie mit Stammzellsupport beim metastasierten Mammakarzinom gestellt werden. In der größten Studie, der Philadelphia Intergroup (184 Patienten) erreichten 6 % ein 3-Jahres event-free survival und 32 % ein generelles 3-Jahres Überleben. Das mediane Follow Up betrug hier 3,1 Jahre, die median time to progression 9,6 Monate. In der Duke Crossover Study (98 Patienten) betrug das 3-Jahres event-free survival 32 %, das generelle 3-Jahres Überleben 41 % (medianes Follow Up 3,1 Jahre). Weiter wäre noch die French Pegase 4 Studie zu nennen (61 Patienten): 49 % 3-Jahres event-free survival und 55 % generelles 3-Jahres Überleben (medianes Follow Up 4,4 Jahre); (53,39,33). Bei den metastasierten Mammakarzinomen lässt sich ein Vergleich schon auf Grund eines deutlich kürzeren Follow Up nicht ziehen (medianes Follow Up 1,4 Jahre). Für relapse-free survival (im Mittel 1,9 Jahre) und generelles Überleben (im Mittel 1,8 Jahre) sind entsprechend keine 3-Jahres-Daten vorhanden. Die median time to progression entspricht jedoch der von Stadtmauer et al. (53) gefundenen.

Für andere solide Tumoren außer den Mammakarzinomen existieren in der Literatur lediglich Kasuistiken. Darüber hinaus sind die entsprechenden Fallzahlen in Augsburg so klein, daß keine Grundlage für eine sinnvolle Diskussion besteht.

E Zusammenfassung

Zwischen 1992 und 1997 wurden am Augsburger Zentralklinikum im Rahmen der Therapie maligner Erkrankungen bei 136 Patienten eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse aus diesen Behandlungen in Kontext zu denen anderer Zentren zu stellen. Hinsichtlich Ansprechen auf Therapie, Progress und Überleben wurden weder für Leukämien, noch für Lymphome oder solide Tumoren bedeutende Abweichungen gefunden. Auf Grund der Vielzahl an untersuchten Entitäten waren die Fallzahlen jedoch zu gering, um Aussagen über Signifikanz treffen zu können.

F Anhang

1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Patienten auf die einzelnen Tumorentitäten

Abb. 2: Entwicklung der Transplantationszahlen und Entitäten 1991-1997.

Abb. 3: Jahresstatistik: Akute lymphatische Leukämie (ALL), primäre myeloische Leukämie (pAML), sekundäre myeloische Leukämie (sAML), chronisch myeloische Leukämie (CML).

Abb. 4: Verlauf der Transplantationszahlen für Patienten mit Lymphomen im Beobachtungszeitraum: Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL).

Abb. 5: Krankheitsstatus der Patienten mit soliden Tumoren zum Zeitpunkt der Transplantation: 1. komplette Remission (CR1), 2. oder spätere komplette Remission (\geq CR2), 1. partielle Remission (PR1), 2. oder spätere partielle Remission (\geq PR2), no change (NC).

Abb. 6: Entwicklung der Jahreszahlen für Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren.

Abb. 7: Entwicklung der Transplantationszahlen für Patienten mit Sarkomen (n=6).

Graphik 1: Zeit bis zum Ansteigen der Leukozyten $> 1,0 \times 10^9/l$ in Tagen nach Transplantation (n=11)

Graphik 2: Zeit bis zum Ansteigen der Thrombozyten $> 20 \times 10^9/l$ in Tagen nach Transplantation (n=11)

Graphik 3: Rezidiefreies Überleben.

Graphik 4: Generelles Überleben.

Graphik 5: Dauer bis zur Regeneration der Leukozyten $> 1,0 \times 10^9/l$ in Tagen für Patienten mit Lymphomen (n=35).

Graphik 6: Dauer der Regeneration der Thrombozyten $> 20 \times 10^9/l$ in Tagen für Patienten mit Lymphomen (n=35).

Graphik 7: Progressionsfreies Überleben: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH), (n=47).

Graphik 8: Generelles Überleben: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH), (n=47).

Graphik 9: Verlauf der Entwicklung der Transplantationszahlen für Patienten mit soliden Tumoren.

Graphik 10: Progressionsfreies Überleben für Patientinnen mit Mammakarzinomen bei Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellersatz (n=50).

Graphik 11: Gesamtüberleben für Patientinnen mit Mammakarzinomen bei Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellersatz (n=50).

2 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Diagnosenverteilung im Kollektiv
- Tab. 2: Geschlechtsverteilung
- Tab. 3: Altersverteilung
- Tab. 4: Häufigkeit verschiedener Transplantationen: Periphere Stammzelltransplantation (PBSCT), Knochenmarkstransplantation (KMT).
- Tab. 5: Häufigkeiten verschiedener Leukämien: Akute lymphatische Leukämie (ALL), primäre myeloische Leukämie (pAML), sekundäre myeloische Leukämie nach myelodysplastischem Syndrom (sAML), chronisch myeloische Leukämie (CML).
- Tab. 6: Konditionierungen: Akute lymphatische Leukämie (ALL), primäre myeloische Leukämie (pAML), sekundäre myeloische Leukämie (sAML), chronisch myeloische Leukämie (CML).
Busulfan/Cyclophosphamid (BuCy), Cyclophosphamid (Cyclo), Ganzkörperbestrahlung (TBI).
- Tab. 7: Inzidenz febriler Komplikationen bei Patienten mit Leukämien (n=14)
- Tab. 8: hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Tab. 9: niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Tab. 10: Demographische Daten: Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), Morbus Hodgkin (MH).
- Tab. 11: Konditionierungsschemata für Patienten mit Lymphomen: Busulfan/Cyclophosphamid (BuCy), BCNU/Ara-C/Melphalan (BEAM), Cyclophosphamid/Etoposid/BCNU (CVB), modifiziertes dosisreduziertes BEAM zur Mehrfachtransplantation (mBEAM), Cyclophosphamid/Adriablastin/Vincristin/Etoposid/Prednisolon (mCHOEP), Ganzkörperbestrahlung (TBI), total marrow irradiation (TMI).
- Tab. 12: Krankheitsstatus zum Transplantationszeitpunkt für Patienten mit Lymphomen: Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), Morbus Hodgkin (MH). Erste komplette Remission (CR1), zweite oder spätere komplette Remission (\geq CR2), erste partielle Remission (PR1), zweite oder spätere partielle Remission (\geq PR2), progrediente Erkrankung/Stabilisierung (PD/NC).
- Tab. 13: Inzidenz febriler Komplikationen bei Patienten mit Lymphomen: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH).
- Tab. 14: mediane Regenerationszeiten: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH). Leukozyten (Leuko), Thrombozyten (Thrombo).
- Tab. 15: Ansprechen auf Therapie: Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH).
- Tab. 16: Beobachtungszeitraum (Follow up), Progress, Zeit bis Rezidiv (Time to Relapse): Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (hg NHL), niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (lg NHL), Morbus Hodgkin (MH).

- Tab. 17: Demographische Daten.
- Tab. 18: Krankheitsstatus der Patienten mit soliden Tumoren zum Zeitpunkt der Transplantation: 1. komplette Remission (CR1), 2. oder spätere komplette Remission (\geq CR2), 1. partielle Remission (PR1), 2. oder spätere partielle Remission (\geq PR2), no change (NC).
- Tab. 19: Verteilung der Patientinnen mit gynäkologische Tumoren.
- Tab. 20: Altersverteilung (in Jahren), Mammakarzinome.
- Tab. 21: Konditionierungen, Mammakarzinome: VIC-E (Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin, Epirubicin), VIC (Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin), Hochdosis Sequenztherapie, Mitoxantron/Thiotepa.
- Tab. 22: Rezidivhäufigkeit, Nachbeobachtungszeitraum und Time to Relapse.
- Tab. 23: Konditionierungsschemata für Patienten mit Keimzelltumoren: Carboplatin/Vepesid/Ifosfamid (ICE), Carboplatin/Etoposid/Thiotepa.
- Tab. 24: Konditionierungsschemata für Patienten mit Sarkomen: Melphalan/Etoposid/Carboplatin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation=TBI), Melphalan/Carboplatin/VP16/TBI, Melphalan/Etoposid, Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid (ICE).

3 Literaturverzeichnis

- 1 Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, Pelz CJ, Fay FW, Fields KK, Freytes CO, Gale RP, Hillner BE, Holland HK, Kennedy MJ, Klein JP, Lazarus HM, McCarthy PL, Jr. Saez R, Spitzer G, Stadtmauer EA, Williams SF, Wolff S, Sobocinski KA, Armitage JO, Horowitz MM (1997) High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 15:1870.
- 2 Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996 Jul 11;335(2):91-7.
- 3 Bell AJ, Hamblin TJ, Oscier DG: Peripheral Blood Stem Cell Autografting. *Hematological Oncology* 1987 (5): 45-55.
- 4 Bell AJ, Oscier DG, Figs A, Hamblin TJ. Use of circulating stem cells to accelerate myeloid recovery after autologous bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1987 Oct;67(2):252-3.
- 5 Bergh J: Results from a randomized adjuvant breast cancer study with high-dose chemotherapy with CTCb supported by autologous bone marrow stem cells versus dose-escalated and tailored FEC therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:2a, 1999 (abstr 3).
- 6 Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, Serke S, Huhn D, Stieger W. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol* 1995 Jun;13(6):1328-35.
- 7 Brockstein BE, Ross AA, Moss TJ, Kahn DG, Hollingsworth K, Williams SF. Tumor cell contamination of bone marrow harvest products: clinical consequences in a cohort of advanced-stage breast cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *J Hematother* 1996 Dec;5(6):617-24.
- 8 Brugger W, Birken R, Bertz H, Hecht T, Pressler K, Frisch J, Schulz G, Mertelsmann R, Kanz L. Peripheral blood progenitor cells mobilized by chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor accelerate both neutrophil and platelet recovery after high-dose VP16, ifosfamide and cisplatin. *Br J Haematol* 1993 Jul;84(3):402-7.
- 9 Brugger W, Bross KJ, Glatt M, Weber F, Mertelsmann R, Kanz L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994 Feb 1;83(3):636-40.
- 10 Brugger W, Bross KJ, Glatt M, Weber F, Mertelsmann R, Kanz L: Mobilization of Tumor Cells Into Peripheral Blood of Patients With Solid Tumors. *Blood* 1994, 83 (3): 636-640.
- 11 Cahn JY, Labopin M, Mandelli F, Goldstone AH, Eberhardt K, Reiffers J, Ferrant A, Franklin I, Herve P, Gratwohl A, et al. Autologous bone marrow transplantation for first remission acute myeloblastic leukemia in patients older than 50 years: a retrospective analysis of the European Bone Marrow Transplant Group. *Blood* 1995 Jan 15;85(2):575-9.
- 12 Demuynck H, Delforge M, Zachee P, Verhoef GE, Vandenberghe P, Boogaerts MA. An update on peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ann Hematol* 1995 Jul;71(1):29-33.

- 13** Geisler CH, Mork Hansen M, Andersen NS, Brown P, Dalh Christensen L, Dickmeiss E, Ersboll J, Myhre J, Hansen M, Ravn Juhl B, Thing Mortensen B, Pedersen-Bkergaard J; BEAM and autologous stem cell transplantation in malignant lymphoma: 100 consecutive transplants in a single centre. Efficacy, toxicity and engraftment in relation to stem-cell source and previous treatment; *Eur J Haematol* 1998; 61:173-182.
- 14** Gianni AM, Siena S, Bregni M, Di Nicola M, Orefice S, Cusumano F, Salvadori B, Luini A, Greco M, Zucali R, Rilke F, Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G. Efficacy, toxicity, and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five-year results. *J Clin Oncol* 1997 Jun;15(6):2312-21.
- 15** Goldman JM. Autografting cryopreserved buffy coat cells for chronic granulocytic leukaemia in transformation. *Exp Hematol* 1979;7 Suppl 5:389-97.
- 16** Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia. *Stem Cells* 2002;20(1):3-10.
- 17** Gorin NC. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia. *Curr Opin Oncol* 2002 Mar;14(2):152-9.
- 18** Gorin NC, Dicke K, Lowenberg B. High dose therapy for acute myelocytic leukemia treatment strategy: what is the choice? *Ann Oncol* 1993;4 Suppl 1:59-80.
- 19** Gorin NC, Labopin M, Meloni G, Korbling M, Carella A, Herve P, Burnett A, Rizzoli V, Alessandrino EP, Bjorkstrand B, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in Europe: further evidence of the role of marrow purging by mafosfamide. European Co-operative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 1991 Oct;5(10):896-904.
- 20** Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H, Tichelli A, Goldman JM, Gahrton G. Indications for haemopoietic precursor cell transplants in Europe. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1996 Jan;92(1):35-43.
- 21** Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H: Hematopoietic precursor cell transplants in Europe: Activity in 1994. Report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 137-148.
- 22** Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Hermans J. Blood and marrow transplantation activity in Europe 1997. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1999 Aug;24(3):231-45.
- 23** Gratwohl A, Passweg J, Hermans J, Baldomero H: Blood and marrow transplantation in Europe 1996: European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (3): 227-40.
- 24** Hawkins TE, Juttner CA. Blood cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 1995 Mar;7(2):122-9.
- 25** Hertenstein B, Novotny J, Ebell W, Ganser A. Die Transplantation hämopoetischer Stammzellen. *Internist (Berl)* 1996 Mar;37(3):295-303.
- 26** Hohaus S, Goldschmidt H, Ehrhardt R, Haas R. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. *Exp Hematol* 1993 Apr;21(4):508-14.
- 27** Juttner CA, To LB, Haylock DN, Branford A, Kimber RJ. Circulating autologous stem cells collected in very

early remission from acute non-lymphoblastic leukaemia produce prompt but incomplete haemopoietic reconstitution after high dose melphalan or supralethal chemoradiotherapy. *Br J Haematol* 1985 Dec;61(4):739-45.

- 28 Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Weisenburger DD. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol* 1986 Mar;14(3):192-6.
- 29 Kessinger A, Armitage JO. The evolving role of autologous peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies. *Blood* 1991 Jan 15;77(2):211-3.
- 30 Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 1986 Feb;67(2):529-32.
- 31 Lange W. Autologe hämatologische Stammzelltransplantation. Aus: Bartsch HH, Mertelsmann R (Hrsg): Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation. Basel, Karger, 1996, pp 8-15.
- 32 Lazarus HM, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Armitage JO, Ballen KK, Bashey A, Bolwell BJ, Burns LJ, Freytes CO, Gale RP, Gibson J, Herzig RH, LeMaistre CF, Marks D, Mason J, Miller AM, Milone GA, Pavlovsky S, Reece DE, Rizzo JD, van Besien K, Vose JM, Horowitz MM. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant* 2001 Feb;27(4):387-96.
- 33 Lotz JP, Cure H, Janvier M, Morvan F, Legros M, Asselain B, Guillemot M, Roche H, Gisselbrecht C: Intensive chemotherapy and autograft of hematopoietic stem cells in the treatment of metastatic cancer: results of the national protocol Pegase 04. *Hematol Cell Ther* 1999 Apr;41(2):71-4.
- 34 McMillan AK, Goldstone AH, Linch DC, Gribben JG, Patterson KG, Richards JD, Franklin I, Boughton BJ, Milligan DW, Leyland MM, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 1990 Aug 1;76(3):480-8.
- 35 Moreau P, Milpied N, Rapp MJ, Moreau A, Bourdin S, Mahe MA, Benoit D, Tortorec S, Hamidou M, Maisoneuve H, Mahe B, Bulabois CE, Morineau N, Jardel H, Harousseau JL; Early Intensive Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation in High-Risk Hodgkin's Disease: Long-Term Follow-Up in 35 Cases; *Leukemia and Lymphoma*, Vol. 30; 313-324.
- 36 Moreau P, Fleury J, Brice P, Colombat P, Bouabdallah R, Lioure B, Voillat L, Casasnovas O, Francois S, Sadoun A, Lamy T, Lotz JP, Munck JN, Divine M, Ferme C, Peny AM, Fruchart C, Oriol P, Ojeda M, Reman O, Milpied N, Gisselbrecht C, Legros M, Harousseau JL. Early intensive therapy with autologous stem cell transplantation in advanced Hodgkin's disease: retrospective analysis of 158 cases from the French registry. *Bone Marrow Transplant* 1998 Apr;21(8):787-93
- 37 Nitz U, Adomeit A, Mohrmann S, Fossari a, Frick M: Studien zur Hochdosischemotherapie (HDC) und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation beim Mammakarzinom. Übersichtsartikel, *Praxis* 1998; 87: 578-583.
- 38 Peters WP, Dansey RD, Klein JL, Baynes RD. High-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 2000;5(1):1-13.
- 39 Peters W, Jones R, Vrendenburgh J, et al: A large prospective randomized trial of high.dose combination

alkylating agents (CPB) with autologous cellular support as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:121,1996 (abstr).

- 40 Peters WP, Rosner G, Vrendenburgh J, et al: A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes: Preliminary results of CALGB 9082/SWOG9114/NCIC MA-13. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:1a, 1999 (abstr 2).
- 41 Peters WP, Ross M, Vredenburg JJ, Meisenberg B, Marks LB, Winer E, Kurtzberg J, Bast RC Jr, Jones R, Shpall E, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993 Jun;11(6):1132-43.
- 42 Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 Dec 7;333(23):1540-5.
- 43 Reiffers J, Bernard P, David B, Vezon G, Sarrat A, Marit G, Moulinier J, Broustet A. Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia. *Exp Hematol* 1986 May;14(4):312-5.
- 44 Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, Michallet M, Marit G, Stoppa AM, Corront B, David B, Gastaut JA, Scotto JJ, et al. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: a prospective controlled trial. *Br J Haematol* 1989 May;72(1):57-63.
- 45 Reiffers J, Goldman J, Meloni G, Cahn JY, Faberes C, Apperley J. Autologous transplantation in chronic myelogenous leukemia: European results: Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1994;14 Suppl 3:S51-4.
- 46 Reiffers J, Labopin M, Sanz M, Korbling M, Blaise D, De La Rubia J, Gorin NC. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: an EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000 Jun;25(11):1115-9.
- 47 Rizzoli V, Mangoni L, Carlo-Stella C. Autologous bone marrow transplantation in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1992 Nov;6(11):1101-6.
- 48 Rodenhuis S, Richel DJ, van der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CC, Peterse JL, Borger JH, Nooijen WJ, Bakx R, Dalesio O, Rutgers E. Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* 1998 Aug 15;352(9127):515-21.
- 49 Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Muller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V; German Hodgkin's Lymphoma Study Group.; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2065-71.

- 50** Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, McGrath KM, Morstyn G, Fox RM. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992 Mar 14;339(8794):640-4.
- 51** Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carroll G, Hagenbeek A, Loeffler M, Montserrat E, Radford JA, Salles G, Schmitz N, Symann M, Armitage JO, Philip T, Coiffier B. International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):423-9
- 52** Sica S, Di Mario A, Salutari P, Etuk B, Jovino MS, Pierelli L, Marra R, Teofili L, Menichella G, D'Onofrio G, et al. Sequential peripheral blood progenitor cell transplantation after mobilization with salvage chemotherapy and G-CSF in patients with resistant lymphoma. *Am J Hematol* 1994 May;46(1):18-23.
- 53** Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, Brodsky I, Martino S, Lazarus HM, Erban JK, Sickles C, Glick JH. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 2000 Apr 13;342(15):1069-76.
- 54** Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszevska O, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988 Feb 6;1(8580):292-3
- 55** Visani G, Lemoli R, Tosi P, Martinelli G, Testoni N, Ricci P, Motta M, Gherlinzoni F, Leopardi G, Pastano R, Rizzi S, Piccaluga P, Isidori A, Tura S. Use of peripheral blood stem cells for autologous transplantation in acute myeloid leukemia patients allows faster engraftment and equivalent disease-free survival compared with bone marrow cells. *Bone Marrow Transplant* 1999 Sep;24(5):467-72.
- 56** To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997 Apr 1;89(7):2233-58.

Datenerfassung Knochenmark - / periphere Stammzelltransplantation

Name

Vorname

Geburtsdatum

Diagnose ...

- Leukämie
- Lymphom
- solider Tumor

allogene

syngene

autolog

Knochenmark

periphere Stammzellen

Einfachtransplantation

Mehrfachtransplantation

Datenerfassung Leukämie

Erstdiagnose: ...

Rezidivdiagnose: ...

ALL

AML

MDS

CML

Subtyp:

Status zum Transplantationszeitpunkt:

1.CR

≥ 2.CR

1.PR

≥ 2.PR

PD / NC

falls CML:

1.CP

2.CP

akzeleriert

Blastenkrise

Vortherapien:

Chemotherapie

Schema

von

bis

Radiatio

Bestrahlungsart

von

bis

Datenerfassung Lymphome

Erstdiagnose : ...

Stadium :

Rezidivdiagnose : ...

Stadium :

- hochmalignes NHL
 - niedrigmalignes NHL
 - CLL
 - Morbus Hodgkin
- Subtyp : ...

Status zum Transplantationszeitpunkt:

- 1.CR
- \geq 2.CR
- 1.PR
- \geq 2.PR
- NC / PD

Vortherapien:

Chemotherapie

Schema

von

bis

Radiatio

von

bis

Bestrahlungsart

Datenerfassung solider Tumoren

Erstdiagnose : ...

Stadien : pT pN G M

Rezidivdiagnose : ...

Stadien : pT pN G M

Mamma - Ca

Bronchial - Ca

Ewing - Sarkom / PNET

Keimzelltumoren / Teratome

andere Sarkome

andere Karzinome

adjuvant

metastasierend

Subtyp : ...

Rezeptorstatus : ...

Status zum Transplantationszeitpunkt:

1.CR

≥ 2.CR

1.PR

≥ 2.PR

PD / NC

Tumormarker :

initial :

Rezidiv :

vor Transplantation :

Vortherapie:

Operation :

Art :

Datum :

Radiatio

Bestrahlungsart:

von

bis

Chemotherapie

Datenerfassung Transplantation I

Mobilisation: ...

Chemotherapie

Chemotherapieschema

Gesamtzahl der Applikationen

GCSF

Dosis

Gesamtzahl der Applikationen

Anzahl der Leukapheresen : ...

Gesamtzahl gewonnener MNC : ... x 10⁸/kg

CD34 : ... x 10⁶/kg

Transplantation am : ...

Konditionierung : Schema

von ...

bis ...

GvHD - Prophylaxe :

keine

CyA - Predinison

CyA - Mtx

Anzahl reinfundierter CD34 : ... x 10⁶/kg KG

Transplantat gepurgt : ja / nein

T- Zell depletiert : ja / nein

CD34 angereichert : ja / nein

Datenerfassung Transplantation II

Hämapoetische Regeneration

1. Tag Leuko $> 1,0 \times 10^9/l$:

1. Tag Leuko $> 3,0 \times 10^9/l$:

Neupogen bis Tg ...

1. Tag Thrombo $> 20 \times 10^9/l$:

1. Tag Thrombo $> 50 \times 10^9/l$:

1. Tag Thrombo $> 100 \times 10^9/l$:

Anzahl transfundierter Tk : ...

Anzahl transfundierter Ek : ...

Fieber: ja / nein

falls ja , Keimnachweis : ja / nein

pulmonale Infiltrate : ja / nein

falls Keimnachweis : Art : ...

gewonnen aus : ...

Tage Antibiose iv.

Antimykotika iv.

Virostatika iv.

Stomatitis : ja / nein

Tage Morphine iv.

Tage komplette parenterale Ernährung

Kardiotoxizität : ja / nein falls ja, welche : ...

Neurotoxizität : ja / nein falls ja, welche : ...

Gastrointestinale Toxizität / Diarrhoe : ja / nein

falls ja, welche : ...

Keimnachweis im Stuhl

Evaluatio des Therapieerfolges

initiales Ansprechen auf Therapie : ...

Status nach Therapie : CR

PR

NC / PD

Verlauf Tumormarker :

initial nach Transplantation : ...

Rezidiv : ja / nein , falls ja : Ort : ... Datum : ...

Therapie : ja / nein , falls ja, welche : ...

Status praesens, last follow up : ...

Tod : ja / nein

falls ja : - Rezidiv

- fortgeschrittenes Tumorleiden

- andere Ursache

- Therapiekomplikation

lebend : ja / nein

Rezidivfrei : ja / nein

Spätkomplikationen : ja / nein

welche : ...

lost of follow up : ja / nein

Ursache : ...

zuletzt gesehen : ...

5 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken bei Herrn Prof. Schlimok für die Bereitstellung des Themas,
bei Herrn Dr. Müller für die effektive Betreuung,
sowie bei Herrn Dr. Dani für die Hilfe bei der technischen Umsetzung.

Ich danke meinen Eltern für ihre Hilfe und den verständnisvollen Rückhalt, nicht nur bei dieser Arbeit, sondern während meiner gesamten Ausbildung.

LEBENS LAUF

Name Florian Standfest
Anschrift Fehrbelliner Strasse 52, 10119 Berlin
geboren 07. 12. 1971 in Augsburg

Schulbildung

05/90 Highschoolabschluß im Anschluss an Auslandsschuljahr
05/92 Abitur

Berufsausbildung

10/99 – 01/00 Chirurgisches Tertial am Schwabinger Krankenhaus, München
02/00 – 05/00 Internistisches Tertial am Conradie Hospital, Kapstadt, Südafrika
05/00 – 08/00 Psychiatrisches Tertial an der Universitätsklinik für Psychiatrie der LMU, München
01/01 – 06/02 Arzt im Praktikum, Psychiatrische Klinik der Freien Universität Berlin
08/02 – 12/02 Assistenzarzt, Psychiatrische Klinik am Evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Berlin
seit 03/03 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Universitätsklinik für Psychiatrie der Charite, Berlin

Studium

05/93 – 03/96 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
05/96 – 10/99 Humanmedizin an der Technische Universität, München

Berufserfahrung

10/92 – 03/93 Berufsfachschule für Krankenpflege des Krankenhauszweckverband Augsburg
Famulaturen
04/97 Innere Medizin Famulatur, Abt. für Hämatologie/Onkologie am Zentralklinikum, Augsburg
04/98 Anästhesie Famulatur an der Paracelsusklinik, München
08/98 Psychiatrie Famulatur an der Universitätsklinik für Psychiatrie der LMU, München

Besondere Kenntnisse

Fremdsprachen Englisch fließend in Wort und Schrift, Französisch
EDV Word, Excel, Access, SPSS

Florian Standfest

Berlin, 12. März 2005