

## 2.5 SOLIDE TUMORE

**Mitglieder:** Dr. med. Christoph Oing, Hamburg; Univ.- Prof. Dr. med. Anja Lorch, Düsseldorf; Univ.- Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel, Würzburg;

*Version 1, Stand Januar 2019*

### Grundlagen

#### Definition und Basisinformation

Wie bei den hämatologischen Neoplasien des lymphatischen Systems kommt die autologe Stammzelltransplantation auch bei ausgewählten soliden Tumorerkrankungen sowohl bei pädiatrischen, als auch adulten Patienten zum Einsatz. Laut einer 2004 von der European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) veröffentlichten retrospektiven Analyse von knapp 28.000 autologen Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen (autoSZT) erfolgten insbesondere beim Mammakarzinom (48% der Fälle), Keimzelltumoren (12%), Neuroblastom (9%) und Ewingsarkom (7%) [1].

Grundvoraussetzungen sind eine gegebene Chemosensibilität des Tumors, eine kurative Therapieintention sowie ein adäquater Allgemeinzustand bei gleichzeitigem Fehlen von Kontraindikationen gegen eine hochdosierte Chemotherapie und/oder die therapie-assoziierte, überwiegend hämatologische Toxizität. Die Transplantation körpereigener hämatopoetischer Stammzellen dient der Verkürzung der Chemotherapie-assoziierten Neutropenie-Dauer und der damit verbundenen Mortalität und Morbidität. Mit einer Verbesserung supportivmedizinischer Maßnahmen hat sich die therapie-assoziierte Mortalität deutlich reduziert und beträgt an erfahrenen Zentren, z.B. für Keimzelltumorerkrankungen des Mannes lediglich 3%.

Patienten-bezogene Faktoren, insb. hohes Alter, Allgemeinzustandsminderung, Begleiterkrankungen, Organdysfunktionen, wie z.B. Nierenfunktionsstörungen oder eine verminderte Knochenmarkreserve, sowie Krankheits-bezogene Faktoren, insb. Erkrankungsstadium, Chemotherapie-Sensibilität der Erkrankung und stattgehabte Vortherapien stellen limitierende Faktoren bei der Evaluation einer Hochdosischemotherapie plus autoSZT dar. Eine Hochdosischemotherapie für Patienten mit soliden Tumorerkrankungen sollte bevorzugt im Rahmen klinischer Studien und an Zentren mit entsprechender Stammzelltransplantations-Expertise stattfinden.

Solide Tumorerkrankungen, bei denen der Einsatz einer Hochdosischemotherapie mit autoSZT im Erwachsenenalter, auch außerhalb klinischer Studien (trotz z.T. limitierter Evidenzlage), aktuell Teil der klinischen Routineversorgung ist werden im Folgenden dargestellt [1]. Hierzu zählen Keimzelltumoren von Mann und Frau sowie das Ewing-Sarkom. In der Versorgung des metastasierten Mammakarzinoms spielt eine hochdosierte Chemotherapie mit nachfolgender autologer oder gar allogener Stammzelltransplantation derzeit keine Rolle mehr.

#### 2.5.1 Maligne Keimzelltumore des Mannes

Die nachfolgenden Darstellungen fokussieren die Einsatzmöglichkeiten einer hochdosierten Chemotherapie mit anschließender autoSZT bei männlichen Keimzelltumoren. Für eine ausführliche Darstellung des Gesamttherapiekonzeptes verweisen wir auf die Onkopedia-Leitlinie „Keimzelltumoren des Mannes“ und die neue S3-Leitlinie „Hodentumore“.

**Tabelle 1: Indikationen zur Hochdosischemotherapie mit autoSZT bei männlichen Keimzelltumoren**

Entität	Krankheitsspezifisches Risiko	Indikation	Gebräuchliche Hochdosisregimes	Erhaltungstherapie <sup>1</sup>	LoE
Testikuläre Keimzell-tumore	- Inadäquater Markerabfall unter Primärtherapie	CO	HD-PEI	-	IIb
	- Primäre non-pulmonale viszerale Metastasierung	OE	HD-PEI	-	IIb
	- Erstes Rezidiv nach Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie	OE	TI-CE	-	IIb
	- Folgerezidiv nach 2 Linien konventioneller Cisplatin-basierter Chemotherapie / Refraktär	CO	TI-CE	-	IIb

### Hochdosischemotherapie plus autoSZT als Erstlinientherapie

Keimzelltumore zeichnen sich durch eine außerordentliche Chemotherapie-Sensibilität aus. Durch eine konventionelle, Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) oder Ifosfamid (PEI)) ggf. gefolgt von einer weiteren Lokalthherapie für postchemotherapeutische Residualtumore bei den Nichtseminomen werden selbst bei metastasierter Erkrankung Heilungsraten von 60-95% erzielt [2, 3]. Die Therapie erfolgt risikoadaptiert basierend auf der Risikoklassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), anhand derer Patienten unter Berücksichtigung der primären Histologie (Seminom vs. Nichtseminom), des Metastasierungsmusters (nur pulmonale vs. nicht-pulmonale viszerale Metastasierung) und des Ausmaßes einer Erhöhung der Tumormarker AFP,  $\beta$ HCG und LDH in eine günstige, intermediäre und ungünstige (diese nur bei Nichtseminomen) Risikogruppe eingeteilt werden [2]. Eine primäre Therapieintensivierung mittels intensivierter Chemotherapie +/- autoSZT ist umstritten und kommt, wenn überhaupt, nur bei selektierten Nichtseminom-Patienten der ungünstigen Risikokategorie bei Vorliegen besonders ungünstiger Prognosefaktoren in Betracht. Hierzu zählen basierend auf retrospektiven Fallserien eine primär mediastinale Erkrankung, nicht-pulmonale viszerale Metastasen (insb. Hirnmetastasen) sowie ein inadäquater, nicht-halbwertszeit-gerechter Abfall erhöhter Serumtumormarker nach 1-2 Zyklen der Erstlini-enchemotherapie [4].

Die Bedeutung der primären Hochdosischemotherapie mit autoSZT wurde erstmalig prospektiv in einer Phase II-Studie der Deutschen Hodentumorstudien-Gruppe untersucht und erzielte eine Langzeitüberlebensrate von 75% durch eine sequenzielle Hochdosistherapie mit 3 Zyklen Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (HD-PEI) mit anschließender autoSZT [5]. Eine randomisierte Phase III-Studie aus den USA verglich den Therapiestandard 4x PEB mit 2x PEB gefolgt von 2 Hochdosis-Chemotherapiezyklen mit Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid mit nachfolgender autoSZT. Hier zeigte sich kein Vorteil der Hochdosistherapie hinsichtlich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens in der Gesamtstudienpopulation, jedoch zeigte sich ein Vorteil in einer Subgruppenanalyse für Patienten mit inadäquaten Tumormarkerabfall nach den ersten beiden Zyklen BEP [4]. Eine prospektive randomisierte Studie der EORTC hatte bei Patienten mit vorgenannten ungünstigen Prognosefaktoren zwar einen deutlichen Vorteil von jeweils 15% im progressions-freien und Gesamtüberleben für die primäre Hochdosistherapie mit 3 sequenziellen Zyklen HD-PEI mit nachfolgender autoSZT gegenüber 4x PEB zeigen können, jedoch erreichte dieser aufgrund einer zu geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz. Die Studie wurde vorzeitig nach Einschluss von ca. 60% der Patienten des ursprünglichen Rekrutierungsziels wegen unzureichender Rekrutierung geschlossen, sodass die Unterschiede zwar beachtenswert, aber nicht eindeutig sind [6].

Zusammenfassend ist der generelle Einsatz einer Hochdosischemotherapie in der Primärtherapie somit gegenwärtig weiterhin kein Standard, er kann im Einzelfall dennoch bei selektierten Patienten sinnvoll sein. Dieses Vorgehen muss immer individuell entschieden werden [7, 8]. In Deutschland sollte dieses Patientenkollektiv daher nur an ausgewählten Zentren vorgestellt, behandelt, und die Daten im Rahmen einer Registerstudie prospektiv erfasst und analysiert werden. (Kontakt über: <http://www.hodenkrebs.de>).

### Hochdosischemotherapie plus autoSZT im ersten Erkrankungsrezidiv

Etwa 5-10% aller Keimzelltumorpatienten und knapp 1/3 der Patienten mit primär metastasierter Erkrankung bedürfen zu irgendeinem Zeitpunkt einer systemischen Rezidiv- oder Salvagetherapie [2]. Patienten mit einem Rezidiv nach einer initialen Erkrankung im Stadium I werden analog der Erstlinientherapieempfehlungen für primär metastasierte Keimzelltumor-erkrankungen behandelt. Eine deutlich intensivere Rezidiv-Chemothe-

rapie (Salvage-Chemotherapie) erhalten metastasierte Patienten, die auf eine primäre Chemotherapie unzureichend ansprechen, keine komplette Remission ihrer Erkrankung erreichen, oder die nach einer primären Chemotherapie aus einer kompletten Remission heraus ein Rezidiv entwickeln. Hier kommen zwei Therapieoptionen in Frage: Eine konventionell dosierte, i.d.R. erneut Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie oder eine sequenzielle Hochdosischemotherapie plus autoSZT. Die Therapieentscheidung sollte für jeden Patienten immer an Zentren mit ausgewiesener Expertise erfolgen [7, 9].

Zur Beurteilung der Prognose im ersten Erkrankungsrezidiv hat sich eine auf klinischen Faktoren beruhende Risikoklassifikation der International Prognostic Factors Study Group (IPFSG-Score) etabliert. Anhand dieser werden Patienten in 5 Kategorien (sehr niedrig, niedrig, intermediär, hoch, sehr hoch) unterteilt [10]. Im Rahmen einer Subgruppenanalyse der ausgewerteten knapp 1600 Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil in Höhe von 10-15% im progressionsfreien und Gesamtüberleben für eine Salvage-Hochdosischemotherapie plus autoSZT gegenüber konventionell dosierten Therapieansätzen in allen 5 Prognosegruppen (mit Ausnahme eines signifikanten Gesamtüberlebensvorteils in der niedrigen Risikokategorie) [11].

Angesichts der vorgenannten eingeschränkten Evidenzlage und divergenten prospektiven Studienergebnissen [12] ist die Durchführung einer Salvage-Hochdosischemotherapie mit autoSZT weiterhin umstritten. Aktuell rekrutiert eine transatlantische, multizentrische Phase III-Studie (TIGER-Studie, NCT02375204), die eine konventionelle Salvage-Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel (TIP) mit 2 Zyklen Paclitaxel und Ifosfamid (TI) zur Stammzellmobilisierung gefolgt von 3 Hochdosiszyklen mit Carboplatin und Etoposid vergleicht. Erste Ergebnisse werden jedoch nicht vor 2022 erwartet. Außerhalb der TIGER-Studie hängt die Entscheidungsfindung bezüglich der Salvage-Therapieintensität neben patientenbezogenen und erkrankungsspezifischen Risikofaktoren auch von den verfügbaren Ressourcen, der Expertise des Behandlers und den Vorzügen von Patient und Behandler ab [13].

### Hochdosischemotherapie plus autoSZT im zweiten oder folgenden Rezidiv

Die Evidenz zum Einsatz der Hochdosischemotherapie plus autoSZT im zweiten oder späteren Erkrankungsrezidiv ist schwach. Eine retrospektive Analyse der Daten aus zwei Hochdosisstudien der Deutschen Hodentumorstudien-Gruppe berichtete eine Ansprechrate von 55% und eine beachtenswerte Langzeitüberlebensrate von 17% für den Einsatz der Hochdosischemotherapie als zweite Salvage-Systemtherapie [14]. In einer weiteren retrospektive Analyse der Indiana University waren nach einer medianen Nachbeobachtung von 48 Monaten 69% der Patienten erkrankungsfrei, die eine Tandem-Hochdosischemotherapie als erste Salvage-Therapie erhalten hatten und noch 45% der Patienten, die als zweite oder nachfolgende Salvage-Therapie hochdosiert chemotherapiert worden waren [15]. Je später eine Hochdosischemotherapie mit autoSZT in der Behandlungssequenz eingesetzt wird, desto niedriger ist die Zahl der Langzeitremissionen. Andererseits sollte, angesichts des weiter prinzipiell kurativen Potenzials, eine Hochdosischemotherapie mit autoSZT auch nach Versagen von mindestens zwei konventionellen Cisplatin-basierten Chemotherapien immer evaluiert werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen und keine Hochdosischemotherapie im Vorfeld erfolgt ist. Randomisierte Studien, die für diese Indikation fehlen, werden aufgrund des seltenen Vorkommens vermutlich auch nicht durchgeführt werden.

## 2.5.2 Tumore des Ovars

### Klassisches Ovarialkarzinom

Beim klassischen Ovarialkarzinom als Chemotherapie-sensible Erkrankung haben dosisdichte Chemotherapie-Regime mit autologem Stammzellsupport in verschiedenen Studien zwar einen Vorteil im Ansprechen gezeigt, ohne jedoch positiven Einfluss auf die Progressionsfreiheit oder das Gesamtüberleben zu haben. Daher spielt dieser Therapieansatz außerhalb klinischer Studien derzeit keine Rolle mehr.

**Tabelle 2: Indikationen zur Hochdosischemotherapie mit autoSZT bei Keimzelltumoren des Ovars**

Entität	Krankheitsspezifisches Risiko	Indikation	Gebräuchliche Hochdosisregimes	Erhaltungstherapie <sup>1</sup>	LoE
Ovarielle Keimzell-tumore	Rezidiv nach primärer Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie	CE	HD-CE	-	IIb

## Keimzelltumore des Ovars

Maligne Keimzelltumore des Ovars machen lediglich 1-2% aller ovariellen Malignome aus. Die häufigsten Subtypen sind Dysgerminome (Pendant der männlichen Seminome) gefolgt von den nicht-dysgerminomatösen unreifen Teratomen (mit maligner Transformation). 30% der ovariellen Keimzelltumoren sind sog. Misch-tumoren, die mehr als einen histologischen Subtyp enthalten [16]. Lediglich 10-15% der Tumoren sind bei Erstdiagnose disseminiert.

### *Hochdosischemotherapie plus autoSZT in der Erstlinientherapie*

Auch Keimzelltumore des Ovars sind ähnlich der des Hodens ausgeprägt Chemotherapie-sensibel. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dementsprechender Ermangelung klinischer Studien orientiert sich die Therapie dieser Erkrankungen weitgehend an der Therapie der männlichen Keimzelltumore [17]. Die Chemotherapie erfolgt i.d.R. Cisplatin-basiert mit hohen Ansprech- und Überlebensraten von > 75% über alle Stadien hinweg [18]. Wirksame Erstlinienregime für inkomplett resezierte oder primär metastasierte Tumore sind konventionell dosierte Cisplatin-basierte Kombinationsregime insbesondere zusammen mit Etoposid und Bleomycin (PEB), Etoposid und Ifosfamid (PEI) oder in Ausnahmefällen das veraltete Cisplatin, Vincristin, Methotrexat, Bleomycin (POMB) plus Actinomycin D, Cyclophosphamid und Etoposid (POMB/ACE) mit Langzeitremissionsraten von 96% (unselektionierte PEB-Kohorte) bzw. 88% (POMB/ACE für metastasierte Patienten) [19, 20]. Eine primäre Hochdosistherapie spielt derzeit bei fehlender Evidenz grundsätzlich keine Rolle, klinische Studien hierzu existieren nicht.

### *Hochdosischemotherapie plus autoSZT im Erkrankungsrezidiv*

Eine retrospektive Analyse von 93 Patienten mit malignen Keimzelltumoren des Ovars hatte die Durchführung einer Salvage-Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autoSZT als positiven Prädiktor für das Gesamtüberleben identifiziert [21]. Eine retrospektive Serie mit 13 Rezidiv-Patientinnen, die eine Tandemhochdosistherapie mit Carboplatin und Etoposid plus autoSZT erhalten hatten, zeigte eine CR-Rate von 54% (7/13), wovon 57% (4/7) dauerhaft anhielten [22]. Einer retrospektiven Auswertung zufolge betrug die Progressionsfreiheit von insgesamt 60 weiblichen Keimzelltumor-Patientinnen, die eine Hochdosis-Salvage-Chemotherapie (85% Carboplatin-basiert, 52% einzelne HDCT, 48% sequenzielle HDCT) erhalten hatten, nach einer medianen Nachbeobachtung von 87 Monaten 42% [23]. Auch hier fehlen prospektive klinische Studien als belastbare Evidenz jedoch ist die Evaluation einer Hochdosis-Salvage-Therapie nach Versagen einer Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie an Zentren mit entsprechender Keimzelltumor- und Transplantationsexpertise zu empfehlen.

## 2.5.3 Knochensarkome

Die häufigsten Malignome ossären Ursprungs sind das Osteosarkom, das Chondrosarkom und das Ewing-Sarkom. Das Osteosarkom als häufigster maligner primärer Knochentumor gilt als Chemotherapie-sensibel und die Therapie basiert auf intensiven Polychemotherapie-Behandlungen, jedoch spielt eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autoSZT derzeit keine Rolle, weder in der Primär- oder Rezidivtherapie des Osteosarkoms. Auch in der Behandlung des Chondrosarkoms wird eine Hochdosischemotherapie mit autoSZT derzeit nicht eingesetzt [24].

Eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autoSZT spielt beim Ewing-Sarkom hingegen eine bedeutende Rolle. Das Ewing-Sarkom stellt die dritthäufigste primäre maligne Erkrankung des Knochens dar und wird grundsätzlich als high grade Sarkom klassifiziert. Häufigste Lokalisationen sind die Extremitätenknochen und das knöcherne Becken. Bei ca. 30% der älteren Patienten findet sich eine primär extraossäre Erkrankung. Die Erstlinientherapie lokalisierter Ewing-Sarkome basiert analog der EUROWING- und EWING2008-Studienprotokolle auf einer präoperativen Chemotherapie mit nachfolgender operativer Resektion des Primärtumors und einer weiteren post-operativen, adjuvanten Kombinationschemotherapie. Die Intensität der postoperativen Chemotherapie richtet sich insbesondere nach dem pathologischen Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie und weiteren Risikofaktoren, wie der Größe des Primärtumors und / oder einer inkompletten Primärtumorresektion [24]. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für Patienten mit lokalisierter Erkrankung beträgt 60-70%, bei primär metastasierter Erkrankung dagegen lediglich 20-40% und für Patienten, die ein Rezidiv erleiden nur noch knapp über 10% [25, 26].

**Tabelle 3: Indikationen zur Hochdosischemotherapie mit autoSZT beim Ewing-Sarkom**

Entität	Krankheitsspezifisches Risiko	Indikation	Gebräuchliche Hochdosisregimes	Erhaltungstherapie <sup>1</sup>	LoE
Ewing-Sarkom	Adjuvant bei « poor response » des resezierten Primärtumors nach neoadjuvanter Chemotherapie Teil der Primärtherapie nicht-pulmonal metastasierter Ewingsarkome Salvagetherapie bei Rezidiv	S / CO OE NE	Bu / Mel Treo / Mel	7 Zyklen VAI 8 Zyklen VAC	Ib

HD-PEI, Cisplatin + hochdosiertes Etoposid und Ifosfamid ; HD-CE, hochdosiertes Carboplatin and Etoposid ; Bu / Mel, Buslufan + Melphalan ; Treo / Mel, Treosulfan + Melphalan ; VAC, Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid ; VAI, Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid.

### *Hochdosischemotherapie plus autoSZT in der Erstlinientherapie*

Zwei nicht-randomisierte Studien hatten für eine konsolidierende HDCT mit Busulfan und Melphalan (Bu-Mel) beachtliche Erkrankungskontrollraten bei lokalisierten Ewing-Sarkomen gezeigt [27, 28]. Infolge dessen wurden im Rahmen der internationalen Phase III Studie R2Loc als Komponente der großen Phase III Studien Euro-E.W.I.N.G.99 (NCT00020566) und EWING2008 (Risikogruppe R2loc) (NCT00987636) Patienten mit lokalisiertem Ewing-Sarkom nach einer Induktionschemotherapie mit 6 Zyklen Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid (VIDE) randomisiert und erhielten nach einem ersten Zyklus Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid (VAI) zur Stammzellmobilisierung entweder eine konventionelle Chemotherapie mit 8 Zyklen VAI oder eine anschließende Hochdosistherapie mit BuMel mit konsekutiver autoSZT. Zugelassen waren Patienten mit Hochrisiko-Faktoren, d.h. (i) histologisch unzureichendes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie ( $\geq 10\%$  vitale Tumorzellen im Tumorsektat), (ii) Vorliegen eines großen Tumorumfanges bei Erstdiagnose ( $\geq 200\text{ml}$ ) ohne Resektion bzw. nach primärer Resektion mit oder ohne präoperativer Bestrahlung, oder (iii) kleinere, nicht-resezierte Tumore mit  $< 50\%$  radiographischer Größenabnahme infolge der Induktionschemotherapie. Ziel war die Darstellung einer Überlegenheit von BuMel gegenüber VAI in Bezug auf das Ereignis-freie und Gesamt-Überleben [29]. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 7.8 Jahren zeigte sich eine Risikoreduktion bezüglich eines Rückfalls um 36% ( $P = 0.026$ ) und bezüglich des Versterbens um 37% ( $P = 0.028$ ), sodass eine konsolidierende Therapie mit BuMel möglicherweise künftiger Therapiestandard für ausgewählte Patienten mit lokalisierter Erkrankung und unzureichendem Ansprechen auf die Primärtherapie werden wird [29].

Dieselbe Therapie wird auch für Patienten mit primärer pulmonaler Filiarisierung im randomisierten Vergleich getestet (Risikogruppe R2pulm), jedoch sind hierzu keine maturaen Daten veröffentlicht worden.

### *Hochdosischemotherapie plus autoSZT bei primär metastasierter Erkrankung oder im Erkrankungsrezidiv*

Bei primär (nicht-pulmonal) metastasierter Erkrankung oder nach Versagen multimodaler Therapiekonzepte bei lokalisierter Erkrankung ist die Prognose deutlich ungünstiger. Wenngleich eine HDCT (unterschiedliche Regime) mit nachfolgender autoSZT in kleineren Fallserien eine gute Wirksamkeit bei primär metastasierter Erkrankung oder rezidiviertem Ewing-Sarkom gezeigt hat [30, 31], ist die Evidenzlage angesichts fehlender Daten aus randomisierten Studien zum Einsatz einer Hochdosistherapie unzureichend. Der Einsatz außerhalb klinischer Studien daher nicht generell zu empfehlen. Allerdings konnte Tenneti in einer Zusammenfassung von 19 nicht vergleichenden und 5 direkt vergleichenden Studien mit 345 rezidivierten Ewingsarkom-Patienten einen Vorteil im ereignisfreien und Gesamt-Überleben zugunsten der Hochdosistherapie feststellen. Speziell die Konzepte, die eine konventionell dosierte Re-Induktionschemotherapie vorweg einsetzten und die Hochdosistherapie nach mindestens Erreichen einer partiellen Remission als Konsolidierung einsetzten, erzielten die besten Überlebensdaten [31]. So kann im Einzelfall einer rezidivierten Erkrankung, welche sich im Rahmen einer konventionell dosierten Salvage-Chemotherapie als erneut chemosensitiv erweist, die Hochdosistherapie nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung und interdisziplinärer Besprechung in einem dafür spezialisierten Sarkom-Tumorboard als vertretbar angesehen werden.

In der Primärtherapie bei Patienten mit nicht-pulmonal metastastasierter Erkrankung werden mit Spannung die Resultate der EWING 2008 Studie (Risikogruppe R3) erwartet. Dabei wird derzeit der Einsatz einer konsolidierenden HDCT mit einem Zyklus Treosulfan und Melphalan plus autoSZT gefolgt von 8 weiteren Kursen

Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid (VAC) prospektiv im randomisierten Vergleich gegen 8 Zyklen VAC allein (NCT00987636) bei Patienten mit primär nicht-pulmonaler Metastasierung evaluiert. Ergebnisse stehen bislang jedoch aus.

**Tabelle 4: Hochdosis-Chemotherapieregime zur Behandlung solider Tumore**

Setting	Regime	Agenz	Dosierung	auto SZT Tag	N CD34+/ kg KG	Literatur
<b>Keimzelltumore des Mannes</b>						
Erstlinie - metastasierte Erkrankung	HD-PEI	Cisplatin Etoposid Ifosfamid	20 mg/m <sup>2</sup> d-6 bis -2 300 mg/m <sup>2</sup> d-6 bis -2 2400 mg/m <sup>2</sup> d-6 bis -2	d0	≥ 2x10 <sup>6</sup>	Schmoll et al., JCO 2003 Daugaard et al., Ann Oncol 2011
Rezidiv-metastasierte Erkrankung	HD-CE	Carboplatin Etoposid	700 mg/m <sup>2</sup> , d-4 bis -2 750 mg/m <sup>2</sup> , d-4 bis -2	d0	≥ 2x10 <sup>6</sup>	Einhorn et al., NEJM 2007
	HD-CE	Carboplatin Etoposid	AUC 8, d-4 bis -2 400 mg/m <sup>2</sup> , d-4 bis -2	d0	≥ 2x10 <sup>6</sup>	Feldman et al., JCO 2010
<b>Maligne Keimzelltumore des Ovars</b>						
Rezidiv-metastasierte Erkrankung	HD-CE	Carboplatin Etoposid	700 mg/m <sup>2</sup> , d-4 bis -2 750 mg/m <sup>2</sup> , d-4 bis -2	d0	≥ 2x10 <sup>6</sup>	Reddy Ammakkanavar et al., JCO 2015
<b>Ewing-Sarkome</b>						
Erstlinie-lokalisierte Erkrankung (Risikogr. R2loc)	BuMel	Busulfan Melphalan	0.8 mg/kg KG, d-6 bis -3 140 mg/m <sup>2</sup> d-2	d0	≥ 3x10 <sup>6</sup>	Whelan et al., JCO 2018

AUC, Area under the curve; HD, Hochdosis; KG Körpergewicht

## 2.5.4 Pädiatrische Indikationen

Pädiatrische Patienten werden zu > 95% in Therapieoptimierungsstudien oder nach Register-Empfehlungen behandelt. In Deutschland werden diese Patienten daher nur in kideronkologischen Zentren vorgestellt, behandelt und die Daten im Rahmen eines Registers prospektiv erfasst und analysiert. Der Einsatz der Hochdosis-therapie (HDC) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (SZT) ist in den vergangenen zehn Jahren bei Kindern und Jugendlichen bundesweit deutlich rückläufig (2006: n=153, 2016; n=65, PRST-Register). In demselben Zeitraum konnte jedoch die Indikation für eine Hochdosistherapie mit autologer SZT für mehrere pädiatrische Indikationen klar belegt werden. Weitere Entitäten werden derzeit in aktuellen Studien prospektiv evaluiert. Europaweit werden in pädiatrischen Stammzellzentren ca. 1200 autologe SZT / Jahr durchgeführt [32]. Für die autologe SZT bei Kindern und Jugendlichen werden überwiegend periphere Stammzellen (PBSC) eingesetzt. Bei der Apherese von Kindern müssen besondere Aspekte berücksichtigt werden, die dem niedrigeren Körpergewicht, dem geringeren zirkulierenden Blutvolumen des Kindes, den Zugangswegen und einer möglicherweise erforderlichen Sedierung Rechnung tragen. Hierfür ist ein speziell geschultes Apherese Team notwendig.

### Neuroblastome

Das metastasierte Neuroblastom (Stadium IV) sowie alle Neuroblastome mit n-myc Amplifikation stellen mit 39% europaweit die Hauptindikation für eine autologe SZT. Durch den Einsatz der HDCH konnte das EFS für Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastomen signifikant verbessert werden [33,34,35,36,zusammengefasst in 37]. Besondere Herausforderungen stellen das junge Alter der Patienten und die intensive Vortherapie vor SZT dar. Der Zeitpunkt der Stammzellgewinnung (PBSC) bei Kindern mit einem Neuroblastom ist besonders kritisch und muss sorgfältig abgewogen werden: das Knochenmark sollte sowohl morphologisch als auch

immunhistochemisch (Nachweis GD2-positiver Zellen) möglichst keine Neuroblastomzellen mehr enthalten, zum anderen sollte die Apherese wegen abnehmender Stammzell-Reserve unter intensiver Erstlinientherapie nicht zu spät durchgeführt werden. Für das Neuroblastom wird eine CD34-Selektion zur Reduktion potentiell kontaminierender NBL Zellen empfohlen, wenn die CD34-Zellzahl des Apherisates eine Selektion zulässt [38]. Bei MIBG-positiven Tumoren kann der HDCH eine MIBG-Therapie in enger Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizinern und pädiatrischen Stammzelltransplantateuren unmittelbar vorangestellt werden [39]. Dabei ist ein Mindestabstand von 14 Tagen zwischen MIBG Applikation und Stammzell-Reinfusion zu beachten.

### Ewing Sarkome

Für Patienten mit einem Ewing Sarkom wird die Hochdosistherapie mit autologer SZT aufgrund der publizierten Datenlage in fortgeschrittenen Stadien empfohlen [40]. Als prognostisch wichtige Risikofaktoren bei Kindern konnten identifiziert werden: Alter > 14 Jahre, Tumolvolumen > 200mL, >2 Knochen-läsionen, Knochenmarkmetastasen [40].

### ZNS Tumore

Für bestimmte pädiatrische Hirntumore, insbesondere Medulloblastome [41], Rhabdoidtumore [42] und Keimzell-Tumore [43] kann eine Indikation für die HDCH mit autologer SZT bestehen.

Medulloblastome sind aggressive wachsende, embryonale Tumoren der hinteren Schädelgrube. Bei kleinen Kindern (< 4 Jahre), die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung aufweisen (Chang Stadien M1-M4), kann bei gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie eine HDCH oder eine Tandem-HDCH durchgeführt werden. Je nach Verlauf kann eine kraniospinale Bestrahlung nachfolgend erforderlich werden. Ziel der Tandem-HDCH ist es, bei exzellentem Ansprechen die kraniospinale Bestrahlung zu vermeiden oder aber den Zeitpunkt der Bestrahlung auf den Zeitraum jenseits des 18. Lebensmonats zu verschieben [41].

Intrakranielle Keimzell-Tumore (GCTs) und Rhabdoid-Tumore (AT/RT) haben bei einer speziellen Risiko-Konstellation im Rahmen der aktuellen Therapie-Optimierungsstudie bzw. des EURHAB-Registers eine Indikation für eine autologe SZT.

### Rezidiv-Therapie

In der Rezidiv-Situation sind folgende Entitäten für eine autologe SZT vorgesehen :

- Wilms Tumor Rezidive nach Rezidivchemotherapie [44]
- Chemosensitive Medulloblastom Rezidive [45].

---

### Literatur

1. **Gratwohl, A., et al.**, Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol*, 2004. 15(4): p. 653-60.
2. **(IGCCCG), I.G.C.C.C.G., International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers.** International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 594-603.
3. **Fankhauser, C.D., et al.**, Improved survival in metastatic germ-cell cancer. *Ann Oncol*, 2018. 29(2): p. 347-351.
4. **Motzer, R.J., et al.**, Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2007. 25(3): p. 247-56.
5. **Schmoll, H.J., et al.**, Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(22): p. 4083-91.
6. **Daugaard, G., et al.**, A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*, 2011. 22(5): p. 1054-61.

7. **Honecker, F., et al.**, ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018. 29(8): p. 1658-1686.
8. **Calabro, F., et al.**, The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61(6): p. 1212-21.
9. **Oing, C. and A. Lorch**, The Role of Salvage High-Dose Chemotherapy in Relapsed Male Germ Cell Tumors. *Oncol Res Treat*, 2018. 41(6): p. 365-369.
10. **International Prognostic Factors Study, G., et al.**, Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010. 28(33): p. 4906-11.
11. **Lorch, A., et al.**, Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol*, 2011. 29(16): p. 2178-84.
12. **Pico, J.L., et al.**, A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*, 2005. 16(7): p. 1152-9.
13. **Lorch, A.**, Management of Refractory Germ Cell Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018(38): p. 324-329.
14. **Lorch, A., et al.**, High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol*, 2010. 21(4): p. 820-5.
15. **Einhorn, L.H., et al.**, High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med*, 2007. 357(4): p. 340-8.
16. **Pectasides, D., E. Pectasides, and D. Kassanos**, Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev*, 2008. 34(5): p. 427-41.
17. **Simone, C.G., M.J. Markham, and D.S. Dizon**, Chemotherapy in ovarian germ cell tumors: A systematic review. *Gynecol Oncol*, 2016. 141(3): p. 602-607.
18. **Linasmita, V., S. Wilailak, and S. Srisupundit**, cis-platinum-based chemotherapy in management of malignant ovarian germ cell tumors. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998. 61(1): p. 69-71.
19. **Gershenson, D.M., et al.**, Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol*, 1990. 8(4): p. 715-20.
20. **Bower, M., et al.**, Chemotherapy for ovarian germ cell tumours. *Eur J Cancer*, 1996. 32A(4): p. 593-7.
21. **Lai, C.H., et al.**, Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol*, 2005. 96(3): p. 784-91.
22. **Reddy Ammakkanavar, N., et al.**, High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2015. 33(2): p. 226-7.
23. **De Giorgi, U., et al.**, Salvage high-dose chemotherapy in female patients with relapsed/refractory germ-cell tumors: a retrospective analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol*, 2017. 28(8): p. 1910-1916.
24. **Casali, P.G., et al.**, Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018. 29(Supplement\_4): p. iv79-iv95.
25. **Paulussen, M., et al.**, Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2009. 20 Suppl 4: p. 140-2.
26. **Stahl, M., et al.**, Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. 57(4): p. 549-53.
27. **Ferrari, S., et al.**, Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol*, 2011. 22(5): p. 1221-7.
28. **Gaspar, N., et al.**, Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study. *Eur J Cancer*, 2012. 48(9): p. 1376-85.
29. **Whelan, J., et al.**, High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*, 2018: p. JCO2018782516.
30. **Atra, A., et al.**, High-dose busulphan/melphalan with autologous stem cell rescue in Ewing's sarcoma. *Bone Marrow Transplant*, 1997. 20(10): p. 843-6.
31. **Tenneti, P., et al.**, Role of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Children and Young Adults with Relapsed Ewing's Sarcoma: A Systematic Review. *Sarcoma*, 2018. 2018: p. 2640674.
32. **Passweg, J.R., et al.**, Hematopoietic SCT in Europe : data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2014. 49: p.744-750.
33. **Berthold F., et al.**, Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2005. 6: p. 649-658.
34. **Matthay K.K., et al.**, Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009. 27: p. 1007-1013.
35. **Pritchard J., et al.**, High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the *European Neuroblastoma Study Group*. *Ped Blood Cancer*, 2005. 44: p. 348-357.
36. **Ladenstein R., et al.**, Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1 / SIOPEN): an international, randomized, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2017. 18: p. 500-514.



37. **Simon T., Hero B., et al.**, 2017 GPOH guidelines for diagnosis and treatment of patients with neuroblastic tumors. *Klin Pädiatr*, 2017. 229: p. 147-167.
38. **Marabelle A., et al.**, CD34+ immunoselection of autologous grafts for the treatment of high-risk neuroblastoma. *Ped Blood Cancer*, 2011. 56: p. 134-142.
39. **Yanik GA., et al.**, 131J-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21: p. 673-681.
40. **Ladenstein R., et al.**, Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28: p. 3284-3291.
41. **Rutkowski S., et al.**, Medulloblastoma in young children. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. 54: p. 635-637.
42. **Bartelheim K., et al.**, Improved 6-year overall survival in AT/RT – results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Medicine*, 2016. 5: p.1765-1775.
43. **Bouffet E.**, The role of myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue in central nervous system germ cell tumors. *Ped Blood Cancer*, 2010. 54: p. 644-646.
44. **Illhardt T., et al.**, Children with relapsed or refractory nephroblastoma: favorable long-term survival after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Klin Pädiatr*, 2014. 226: p. 351-356.
45. **Dunkel IJ., et al.**, High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 2010. 12: p.297-303.