

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. mult. A. Hofstetter

**Therapieergebnisse eines multimodalen Behandlungskonzeptes
für das metastasierte Nierenzellkarzinom**

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

vorgelegt von
Marc Schnitzler
aus Pfronten

Dezember 2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. Dr. h. c. mult. A. Hofstetter

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. D. Hölzel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. R. Oberneder

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

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2003

1. EINLEITUNG	5
1.1 Ätiologie	6
1.2 Pathologie	7
1.3 Genetik	8
1.4 Staging	10
1.5 Therapie	14
1.5.1 Operative Therapie	14
1.5.2 Immunmodulatorische Therapien	15
1.5.3 Strahlentherapie	18
1.5.4 Hormontherapie	18
2. FRAGESTELLUNG	19
3. PATIENTEN UND METHODEN	20
3.1 Datenerhebung	20
3.2 Kollektiv	20
3.3 Verwendete Therapien	23
3.3.1 Beschreibung der Medikamente	25
3.3.2 Verwendete Therapieschemata	28
3.3.3 Erfassung der therapeutischen Effektivität	30
3.3.4 Dosismodifikation	31
3.4 Bestimmung des Allgemeinzustandes	31
3.5 Erfassung der Toxizität	31
3.6 Statistische Analysen	32
4. ERGEBNISSE	33
4.1 Progressionsfreies Intervall nach Primärtherapie und der Einfluss prognostischer Marker	33
4.1.1 Progressionsfreies Intervall nach Beginn der Primärtherapie	35
4.1.2 Untersuchungen zum Einfluss prognostischer Marker auf das rezidivfreie Intervall für die Primärtherapie	39
4.2 Ansprechraten nach Primärtherapie	47
4.2.1 Ansprechraten nach Primärtherapie für die objektive Remission (komplette und partielle Remission)	48
4.2.2 Ansprechraten nach Primärtherapie: Stable Disease und Mixed Response	52
4.2.3 Ansprechen nach Primärtherapie für die kleinen Behandlungsgruppen mit Fallzahlen ≤ 3 Patienten	55
4.2.4 Gesamtansprechen nach Primärtherapie	57
5. ÜBERLEBEN NACH PRIMÄRTHERAPIE	60
5.1 Überleben in Abhängigkeit des Ansprechens (Objektive Remission oder Minor Response)	63
5.2. Vergleich des Überlebens für die verschiedenen Therapieregime	65
6. ANSPRECHEN NACH SECOND LINE THERAPIE	67

6.1 Objektive Remission nach Second Line Therapie	68
6.2 Minor Response nach Second Line Therapie	68
6.3 Gesamtansprechen nach Second Line Therapie	69
7. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	69
7.1 Übersicht der Ergebnisse einiger Studien für Zytokintherapien, Chemoimmuntherapien und Chemotherapien aus der Literatur	79
8. ZUSAMMENFASSUNG	83
9. ANHANG	87
9.1 Literatur	85
9.2 Erhebungsbogen	97
9.3 Danksagungen	103
LEBENS LAUF	104

1. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Niere (>90% aller Nierentumoren). Etwa drei Prozent aller soliden Malignome im Erwachsenenalter gehören zu dieser Tumorart (1).

Pro Jahr ist in Deutschland mit ca. 11000 Neuerkrankungen zu rechnen. Weltweit steigt die Inzidenz mit etwa 2% pro Jahr an. Der Altersgipfel liegt mit 62 Jahren in der 7. Lebensdekade. Männer sind 1,5 mal häufiger betroffen als Frauen (2). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind bei etwa 30% der Patienten bereits Fernmetastasen vorhanden. Weitere 30-50% entwickeln im Verlauf eine metastasierte Erkrankung (3, 4, 7). Durch verbesserte bildgebende Verfahren, wie Computertomographie und Sonographie, welche inzwischen die Standarddiagnostik beim Nierenzellkarzinom darstellen, verringerte sich in den vergangenen 15 Jahren der Anteil der fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumoren zugunsten kleinerer noch auf die Niere beschränkter Malignome. Der Anteil zufällig entdeckter, symptomloser Tumoren ist von 4-23% in den siebziger Jahren auf bis zu 70% zum gegenwärtigen Zeitpunkt gestiegen (2, 5). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich hierdurch in den letzten 20 Jahren um 10% auf derzeit 60% (6).

Das mediane Überleben bei Vorliegen von Metastasen beträgt 6-10 Monate, wobei ca. 74% der Patienten im ersten Jahr und 96% nach drei Jahren verstorben sind (7).

Die untenstehende Tabelle verdeutlicht noch einmal den hohen Stellenwert einer frühzeitigen Diagnose beim Nierenzellkarzinom (aus 8).

Tabelle 1: Fünf-Jahres-Überlebensraten beim NZK in Abhängigkeit des T-Stadiums:

Stadium	Überleben	Stadium	Überleben
T1 N0 M0	98%	T3b N0 M0	35%
T2 N0 M0	83%	T4 N0 M0	16%
T3a N0 M0	58%	TX N1 M0	20%
		TX NX M1	<10%

1.1 Ätiologie

Die Ursache des Nierenzellkarzinoms ist weitgehend unbekannt. Das gehäufte Auftreten von Nierenzellkarzinomen in bestimmten Regionen in Europa, höchste Inzidenz mit 4,5-5 Fällen pro 100 000 Einwohner in den skandinavischen Ländern, lässt den Einfluss von Umweltfaktoren vermuten. Ein gehäuftes familiäres Auftreten ist selten (9, 10). Für ca. 5% der Fälle gelten die chronische Niereninsuffizienz, eine positive Familienanamnese und die hereditäre Form der von Hippel-Lindau-Erkrankung, einer autosomal dominanten Erbkrankheit in deren Verlauf polycystische Nierendegenerationen beidseits, zerebelläre und retinale Hämangioblastome sowie Pankreaszysten und Pankreaskarzinome beobachtet werden. Patienten mit einer von Hippel-Lindau-Erkrankung haben ein deutlich erhöhtes Risiko ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln. Oftmals liegen bei diesen Patienten multiple uni- oder bilaterale Nierenkarzinome vor. Für VHL Patienten wurde ein bis zu 70% Risiko im Alter von 60 Jahren an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken beschrieben (9, 11). Ein erhöhtes Risiko für Raucher zu erkranken wird in der Literatur kontrovers diskutiert (2, 3, 9, 12). Für übergewichtige Frauen, und hier besonders Multipara, wird ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko ein Nierenzellkarzinom zu entwickeln beschrieben (2, 13).

1.2 Pathologie

Das Nierenzellkarzinom, hat seinen Ursprung in den Epithelzellen des proximalen Tubulus (2, 9). Pathomorphologisch können drei Hauptgruppen unterschieden werden. Bei etwa 75% der Fälle handelt es sich um den klarzelligen Typ, der bereits makroskopisch durch vielknotige, ein breites Farbspektrum aufweisende Tumormassen mit zumeist gelber Schnittfläche, mit vereinzelt grauen oder weißen Herden imponiert. Die chromophilen Typen sind charakterisiert durch eine runde Form und ein multifokales Auftreten, wobei die kleineren mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern beige, gelegentlich weißfarbene und die größeren eine krümelige braune, manchmal glitzernde Schnittfläche aufweisen.

Die chromophoben Nierenkarzinome bestehen je nach Größe aus einem oder mehreren Knoten mit einer charakteristischen orangefarbenen (unfixierten) bzw. beigefarbenen (fixierten) Schnittfläche. Der chromophobe Typ geht vom distalen Tubulus aus und besitzt eine bessere Prognose als der klarzellige und der chromophile Typ. Mikroskopisch ist der chromophobe Typ oft nur durch eine Spezialfärbung vom onkozytären Adenom (Onkozytom) zu unterscheiden. Die Nierenzelladenome des onkozytären Typs sind meist solitäre lobulierte Tumoren, die mit einer braunen Schnittfläche und einer zentralen sternförmigen Narbe (nur bei größeren Tumoren) imponieren. Aufgrund fehlender Metastasierungsfähigkeit hat das Onkozytom eine sehr gute Prognose (2, 10).

Untenstehende Tabelle zeigt die neueste pathomorphologische Klassifikation nach der Konsensuskonferenz der „Union Internationale Contre le Cancer“ und dem „American Joint Committee on Cancer“ von 1997 und der sich daraus ergebenden Inzidenzen der einzelnen Subtypen (aus 10).

Tabelle 2: Inzidenz epithelialer Nierentumoren:

Tumortyp	Häufigkeit
1. Klarzelliges Nierenzellkarzinom (NZK)	(73%)
2. Papilläres (chromophiles) NZK	(12%)
3. Onkozytäres Adenom	(5%)
4. Chromophobes NZK	(5%)
5. Sammelgang-Karzinom (Bellini duct Karzinom)	(<1%)
6. Urothelkarzinom (intrarenal)	(<1%)
7. Neuroendokrine Tumoren (Karzinoid, kleinz NZK PNET)	(<1%)
8. Metanephrogenes (embryonales) Adenom	(<1%)
9. Spindelzelliges-pleomorphes NZK	(<1%)
10. Unklassifiziertes NZK	(<1%)

(NZK: Nierenzellkarzinom; PNET: primitiver neuroendokriner Tumor)

1.3 Genetik

Die intra-und intertumorale Heterogenität der Nierenzelltumoren lässt oftmals eine reproduzierbare Diagnose nach zytomorphologischen Kriterien nicht zu. Die Differenzierung der verschiedenen Subtypen ist aber von großer klinischer Bedeutung, da die verschiedenen Tumorentitäten sich durch ein unterschiedliches biologisches Verhalten auszeichnen.

Durch charakteristische genetische Merkmale lassen sich inzwischen die wichtigsten Genotypen der Nierenzelltumore unterscheiden (14, 15, 16).

Diese modernen diagnostischen Prinzipien dienen als Basis für eine genetisch orientierende Einteilung der sogenannten Heidelberg-Klassifizierung der Nierenzelltumore (1996).

In untenstehender Tabelle ist die Klassifizierung dargestellt (aus 14).

Tabelle 3: Heidelberg-Klassifizierung der Nierenzelltumore:

Gutartige Tumoren:
- metanephrogenes Adenom
- papilläres Adenom
- Nierenonkozytom
Bösartige Tumoren:
- konventionelles Nierenzellkarzinom
- papilläres Nierenzellkarzinom
- chromophobes Nierenzellkarzinom
- Sammelrohrkarzinom (Bellini-Duct-Carcinome)
- nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinome

Die wichtigsten genetischen Merkmale der bösartigen Nierentumore sollen noch kurz dargestellt werden (aus 14, 16).

Konventionelle Nierenzellkarzinome:

Diese sind markiert durch einen Allelverlust am Chromosom 3p. Ebenfalls auf dem Chromosom 3 und hier auf der Region 3p24-25 findet sich der Genlokus der von Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL). VHL-Patienten entwickeln zunächst Nierenzysten und später Nierenzellkarzinome, wobei alle VHL-Patienten mit Nierenzellkarzinomen konventionelle Nierenzellkarzinome entwickeln.

Papilläre Nierenzelltumoren:

Etwa 10% der Nierentumore entsprechen dieser Tumorart. Papilläre Nierentumore entwickeln sich 8-10 mal häufiger in männlichen Patienten. Gekennzeichnet sind diese Tumore durch eine Allelduplikation spezifischer chromosomaler Abschnitte. Die häufigsten Alterationen stellen die Trisomie 7 und 17 dar, die in den meisten Tumoren als Kombination auftreten. In ca. 85% der papillären Nierentumore konnte eine Trisomie oder Tetrasomie beobachtet werden.

Chromophobe Nierenzellkarzinome:

Zunächst wurden die chromophoben Nierenzellkarzinome in experimentellen Nierentumoren der Ratte und später dann beim Menschen als morphologische Entität beschrieben. Bei ca. 75-100% der chromophoben Nierenzelltumoren konnte die Kombination von spezifischen Chromosomenalterationen in Form von Monosomien der Chromosomen 1, 2, 6, 10, 13, 17 und 21 festgestellt werden.

Sammelrohrkarzinome (Bellini-Duct-Karzinome):

Die histologische Diagnose der Sammelrohrkarzinome ist aufgrund fehlender guter morphologischer Merkmale unsicher. Gleiches gilt bei diesem Tumortyp auch für die Ergebnisse der wenigen bisher vorliegenden genetischen Analysen.

Nicht klassifizierbare Nierenzellkarzinome:

Etwa 3-5% der Nierenzelltumore können wegen ihrer ungewöhnlichen histologischen Charakteristik nicht sicher zu bekannten Gruppen der Nierenzellkarzinome zugeordnet werden. Durch genetische Analysen wird eine Zuordnung zu bekannten Tumortypen oder die Festlegung weiterer Merkmale und gegebenenfalls neuer Tumorentitäten möglich werden. Daten liegen bisher noch nicht vor.

1.4 Staging

Das Staging des Nierenzellkarzinoms erfolgt nach dem TNM-System der UICC. Die T-Kategorie beschreibt die Größe und Infiltration von Nachbarstrukturen. Die N-Kategorie das Vorhandensein positiver lokaler (hilärer paraaortaler, oder paracaval) Lymphknoten. Die M-Kategorie bezieht sich auf das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Im Vergleich zur alten bis 1997 gültigen vierten Version der UICC werden in der derzeit gültigen fünften Version in der T1 Kategorie Tumoren bis zu einer Größe von 7 cm (früher bis 2,5 cm T1, über 2,5 cm T2) abgedeckt. Änderungen ergaben sich auch bezüglich der Tumordinvasion in die Nierenvene oder die Vena cava, auf die aber an dieser Stelle nicht im Speziellen eingegangen wird.

In den Studien von Siemer et al. und Tsui et al. konnte gezeigt werden, dass nach der Neufassung hinsichtlich der prognostischen Vorhersagekraft der einzelnen T-

Stadien ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einem Tumorstadium T1 besteht (17, 18).

Für das N-Stadium ergeben sich ebenfalls einige Neuerungen:

1. histologische Untersuchung von mindestens 8 oder mehr tumorfreien Lymphknoten für das pN0 Stadium
2. mikroskopische Bestätigung einer Metastasierung in einem solitären regionären Lymphknoten für das pN1 Stadium (1992 solitäre Lymphknotenmetastase kleiner als 2 cm Größe)
3. mikroskopischer Nachweis von mindestens zwei metastasierten regionären Lymphknoten für das pN2 Stadium (1992 Lymphknotenmetastasen zwischen 2-5 cm Größe)
4. Das N3 Stadium entfällt (1992 Lymphknotenmetastasen größer als 5 cm)

Neben dem TNM-System existiert auch die Einteilung nach Robson, welche vor allem in den angelsächsischen Ländern angewandt wird.

In dieser Einteilung werden die Invasion der Nierenvene, der Vena cava und das Vorhandensein positiver Lymphknoten in einem Stadium zusammengefasst. Hier differenziert das TNM System genauer. Dies scheint vor allem im Hinblick auf die prognostische Bedeutung einer Tumorinvasion in die Nierenvene und dem Vorliegen positiver Lymphknoten von nicht unerheblicher Bedeutung. Im Vergleich zum Vorliegen positiver Lymphknoten ist eine Tumorinvasion der Nierenvene und/oder der Vena cava in geringerem Maße prognostisch ungünstig, wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte (19, 20, 21, 22).

Aufgrund der genaueren Differenzierungsmöglichkeiten durch das TNM System, wird diesem heute weitgehend der Vorzug gegenüber demjenigen von Robson gegeben.

Nachfolgende Tabelle 4 zeigt die neueste Fassung des TNM Systems und die Tabelle 5 eine Gegenüberstellung der Einteilung nach Robson und des TNM Systems.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms (5th ed. UICC, 1997):

T-Primärtumor

T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor maximal 7 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T2	Tumor über 7 cm in seiner größten Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich bis in Hauptvenen aus oder infiltriert Nebenniere oder perineales Fettgewebe, aber nicht außerhalb der Gerota´schen Faszie
T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perineale Fettkapsel, aber nicht Gerota´sche Faszie
T3b	Ausgeprägte Tumorausdehnung in Nierenvenen oder Vena cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumorausdehnung in Vena cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumorausdehnung über Gerota´sche Faszie hinaus

N-Regionäre Lymphknoten

N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknoten
N1	Metastase in einem regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in mehr als einem regionären Lymphknoten

M-Fernmetastasen

M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Einteilung nach Robson und des TNM-Systems (aus 3):

Robson		TNM	
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1-T2	N1	M0
	T3a, b	N0, N1	M0
Stadium IV	T4	N0-N2	M0
	T0-T4	N1, N2	M0
	T0-T4	N0-N2	M1

1.5 Therapie

1.5.1 Operative Therapie

Das Ziel der operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms ist die Entfernung des Primärtumors und möglichst aller Metastasen. Die radikale Tumornephrektomie mit ipsilateraler Adrenalektomie und regionaler Lymphadenektomie nach Foley 1952 gilt auch heute noch als Goldstandard-Therapie des lokal begrenzten Nierentumors bei gesunder kontralateraler Niere. Die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler Nephrektomie lokal begrenzter Tumoren (T1-T3, N0, M0, UICC 97) liegt studienabhängig zwischen 50 und 98% (22).

Neuere Untersuchungen zeigen aber gerade im Hinblick auf die Notwendigkeit der ipsilateralen Adrenalektomie, dass eine Metastasierung in die ipsilaterale Nebenniere bei deutlich unter vier Prozent liegt, und diese nur noch bei Befall oder bei großen, den Oberpol infiltrierenden Tumoren, mitentfernt werden muss (23, 24).

Bei kleinen peripher gelegenen Tumoren (elektive Indikation) oder Erkrankungen der kontralateralen Niere (imperative Indikation) kann auch die organerhaltende Resektion (Tumoreilexzision, Polresektion, Heminephrektomie) des Primärtumors, gegebenenfalls mit Schnellschnittdiagnostik der Schnittländer, durchgeführt werden. Vor allem für die elektive Indikation ist die Diskussion, bis zu welcher Tumorgöße organerhaltend operiert wird, im Fluss (5, 22, 25, 26, 27, 28, 29).

Im Falle des Vorliegens eines primär metastasierten Nierenzellkarzinoms muss geprüft werden, ob eine Resektion aller vorliegender Tumormanifestationen möglich ist. Auch hier ist die komplette Resektion das Ziel der chirurgischen Therapie. Ein Überlebensvorteil für Patienten mit nicht resektablen Metastasen ist nicht gesichert, doch sollte aus Sicht einiger Autoren auch bei metastasierter Erkrankung die Resektion des Primärtumors zur Verringerung der Tumormasse insbesondere im Hinblick auf eine anschließende Immuntherapie, erfolgen (30-34).

1.5.2 Immunmodulatorische Therapien

Die Beobachtung von Spontanremissionen von Metastasen beim Nierenzellkarzinom (ca. 0,4%) führte zu der Annahme, dass es sich hierbei um immunologische Phänomene handelt. Unter diesem Gesichtspunkt wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl immuntherapeutischer Konzepte entwickelt und bereits in großen Studien untersucht. Hierbei konnten objektiv reproduzierbare Remissionsraten von 30% und Stabilisierungen des Krankheitsverlaufes in ebenfalls 30% der behandelten Patienten gezeigt werden (1). Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse einer Auswahl klinischer Studien mit Zytokinkombinationstherapien und Zytokinchemotherapien, adoptiven Therapien und aktiv spezifischer Immuntherapie (aus 1).

Tabelle 6: Ausgewählte Zytokinkombinationstherapien und Zytokinchemotherapien:

Therapie	Patienten	mittl. obj. Remissionen	(min.-max.)
	n =	%	%
IFN- α /IL-2	307 ¹	26	(0-50)
	79*	28	
IFN- α /IFN- γ	47 ¹	23	(17-28)
IFN- α /VBL	315 ¹	21	(0-45)
	249 ¹	22	(10-44)
IFN- α /IL-2/5-FU	120*	39	
IFN- α /IL-2 VBL/5 FU/Retinoide	24*	42	
LAK	203 ¹	28	(8-39)
	652 ¹	26	(9-57)
TIL	134 ¹	24	(9-47)
Vakzine (ASI)	337 ¹	13	(0-28)
	194 ¹	13	(0-18)

(* = Ergebnisse einzelner Studien); (1 = Datenpool aus repräsentativen Studien)

Die Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms basiert auf der nachgewiesenen Immunität dieses Tumors. Durch die Verfügbarkeit rekombinanter Zytokine seit Mitte der 80er Jahre, wurde die Immuntherapie entscheidend beeinflusst. Nachdem erste Ergebnisse von Monotherapien mit Interferonen (IFN), Interleukin-2 (IL-2) und Tumornekrosefaktor (TNF) vorlagen, wurden Kombinationen verschiedener Zytokine, Zytokin-Chemotherapie-Kombinationen und IL-2 mit lymphokin-aktivierten Killerzellen (LAK), bzw. tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) klinisch getestet, in der Hoffnung hierdurch bessere Ansprechraten zu erzielen. LAK und TIL-Therapien stehen für den Begriff der adoptiven Therapien und beruhen auf der ex-vivo Expansion und Aktivierung von Lymphozyten aus peripherem Blut bzw. aus autologem Tumorgewebe mit Hilfe von IL-2 mit anschließender Reinfusion der expandierten und aktivierten autologen Zellen (1).

Die beiden am häufigsten zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzten Zytokine sind Interferon- α (IFN) und Interleukin 2 (IL-2).

Es handelt sich dabei um Botensubstanzen der interzellulären Kommunikation. Untenstehende Tabelle zeigt in einer Übersicht kurz die wichtigsten Funktionen von IFN- α und IL-2.

Tabelle 7: Übersicht der onkologisch wichtigsten Funktionen der Zytokine IFN- α und IL-2:

Zytokin	Funktion
IFN- α	<ul style="list-style-type: none"> - Induktion von MHC Klasse I Antigenen - Aktivierung von NK-Zellen und zytotoxischen T-Zellen - Antiproliferative Effekte, z.B. Hemmung der Angiogeneese - Antivirale Aktivität
IL-2	<ul style="list-style-type: none"> - Steigerung der Proliferation von Lymphocyten - Steigerung der Zytotoxizität von NK-Zellen, LAK und tumorinfiltrierenden Lymphocyten - Induktion der Lymphokinproduktion von Lymphocyten

Für beide Substanzen sind inzwischen gängige Behandlungsschemata vorhanden. Die Applikation erfolgt in der Regel subkutan und kann ambulant durchgeführt werden. Aufgrund des nachgewiesenen synergistischen Effekts zwischen Interferonen und einer Reihe von Chemotherapeutika, werden diese häufig miteinander kombiniert. Die potentiellen Nebenwirkungen einer Zytokintherapie, die erheblichen Therapiekosten und der palliative Charakter, verlangen eine strenge Indikationsstellung und sollten deshalb nur von erfahrenen Therapeuten durchgeführt werden (35).

Die adoptive Immuntherapie, auch als Zelltransfertherapie bezeichnet, wurde erstmals 1984 von Rosenberg klinisch angewandt. Diese inzwischen in vielen Modifikationen angewandte Therapie beruht auf der Überlegung, dem Körper Abwehrzellen zu entnehmen, diese zu vermehren und die Fähigkeit, Krebszellen zu zerstören, zu steigern, um sie dann wieder zu reinjizieren (35).

Tabelle 8 gibt einen Überblick über adoptiv-zelluläre Therapiekonzepte.

Tabelle 8: Übersicht der Konzepte der adoptiven Immuntherapie:

Konzepte der adoptiven Immuntherapie (aus 35)
Lymphokinaktivierte Killerzellen (LAK)
Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL)
Autolympozytentherapie (ALT)
Direkte lymphatische Immuntherapie
Regionäre transarterielle Perfusion von Tumorkläsionen mit LAK
In-vivo-Induktion von LAK durch arterielle IL-2 Milzperfusion
Genetisch modifizierte Lymphozyten

Betrachtet man die Ergebnisse der adoptiv-zellulären Immuntherapie, so lässt sich trotz des vom Grundprinzip vielversprechenden Ansatzes, aufgrund des erheblich höheren Aufwandes und der hohen Kosten, kein Vorteil zur konventionellen Immuntherapie erkennen (35).

1.5.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie als adjuvante Behandlungsmethode des Nierenzellkarzinoms wird kontrovers diskutiert. Die wenigen Untersuchungen, welche einen Benefit der Bestrahlungstherapie zeigen konnten, basierten auf retrospektiven Analysen. Prospektiv randomisierte Studien konnten bisher keinen positiven Effekt der Strahlentherapie nachweisen (36). In einer neuen Arbeit von Brinkmann et al. konnte für die Kombination der Strahlentherapie mit einer Immunchemotherapie ein positiver synergistischer Effekt nachgewiesen werden (37). Es bleibt abzuwarten, ob Studien mit größeren Fallzahlen diese positiven Ergebnisse bestätigen.

1.5.4 Hormontherapie

Studien in den frühen siebziger Jahren die Ansprechraten von bis zu 16% für die Therapie mit Progesteron zeigten, wurden durch weitere Studien nicht bestätigt. Prospektiv randomisierte Studien konnten keinen Benefit einer Hormontherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom nachweisen. Eine randomisierte Studie mit Tamoxifen versus IFN/ IL-2/ 5-FU zeigte lediglich eine Ansprechrate von 2,7% bei 37 der mit Tamoxifen behandelten Patienten. Aufgrund der bisher vorliegenden Daten muss die Hormontherapie als obsolet angesehen werden (4, 9, 38).

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Therapieeffektivität der verschiedenen Therapieregime, welche zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern eingesetzt wurden untersucht, und deren Einfluss auf das Überleben der damit behandelten Patienten überprüft werden. Die Studie bezieht sich auf den Zeitraum zwischen 01/1988 und 12/1997. Es handelt sich bei der hier vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie. Als Vergleich dienen die aus der Literatur vorliegenden Zahlen zu den Ansprechraten und Überlebensraten der einzelnen Therapien.

3. Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Erhebung, der für diese Studie relevanten Daten, erfolgte mittels eines hierzu entwickelten Erhebungsbogens. Als Basis der Konzeption des Fragebogens dienten bereits zu diesem Thema durchgeführte Studien unter Berücksichtigung der Fragestellungen, die mittels der vorliegenden Arbeit überprüft werden sollten.

3.2 Kollektiv

Insgesamt konnten 95 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom und stattgehabter Immun- oder Immunchemotherapie, davon 75 männlich und 20 weiblich, in die Untersuchung eingebracht werden. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 29 und 86 Jahren, der Mittelwert betrug 69,1 und der Median 60 Jahre. 81 Patienten wurden tumornephrektomiert. Bei einer Patientin erfolgte eine Tumorembolisation. 13 Patienten wurden aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes, oder dem Vorliegen inoperabler Nierentumoren, keiner operativen Therapie zugeführt. Bei zwei Patienten lag ein bilaterales Nierenzellkarzinom vor. Bei 40 Patienten lag der Primärtumor auf der rechten, bei 53 Patienten auf der linken Seite. Die T-Stadien der operierten Patienten werden unter Berücksichtigung der Änderung des TNM Systems 1997 und der sich daraus für die Vergleichbarkeit der Therapieeffektivität in Abhängigkeit des Tumorstadiums ergebenden Schwierigkeiten, in die zwei Gruppen T1-T3a und T3b-T4 zusammengefasst. Somit ergibt sich folgende Verteilung für die Patienten mit stattgehabter Nephrektomie oder Tumorembolisation.

Tabelle 9: Verteilung der Tumorstadien T1-T3a und T3b-T4 unter den nephrektomierten Patienten:

T-Stadium operierte Patienten	Patienten n =
T1-T3a	43
T3b-T4	29

Bei neun der operierten Patienten war aufgrund fehlender Befunde kein Tumorstadium mehr recherchierbar.

Für die Verteilung der N-Stadien ergibt sich nach Änderung des TNM Systems die gleiche Problematik wie bei den T-Stadien. Es wurden in die N-Stadien der aktuellen Klassifizierung N0, N1 und N2 eingeteilt, wobei ein N3 Stadium nach alter Klassifikation dem N2 Stadium der neuen Klassifikation zugeteilt wurde. Hierbei zeigt sich dann folgende Verteilung der N-Stadien.

Tabelle 10: Verteilung der N-Stadien unter den nephrektomierten Patienten:

N-Stadium operierte Patienten	Patienten n =
N0	40
N1	17
N2	11

Bei 13 Patienten war aufgrund fehlender Daten kein N-Stadium zu erhalten.

Die Verteilung der M-Stadien erfolgte in die Gruppen M0 und M1. Daraus ergibt sich folgende in Tabelle 11 dargestellte Verteilung.

Tabelle 11: Verteilung der M-Stadien unter den nephrektomierten Patienten:

M-Stadium	Patienten n =
M0	40
M1	41

Beim Tumorgrading wurden drei Gruppen, G1, G2 und G3 gebildet, wobei Patienten mit einem Grading G1-G2 und G2-G3 jeweils den Gruppen G2, beziehungsweise G3 zugeordnet wurden. Es ergibt sich daraus folgende Verteilung.

Tabelle 12: Verteilung des Tumorgradings unter den nephrektomierten Patienten:

Grading	Patienten n =
G1	3
G2	36
G3	29

Aufgrund nicht mehr einsehbarer Histologie war bei 13 Patienten kein Tumorgrading zu ermitteln.

Für die 14 nicht operierten Patienten wurde das jeweilige Stadium anhand der klinischen Befunde, beziehungsweise der bildgebenden Diagnostik erhoben.

3.3 Verwendete Therapien

Es wurde ein multimodales Therapiekonzept verfolgt. Je nach Ausmaß der Grunderkrankung, des Allgemeinzustandes des Patienten, der Verfügbarkeit von neuen Therapiekonzepten und den individuellen Wünschen des Patienten, wurde die Primärtherapie festgelegt. In der Regel wurde die Primärtherapie beibehalten bis zum Tumorprogress. Bei erheblicher Toxizität erfolgten Dosisreduktionen und Therapiepausen, beziehungsweise wenn nötig, der Abbruch der Therapie. Die Folgetherapie wurde erneut nach den oben genannten Kriterien festgelegt.

Insgesamt wurden 16 verschiedene Therapieregime zur Behandlung der hier untersuchten 95 Patienten verwendet. Dabei wurden 278 Immun- oder Immunchemo-, oder Chemo-Therapiezyklen als First Line-, Second Line-, Third Line- und/oder Erhaltungstherapie durchgeführt. Bei einem Patienten konnten keine Daten zur Nachuntersuchung mehr recherchiert werden. Fünf Patienten verstarben tumorbedingt noch vor der ersten Nachuntersuchung. Bei vier Patienten musste die Therapie wegen Unverträglichkeit während des ersten Zyklus abgebrochen werden. Es bleiben damit 85 Patienten in der Auswertung. Unter Berücksichtigung der statistischen Auswertbarkeit und Aussagekraft wurden die Ergebnisse für die Primärtherapie und die Second Line Therapie für die Behandlungsregime mit den höchsten Fallzahlen statistisch ausgewertet. Zusätzlich wurde das Ergebnis für alle IL-2-haltigen Therapien erfasst. Wegen zu geringer Fallzahlen für eine aussagekräftige statistische Auswertung wurden die Erhaltungstherapien nicht ausgewertet.

In der nachfolgenden Tabelle sind die verwendeten Therapieregime und die entsprechenden Patientenzahlen für die Primärtherapie und die Second Line Therapie aufgelistet.

Tabelle 13: Eingesetzte Therapieschemata:

Verwendete Therapieregime:	Patienten	Patienten
	Primärtherapie	Sekundärtherapie
	n =	n =
IFN/IL-2	27	9
IFN/IL-2/5-FU	19	8
IFN/VBL	18	6
IL-2 Inhalationstherapie/IFN s.c.	2	3
Dexniguldipine/VBL	8	6
Hormontherapie	2	0
IFN- α Monotherapie	3	1
IFN/5-FU	2	0
IFN/TNF	1	0
Radiatio	3	0
IFN/13-Cis Retinsäure	0	1
Gemcitabine	0	1
VBL/Tamoxifen	0	1
Tumorvakzine	0	1
Alle IL-2-haltigen Therapien	48	20
gesamt	85	39

3.3.1 Beschreibung der Medikamente

Alpha Interferon (IFN- α)

Beim IFN- α handelt es sich um ein Zytokin, das von Makrophagen und Leukozyten produziert wird und eine Reihe nachgewiesener biologischer Effekte aufweist. Bekannt sind die antivirale Wirkung durch Hemmung der viralen Replikation, die antiproliferative Wirkung und die immunmodulierende Wirkung durch Aktivierung von HLA Klasse I und II Molekülen und Induktion von Zytokinen. IFN- α wurde bereits in einer Vielzahl von Studien sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Zytokinen und Zytostatika getestet. Ansprechraten von bis zu 14,5 % als Monosubstanz (Vucky J, Motzer R, 2000) und der Synergismus mit anderen Therapeutika insbesondere IL-2 konnte dort gezeigt werden (38-44).

Verabreichung:

Nach Auflösen der Trockensubstanz mit dem beiliegenden Lösungsmittel (alternativ Fertigspritzen) wird IFN subkutan appliziert.

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 ist ein Zytokin, das hauptsächlich von T-Zellen sezerniert wird. Es ist ein essentieller Wachstumsfaktor für alle T-Lymphozyten-Subpopulationen. Die signifikante Antitumoraktivität zeigt sich v.a. in der Proliferation zytotoxischer T-Zellen und lymphokinaktivierte Killerzellen.

Die Wirksamkeit in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist inzwischen in einer großen Anzahl von Studien nachgewiesen worden (38-44).

Für die Inhalationstherapie mit IL-2 beim pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinom konnten langfristige Stabilisierungen und Ansprechraten von bis zu 70% erreicht werden, bei besonders geringen Nebenwirkungen verbunden mit einer weniger stark eingeschränkten Lebensqualität (45, 46).

Aufgrund der synergistischen Wirkung von IL-2 und IFN- α wird der Anwendung als Kombinationstherapie der Vorzug gegeben. (41, 42).

Verabreichung:

IL-2 wird mit 5% Glucose und einem 0,25% Humanalbuminzusatz aufgelöst und subkutan injiziert.

Bei Patienten mit Inhalationstherapie bei pulmonalen Metastasen wird IL-2 ebenfalls mit 5% Glucose und 0,25% Humanalbumin aufgelöst und mittels eines Inhalations-Atemtherapiegerätes (z.B. Salvia Lifetec Jetair δ 20) inhaliert.

Vinblastin

Vinblastin ist ein Vinca-Alkaloid. Es führt zur Hemmung der intrazellulären Tubulinsynthese und stört somit den Aufbau der Kernspindel. Die Wirksamkeit von Vinblastin beim metastasierten Nierenzellkarzinom wurde in verschiedenen Studien getestet. Als alleinige Therapie konnten allerdings keine Therapieerfolge beim metastasierten Nierenzellkarzinom gezeigt werden. Kombiniert mit Interferon- α konnten Ansprechraten bis zu 22% nachgewiesen werden (44).

Verabreichung:

Vinblastin wird intravenös appliziert mit einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht.

5-Fluorouracil (5-FU)

Bei 5-Fluorouracil handelt es sich um ein Chemotherapeutikum (Antimetabolit). Es entwickelt seine antitumorale Wirkung durch Hemmung der Thymidinsynthese. Nach der Umwandlung von 5-FU in 5-FdUMP ist die Affinität von 5-FU zur Thymidilatsynthetase ca. 4000 mal höher als die vom eigentlichen Baustein dUMP, welches mit Hilfe des Enzyms zu Thymidilat methyliert wird. Das zunächst im Zellstoffwechsel gebildete 5-FUMP wird auch in der RNA-Synthese eingebaut, so dass neben der DNA auch die RNA-Synthese gestört wird.

Verabreichung:

Die Applikation von 5-FU erfolgt streng intravenös in der Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche.

Dexniguldipine

Bei Dexniguldipine handelt es sich um das R-Enantiomer des Calciumkanalblockers N-Guldipine. Es zeigt eine hohe Bindungsaffinität zum P-Glykoprotein und hemmt so den P-Glycoprotein Pumpmechanismus. Durch übermäßige Expression des P-Glykoproteins in Tumorzellen sind diese Zellen in der Lage eine Vielzahl von Zytostatika wie z.B. Antrazykline, Vinca-Alkaloide, Etoposid und Paclitaxel aktiv aus der Zelle zu pumpen und somit deren Wirkung in der Zelle zu verhindern (74, 75). Dexniguldipine in Kombination mit Vinblastin wurde im Rahmen einer Phase II Studie als Therapie eingesetzt.

Verabreichung:

Die Verabreichung erfolgte intravenös als Dauerinfusion über 4 bzw. 24 Stunden.

13-Cis Retinoinsäure (13cRA)

Retinoide sind für die Zelldifferenzierung und Wachstumskontrolle in epithelialen Zellen essentiell. Für verschiedene Retinoide wurde gezeigt, dass sie epitheliale Karzinogenese in vitro unterdrücken oder rückgängig machen können. 13cRA ist beim Nierenzellkarzinom sowohl als Einzelsubstanz, als auch in verschiedenen Kombinationstherapien eingesetzt worden. Als Einzelsubstanz zeigten sie allerdings keine Wirkung. In Kombination mit Interferon- α ließ sich ein synergistischer Effekt in vitro als auch in vivo beobachten (42).

Verabreichung:

Die Verabreichung erfolgt in Tablettenform per os 3x20 mg täglich.

3.3.2 Verwendete Therapieschemata

IFN- α Monotherapie

Ein Therapiezyklus umfasste 8 Wochen. IFN- α wurde subkutan appliziert.

IFN- α - am Tag 1, 3 und 5 der Wochen 1-8 je 5 Mio. I.E/m².

IFN- α / IL-2

Ein Therapiezyklus umfasste 40 Tage. Beide Substanzen wurden subkutan appliziert.

IFN- α - am Tag 3, 5, 24 und 26 je 5 Mio. I.E.

- am Tag 8, 10, 12, 15, 17, 19, 29, 31, 33, 36, 38 und 40 je 9 Mio.

I.E.

IL-2 - am Tag 1, 2, 22 und 23 je 9 Mio. I.E.

- am Tag 3-5, 8-12, 15-19, 24-26, 29-33 und 36-40 je 4,5 Mio. I.E.

IFN- α / IL-2 Inhalationstherapie

Ein Zyklus umfasste 28 Tage. IL-2 wurde in Glucose 5% und 20% Humanalbumin gelöst und inhaliert. IFN- α wurde subkutan appliziert.

IL-2 (inhal.) - am Tag 1 bis 5 der Woche 1 bis 4 3 mal täglich je 6 Mio. IE

IFN- α - am Tag 3, 4 und der Woche 1 bis 4 je 1 Mio. IE

IFN- α / Vinblastin

Ein Zyklus umfasste 28 Tage. Vinblastin wurde intravenös-, IFN- α subkutan appliziert.

Vinblastin - am Tag 1 0,1 mg / kg Körpergewicht

IFN- α - am Tag 1-3, 8-10, 15-17 und 22-24 je 8 Mio. I.E.

IFN- α / IL-2 / 5-FU

Ein Zyklus umfasste 8 Wochen. IFN- α und IL-2 wurden subkutan-, 5-FU intravenös appliziert.

- IFN- α - am Tag 1 der Wochen 1 und 4 je 5 Mio. IE / m² KOF
 - am Tag 1, 3 und 5 der Wochen 2 und 3 je 5 Mio. IE / m² KOF
 - am Tag 1, 3 und 5 der Wochen 5 bis 8 je 10 Mio. IE / m² KOF
- IL-2 - am Tag 3, 4 und 5 der Wochen 1 und 4 je 10 Mio. IE / m² KOF
 - am Tag 1, 3 und 5 der Wochen 2 und 3 je 5 Mio. IE / m²KOF
- 5-FU - am Tag 1 der Wochen 5 bis 8 1000 mg / m² KOF

Dexniguldipine / Vinblastin

Ein Kurs der Phase II Studie umfasste 4-5 Tage. Vinblastin und Dexniguldipine wurden intravenös verabreicht.

- VBL - am Tag 3 0,15mg/kg KG
- Dexniguldipine - am Tag 1- 4 oder fünf über 4h oder 48h als Dauerinfusion mit steigender Dosierung von 1mg/kg/4h bis 11mg/kg/4h oder über 48h mit einer Dosierung von 5 und 7 mg/kg/24h je nach Verträglichkeit.

IFN- α / 13-Cis Retinoinsäure

Ein Zyklus umfasste 12 Wochen. IFN- α wurde subkutan appliziert, 13-Cis Retinoinsäure per os gegeben.

- IFN- α - am Tag 1 bis 5 der Woche 1, 2, 3, 5, 7, 9 und 11 je 3 Mio. IE
- 13-Cis Retinoinsäure - am Tag 1 bis 7 der Woche 1 bis 12: 3 x tgl. 20 mg

3.3.3 Erfassung der therapeutischen Effektivität

Das Ansprechen auf die Therapie und damit die therapeutische Effektivität ergab sich aus den Ergebnissen der Nachsorgeuntersuchungen. Hierbei wurde das Ansprechen auf die Therapie nach den folgenden international anerkannten Remissionskriterien (Miller et al. 1981; WHO 1979) erfasst:

Komplette Remission (CR):

Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen für mindestens 4 Wochen, dokumentiert durch bildgebende Untersuchung.

Partielle Remission (PR):

Größenabnahme der messbaren Tumorkläsionen $\geq 50\%$ für mindestens 4 Wochen. Kein Neuaufreten von Tumormanifestationen in bildgebenden Verfahren.

Befundkonstanz (SD):

Größenabnahme der messbaren Tumormanifestationen $< 50\%$ oder Progredienz der Metastasen $< 25\%$. Kein Neuaufreten von Tumorkläsionen.

Progress:

Über 25% Progredienz der messbaren Kläsionen oder Auftreten neuer Tumorkläsionen.

Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten am Ende des ersten Therapiezyklus und daran anschließend im Rahmen des Follow-up im Abstand von drei Monaten.

Bei 85, der 95 in dieser Studie untersuchten Patienten, konnten Follow-up Untersuchungen durchgeführt werden. Fünf Patienten verstarben tumorbedingt noch vor der ersten Reevaluierung. Vier Patienten mussten noch während des ersten Zyklus die Therapie wegen Unverträglichkeit abbrechen. Für einen Patienten konnten keine Daten zur Nachuntersuchung mehr recherchiert werden. Von den 85 nachuntersuchten Patienten sind 76 verstorben, 73 davon tumorbedingt. 6 Patienten lebten noch am 31.08.1999. Von 3 Patienten konnten

keine exakten Daten über den Zeitpunkt des Exitus eruiert werden. Der maximale Beobachtungszeitraum betrug 107 Monate, der minimale betrug einen Monat. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 38 Monaten.

3.3.4 Dosismodifikation

Beim Auftreten von Nebenwirkungen Grad III und IV nach WHO wurde die Dosis des auslösenden Präparates um 50% reduziert und gegebenenfalls die Behandlung pausiert.

3.4 Bestimmung des Allgemeinzustandes

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde mittels des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsindex bei Erstdiagnose und im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen während der Therapie bestimmt.

3.5 Erfassung der Toxizität

Der Schweregrad der Nebenwirkungen der verabreichten Therapien wurde nach geltenden Kriterien der WHO zur Bemessung subakuter und akuter Toxizität erfasst. Bei Nebenwirkungen \geq Grad 3 nach WHO wurde die Dosis um 50% reduziert. Führt dies zu keiner Besserung der Symptome, wurde die Therapie abgebrochen und auf ein anderes Therapieregime umgesetzt. Therapien wurden auch nach temporärer oder dauerhafter Dosisreduktion gewertet.

3.6 Statistische Analysen

Progressionsfreies Intervall:

Das progressionsfreie Intervall (Time To Progression) wurde von Beginn der Therapie an bis zur ersten Diagnose eines Progress bestimmt. Mit der Kaplan-Meier-Analyse wurde das Intervall berechnet und mittels Logrank-Test zusätzlich eine univariate Analyse durchgeführt.

Überleben:

Das Überleben wurde vom Beginn der Therapie an bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zum jüngsten Nachsorgetermin bestimmt. Es wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Abschätzung berechnet.

Verfahren zur Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten selbst wurden per EDV erfasst und mittels dem Office-Paket Star Office für Windows NT™ und Windows 98™ weiterverarbeitet.

4. Ergebnisse

4.1 Progressionsfreies Intervall nach Primärtherapie und der Einfluss prognostischer Marker

Von 95 Patienten wurden Daten zur primären Therapie erfasst. Fünf Patienten verstarben tumorbedingt noch vor der ersten Nachuntersuchung. Bei vier Patienten wurde die Therapie wegen Unverträglichkeit während des ersten Zyklus abgebrochen. Bei einem Patienten konnten keine Daten zur Nachuntersuchung mehr recherchiert werden. Es bleiben somit 85 Patienten, 19 Frauen und 66 Männer in der Auswertung für die Untersuchung zur Therapieeffektivität der First Line Therapien. Bei 46 der 85 untersuchten Patienten lag der Primärtumor in der linken Niere, bei 38 Patienten in der rechten Niere. Ein Patient hatte einen bilateralen Tumor. Von den 85 untersuchten Patienten hatten 71 eine Tumornephrektomie vor Therapiebeginn. Bei einer Patientin erfolgte aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustandes und Inoperabilität, wegen zu ausgedehnten Primärtumors, eine Tumorembolisation. 13 Patienten wurden wegen inoperablem Primärtumor, oder diffuser Metastasierung bei Erstdiagnose keiner operativen Therapie vor Einleitung der Immuntherapie zugeführt.

Insgesamt wurden zehn verschiedene Therapieschemata zur Primärtherapie eingesetzt. Die Primärtherapieschemata verteilten sich unter den 85 ausgewerteten Patienten wie folgt: Die Kombinationstherapie IFN/IL-2 erhielten 27 Patienten, INF/VBL bekamen 18 Patienten, IFN/IL-2/5FU erhielten 19 Patienten. Acht Patienten wurden im Rahmen einer Phase II Studie mit Dexniguldipine/VBL therapiert. Drei Patienten erhielten IFN als Monotherapie. Je zwei Patienten wurden initial mit einer Hormontherapie, einer IL-2 Inhalationstherapie, oder der Kombination IFN/5-FU behandelt. Ein Patient bekam IFN/TNF im First Line Arm. Drei Patienten wurden primär bestrahlt. Die Therapien mit den zugehörigen Patientenzahlen sind in untenstehender Tabelle dargestellt.

Tabelle 15: Verteilung der First Line Therapien:

Therapie	Patientenzahl n =	Patientenzahl %
FN/IL-2	27	32
IFN/IL-2/5-FU	19	22
IFN/VBL	18	21
Dexniguldipine/VBL	8	9
IFN-Mono	3	4
IL-2-Inhalation	2	2
IFN/5-FU	2	2
Hormontherapie	2	2
IFN-2b/TNF	1	1
Radiatio	3	4
gesamt	85	

Wegen der kleinen Fallzahlen wurden die Therapiearme IFN Monotherapie mit drei Patienten, IL-2 Inhalation mit zwei Patienten, IFN/5-FU mit zwei Patienten, die Hormontherapie mit zwei Patienten, die IFN-2b/TNF Therapie und die Radiatio mit drei Patienten nicht in die statistischen Untersuchungen zur Therapieeffektivität miteinbezogen.

Die Ergebnisse zur Primärtherapie für diese sechs Therapieregime werden unter 4.1.2.3 gesondert besprochen und sind dort in einer Übersicht dargestellt.

4.1.1 Progressionsfreies Intervall nach Beginn der Primärtherapie

Die Zeit bis zur Tumorprogression stellt neben der Überlebenszeit den wichtigsten Indikator zur Beurteilung des Erfolges einer onkologischen Therapie dar. Neben der Untersuchung der einzelnen Therapien wurden die IL-2-haltigen Therapieschemata zusammengefasst und mit den übrigen Therapiearmen verglichen.

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte sowie die Maximal- und Minimalwerte für die Zeit bis zur Progression nach Therapiebeginn für die einzelnen Therapieregime mit der zugehörigen Patientenzahl dargestellt.

Tabelle 16: Zeit bis zum Progress für die First Line Behandlungsgruppen:

Therapie	Patientenzahl n =	Zeit zum Progress/ Mittelwert	Zeit zum Progress/ min-max
IFN/VBL	18	21,1	1-107
IFN/IL-2/5-FU	19	19,4	1-52
IFN/IL-2	27	8,9	1-83
Dexni/VBL	8	10,9	1-36
IFN-Mono	3	12	9-14
Inhalation	2	21,5	9-34
IFN/5-FU	2	3,5	1-6
IFN/TNF	1	9	9-9
Radiatio	3	26	5-59
Hormontherapie	2	7	3-11
Alle IL-2-haltigen	46	13,2	1-83
Alle nicht IL-2-haltigen	37	12,8	1-107

Die Kombinationstherapie IFN/VBL mit einer mittleren Time to Progression von 21,1 Monaten (Spanne 1-107 Monate) und die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU mit einer mittleren Time to Progression von 19,4 Monaten (Spanne 1-52 Monate) schneiden im Vergleich zu nur 8,9 Monaten (Spanne 1-83 Monate) Time to Progression für die Kombination IFN/IL-2 deutlich besser ab als dieses Therapieschema. Mit einer mittleren Zeit bis zum Progress von 10,9 Monaten (Spanne 1-36 Monate) für die acht im Rahmen einer Phase II-Studie mit Dexniguldipine/VBL therapierten Patienten liegt das Ergebnis für diese Behandlungsgruppe zwischen denen der Therapieregime IFN/IL-2/5-FU und IFN/IL-2. Die Zeit bis zur Progression für die übrigen Therapien mit Patientenzahlen kleiner gleich drei ist aufgrund der geringen Fallzahlen der einzelnen Gruppen nur bedingt aussagekräftig. Die mit 26 Monaten (Spanne 5-59 Monate) längste mittlere Dauer bis zum Progress nach Primärtherapie für die Radiatio ist bedingt durch die kleine Fallzahl (3 Patienten) möglicherweise selektionsbedingt und deshalb wenig aussagekräftig.

Die mittlere Zeit bis zum Progress für alle IL-2-haltigen Therapien beträgt 13,2 Monate (Spanne 1-83 Monate). Für alle nicht IL-2-haltigen Therapien beträgt das mittlere progressionsfreie Intervall 12,8 Monate (Spanne 1-107 Monate).

Nachfolgend sind die oben beschriebenen Ergebnisse in einer Time to Progression Kurve für alle mit IFN/IL-2, IFN/IL-2/5-FU sowie mit IFN/VBL behandelten Patienten dargestellt. Zusätzlich sind noch die Kurven für alle IL-2-haltigen sowie für alle Therapien zusammen dargestellt.

Die übrigen Therapien sind wegen der zu geringen Fallzahlen, und der damit verbundenen mangelnden statistischen Aussagekraft nicht aufgeführt.

Abbildung 1: Progressionsfreies Intervall nach Primärtherapie inklusive der Kurve aller IFN-haltigen Therapien:

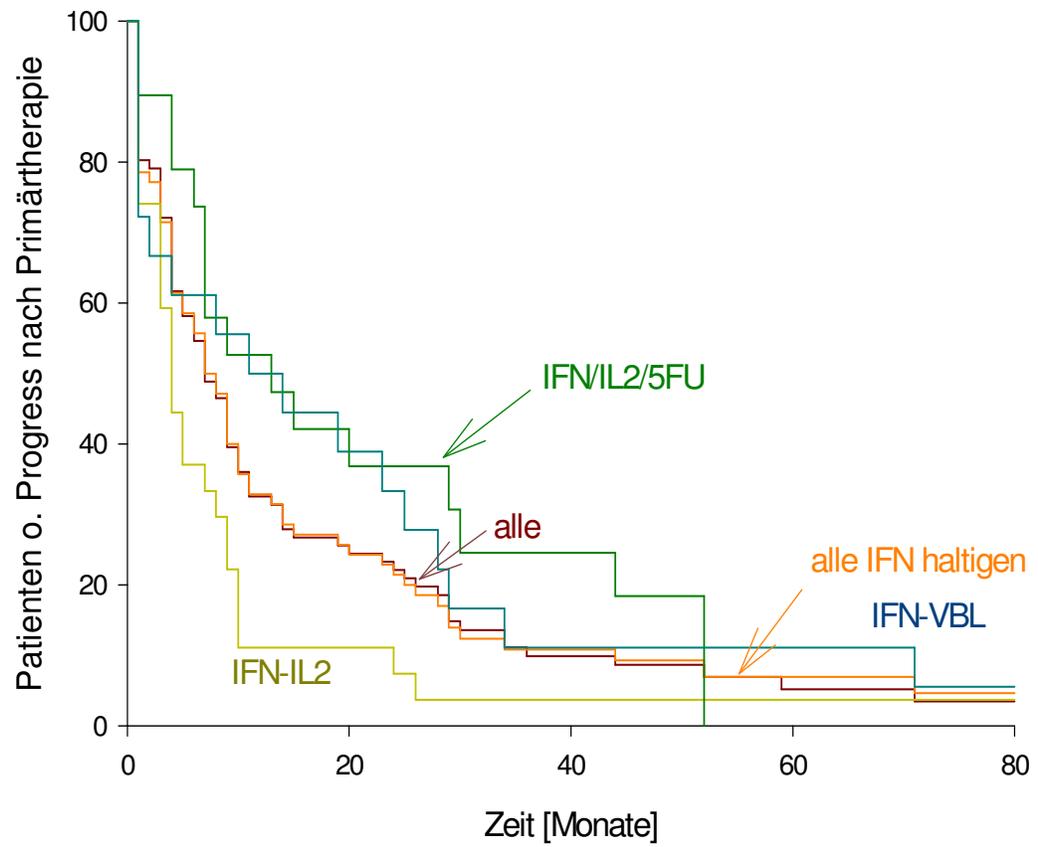
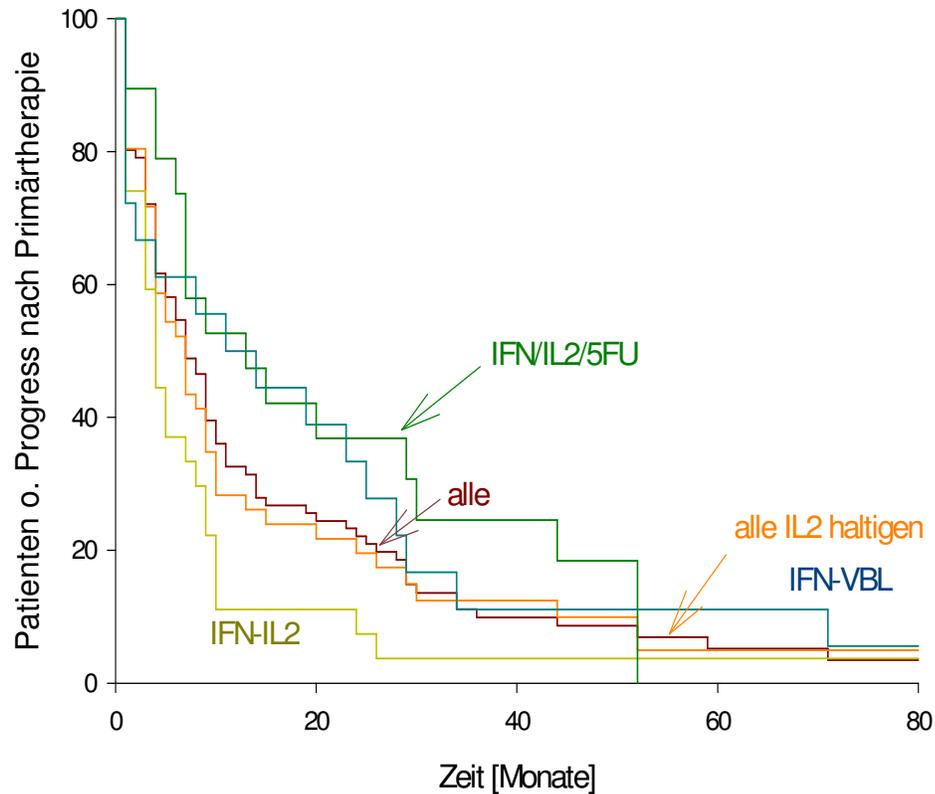


Abbildung 2: Progressionsfreies Intervall nach Primärtherapie inklusive der Kurve aller IL-2-haltigen Therapien:



Die beiden Abbildungen 1 und 2 enthalten identische Kurven, nur sind mit dem Ziel einer besseren Übersicht ist die Kurve aller IFN-haltigen Therapien in Abbildung 1 und die Kurve aller IL-2-haltigen Therapien in Abbildung 2 dargestellt.

Es scheint sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU und IFN/VBL gegenüber den anderen verwendeten und in der Kurve mitdargestellten Therapieschemata zu zeigen. Deutlich schlechter, bezüglich des progressionsfreien Intervalls, scheint die Therapie mit IFN/IL-2 abzuschneiden.

Im Log Rank Test zeigte sich für die Kombination IFN/IL-2 ein signifikant kürzeres progressionsfreies Intervall ($p=0,012$) als für die übrigen getesteten Therapien.

Um eine Ursache für dieses signifikant schlechtere Abschneiden der Therapie IFN/IL-2 herauszufinden, wurden einige Prognosefaktoren und deren möglicher Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse untersucht.

4.1.2 Untersuchungen zum Einfluss prognostischer Marker auf das rezidivfreie Intervall für die Primärtherapie

Die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms und der Erfolg einer Immuntherapie ist, wie in vielen Studien mittlerweile belegt, von bestimmten patientenspezifischen Prognosefaktoren, wie initialem Tumorstadium, Allgemeinzustand des Patienten vor Therapiebeginn, Ort und Anzahl der Metastasen, abhängig (48-51). Einige dieser in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren und deren möglicher Einfluss auf die vorliegenden Untersuchungsergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht. Bestimmt wurden die Verteilung der TNM-Stadien (basierend auf der TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms 5th ed. UICC 1997), das histologische Grading, der Allgemeinzustand der Patienten nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Kriterien, sowie die Lokalisation der Metastasen. Die Therapiegruppen mit den höchsten Fallzahlen wurden in die Untersuchung einbezogen.

Die Verteilung der TNM-Stadien und die Verteilung des histologischen Gradings für die vier untersuchten Therapiegruppen sind in der nachfolgenden Tabelle 17 dargestellt.

Bei den T-Stadien wurden die zwei Gruppen T1-T3a und T3b-T4 gebildet. War kein initiales T-Stadium vorhanden, so erfolgte die Einteilung als Stadium Tx.

Das N-Stadium wurde in die Gruppen N0, N1 und N2 aufgeteilt. N3 Stadien nach der alten TNM-Klassifikation von 1992 wurden der N2 Gruppe zugerechnet. War keine Angabe über das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung zu erhalten, erfolgte die Einteilung als Nx.

Lagen Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Tumordiagnose vor, erfolgte die Einteilung in die Gruppe M1. Bei Fehlen einer Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose erfolgte die Einteilung in die Gruppe M0.

Das Grading wurde in die Gruppen GI, GII, und GIII eingeteilt, wobei ein histologisches Grading I-II der Gruppe G II und ein Grading II-III der Gruppe G III zugerechnet wurde. In untenstehender Tabelle sind die T-N-M-Stadien und das Grading mit den zugehörigen Patientenzahlen in der Übersicht dargestellt.

Tabelle 17: Verteilung der T-N-M-Stadien und des histologischen Gradings für die First Line Behandlungsgruppen:

TNM-Stadium	IFN/IL-2 n = (%)	IFN/IL-2/5FU n = (%)	IFN/VBL n = (%)	Dexni/VBL n = (%)
T1-T3a	9 (33)	11 (58)	7 (39)	4 (40)
T3b-T4	11 (41)	6 (31)	7 (39)	2 (25)
TX	7 (26)	2 (11)	4 (22)	2 (25)
N0	4 (15)	10 (52)	5 (28)	4 (50)
N1	10 (37)	3 (16)	3 (17)	2 (25)
N2	7 (26)	2 (10)	4 (22)	2 (25)
NX	6 (22)	4 (22)	6 (33)	0
GI	1 (4)	0	0	1 (12,5)
GII	6 (22)	10 (52)	5 (28)	3 (37,5)
GIII	10 (37)	6 (31)	6 (33)	2 (25)
GX	10 (37)	3 (16)	7 (39)	2 (25)
Patienten gesamt	27	19	18	8

Die jeweils zahlenstärksten Gruppen sind grau hervorgehoben.

N=Lymphknotenstatus bei Nephrektomie

Blickt man zunächst auf die Verteilung der T-Stadien der vier untersuchten Behandlungsgruppen, so zeigt sich für die Therapien IFN/IL-2 und IFN/VBL eine gleichmäßige Verteilung der Tumorstadien T1-T3a und T3b-T4.

Der Anteil der T3b-T4 Tumoren ist mit 39% für die Therapie IFN/VBL und 41% für die Therapie IFN/IL-2 nahezu identisch. Unter den Patienten, die mit der Dreierkombination IFN/IL-2/5-FU behandelt wurden und den mit der Kombination Dexniguldipine/VBL therapierten Patienten, ist der Anteil der T3b-T4 Tumore mit 31% und 25% eindeutig niedriger als in den übrigen Therapiegruppen.

Der Anteil an GIII Tumoren ist mit 33% für die Kombination IFN/VBL, mit 37% für IFN/IL-2 und mit 31,5% für die Therapie IFN/IL-2/5-FU nahezu gleich hoch. Unter den Patienten, die mit der Kombination Dexniguldipine/VBL behandelt wurden, ist der Anteil an GIII Tumoren mit 25% deutlich kleiner als in den drei anderen Behandlungsgruppen. Die kleine Fallzahl dieser Gruppe, und die damit verbundene mögliche Selektion, lässt aber nur eine eingeschränkte Wertung der Ergebnisse zu. Bei 26% der Patienten, die mit IFN/IL-2/5-FU therapiert wurden fanden sich positive Lymphknoten. Unter den mit IFN/IL-2 und mit IFN/VBL behandelten Patienten fanden sich bei 63% bzw. 39% der Fälle positive Lymphknoten.

In der folgenden Tabelle sind die Verteilungen (in Prozent) der T-Stadien, der N-Stadien und des Gradings unter den Therapien dargestellt.

Tabelle 18: Verteilung der T-Stadien; N-Stadien und des Gradings unter den Therapien in Prozent:

T-Stadium	IFN/IL-2	IFN/IL-2/5-FU	IFN/VBL	Dexni/VBL
	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>
T1-T3a	33,3	57,9	38,9	50
T3b-T4	41	31	39	25
N-Stadium				
N0	14,8	52,6	27,8	50
N+	63	26	39	50
Grading				
GI-II	25,9	52,6	27,8	50
GIII	37	31,5	33	25

Der initiale Lymphknotenstatus gilt auch beim metastasierten Nierenzellkarzinom als bekannter Prognosefaktor. Der Einfluss von Prognoseparametern auf den klinischen Verlauf des Nierenzellkarzinoms und auf das Ansprechen einer Immun- oder Immunchemotherapie konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (48-53).

Betrachtet man die Zahlen in der obenstehenden Tabelle, so zeigt sich für die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU hier eine günstige Verteilung der T- und N-Stadien, sowie des histologischen Gradings.

Auch das signifikant schlechtere Abschneiden der Therapie IFN/IL-2 gegenüber IFN/IL-2/5-FU, ist möglicherweise schon durch den höheren Anteil an Patienten mit positiven Lymphknoten (63% versus 26%) und dem höheren Anteil an Patienten mit einem T3b-T4 Tumorstadium (41% versus 31%) zu erklären.

Vergleicht man die Verteilung des Allgemeinzustandes der Patienten vor Therapiebeginn, so zeigt sich folgende Verteilung.

Tabelle 19: Verteilung des Allgemeinzustandes nach ECOG vor Therapiebeginn
First Line:

AZ	IFN/IL2 n = (%)	IFN/IL-2/5-FU n = (%)	IFN/VBL n = (%)	Dexni/VBL n = (%)
0	6 (22)	8 (42)	2 (72)	2 (25)
I	20 (74)	8 (42)	13 (11)	5 (62,5)
II	1 (4)	3 (16)	3 (17)	1 (12,5)
Patienten gesamt	27	19	18	8

Die zahlenstärksten Gruppen sind grau hervorgehoben.

Hier zeigt sich für alle Behandlungsgruppen eine fast gleiche Verteilung. Ein Allgemeinzustand Grad I nach ECOG oder besser lag, bei dem größten Teil der hier untersuchten Patienten vor (IFN/IL-2: 96%, Dexni/VBL: 88%, IFN/IL-2/5-FU: 84%, IFN/VBL: 83%). Bei nahezu gleicher Verteilung der AZ Stadien vor Therapiebeginn lässt sich daraus keine Ursache für das schlechtere Abschneiden der IFN/IL-2 Therapie, gegenüber den anderen Therapieregimen ableiten.

Betrachtet man die primäre Metastasenlokalisierung unter den vier Therapiegruppen, so zeigt sich die in nachfolgender Tabelle aufgeführte Verteilung.

Tabelle 20: Verteilung der Metastasenlokalisierung unter den Therapiegruppen:

Metastasen-Lokalisation	IFN/ IL-2 n (%)	IFN/IL2/ 5-FU n (%)	IFN/ VBL n (%)	Dexni/ VBL n (%)
Lunge	13 (48)	9 (47)	8 (44)	5 (62,5)
Leber	3 (11)	1 (5)	3 (17)	2 (25)
LK	17 (63)	5 (26)	7 (39)	4 (50)
Knochen	8 (30)	6 (32)	1 (6)	1 (12,5)
NN	1 (4)	1 (5)	0	1 (12,5)
Pankreas	0	0	1 (6)	1 (12,5)
Gehirn	0	1 (5)	0	0
Gesamt	42	23	20	14

Grau markiert sind die Metastasenloci mit den jeweils höchsten Fallzahlen.

Auffallend ist in der Gruppe der mit IFN/IL-2 behandelten Patienten, der große Anteil an primären Lymphknotenmetastasen mit 63% der Fälle (17 Patienten). Mit 8 Patienten (30% der Fälle) findet sich auch ein hoher Anteil an Patienten mit Knochenmetastasen. Unter den mit IFN/VBL behandelten Patienten war die Lunge mit einem Anteil von 44% (8 Patienten) der Hauptmetastasenort. Bei 7 Patienten (39% der Fälle) fand sich eine Lymphknotenmetastasierung. Wie in der Gruppe IFN/IL-2 fanden sich drei Patienten (17% der Fälle) mit Lebermetastasen. Bei nur einem Patienten (6% der Fälle) lag eine primäre Knochenmetastasierung vor. Das bessere Abschneiden der Chemoimmuntherapie IFN/VBL im Vergleich zur Zytokinkombination IFN/IL-2 ist damit erklärbar.

Bei den mit IFN/IL-2/5-FU therapierten Patienten lag in 47% der Fälle (9 Patienten) eine primäre Lungenmetastasierung vor. Lymphknotenmetastasen

fanden sich bei 5 Patienten (26% der Fälle). Eine primäre Knochenmetastasierung lag bei 6 Patienten (32% der Fälle) vor. Für die Patienten mit dieser Therapie zeigt sich damit ein günstigeres Risikoprofil im Vergleich zur Gruppe der Patienten, welche mit der Zytokintherapie IFN/IL-2 behandelt wurden.

Bei den mit Dexniguldipine/VBL behandelten Patienten fand sich bei fünf Patienten (62,5% der Fälle) eine primäre Lungenmetastasierung. Bei vier Patienten (50%) lagen primär Lymphknotenmetastasen vor.

Betrachtet man die Anzahl der primär betroffenen Organe, so waren es unter den 27 mit IFN/IL-2 behandelten Patienten 42 Primärlokalisationen. Von den 19, mit der Kombination IFN/IL-2/5-FU behandelten Patienten, waren es 23 Primärlokalisationen und unter den 18 Patienten, die mit IFN/VBL therapiert wurden waren es 20 Primärlokalisationen. Dies heißt, dass bei einem Teil der Patienten primär Metastasen in mehreren Organen vorlagen. Verglichen mit den übrigen Behandlungsgruppen fällt die erheblich größere Zahl an Lokalisationen der primären Metastasierung unter den mit IFN/IL-2 behandelten Patienten auf.

In der untenstehenden Tabelle sind, für die mit IFN/IL-2 behandelten Patienten und, für die mit IFN/VBL und IFN/IL-2/5-FU therapierten Patienten, die Verteilungen hinsichtlich des Vorliegens eines oder mehrer Orte der Primärmetastasierung pro Patient dargestellt.

Tabelle 21: Metastasenlokalisierung/Patient für die IFN/IL-2, die IFN/VBL und die IFN/IL-2/5-FU Behandlungsgruppen:

Metastasen-Lokalisation	IFN/IL-2 n	IFN/VBL n	IFN/IL-2/5-FU n
1 Organ	9	14	11
2 Organe	15	4	7
3 Organe	3	0	1

15 der mit IFN/IL-2 therapierten Patienten (55% der Fälle) hatten Fernmetastasen in mehr als einem Organ. In der Gruppe der Patienten, die IFN/VBL als Primärtherapie erhalten hatten, waren es nur vier Patienten (22% der Fälle). Von

den 19 mit der Kombination IFN/IL-2/5-FU behandelten Patienten, hatten 8 Patienten (42% der Fälle) primär Metastasen in mehr als zwei Organen. Bei 14 Patienten (78% der Fälle), die mit der Kombinationstherapie IFN/VBL behandelt wurden, lagen Fernmetastasen nur in einem Organ vor. Unter der Gruppe mit IFN/IL-2/5-FU therapierten Patienten, fanden sich bei 11 Patienten (58% der Fälle) Metastasen in nur einem Organ. In der Gruppe IFN/IL-2 war dies bei nur 9 Patienten (33%) der Fall.

Bei sieben Patienten (37% der Fälle), die mit IFN/VBL behandelt wurden, lag ausschließlich eine pulmonale Metastasierung vor. In der Gruppe IFN/IL-2/5-FU fand sich bei 6 Patienten (31% der Fälle) primär eine reine Lungenmetastasierung. Unter den IFN/IL-2 Patienten waren es vier Patienten (15% der Fälle).

Wie in Studien gezeigt werden konnte, ist das Vorliegen einer rein pulmonalen Metastasierung als günstiger Prognosefaktor, sowohl für die metastasierte Erkrankung, als auch für die Effektivität einer Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom, zu werten. Die Metastasierung in mehrere Organe hingegen gilt als ein negativer Prognoseparameter auch im Hinblick auf den Erfolg einer Immuntherapie (49, 50, 51).

Die signifikant besseren Ergebnisse für die Zeit bis zur Progression nach Primärtherapie für die mit IFN/VBL und mit IFN/IL-2/5-FU behandelten Patienten, im Vergleich zur Gruppe der mit IFN/IL-2 therapierten Patienten, lassen sich erklären durch den höheren Anteil an Patienten mit einer rein pulmonalen Metastasierung (37% der mit IFN/VBL und 31% der mit IFN/IL-2/5-FU behandelten Patienten versus 15% der mit IFN/IL-2 behandelten Patienten). Ein weiterer Grund für die besseren Ergebnisse der Chemoimmuntherapien IFN/VBL und IFN/IL-2/5-FU im Vergleich zur Zytokinkombination IFN/IL-2, ist der hohe Anteil an Patienten mit Fernmetastasen in nur einem Organ (78% der mit IFN/VBL und 58% der mit IFN/IL-2/5-FU therapierten Patienten versus 33% der mit IFN/IL-2 therapierten Patienten).

4.2 Ansprechraten nach Primärtherapie

Das Ansprechen auf die Therapie wurde nach den international anerkannten Remissionskriterien von Miller et al. WHO 1981 erfasst. Diese wurden aus den Ergebnissen der ersten Reevaluierungen, welche mittels bildgebender Verfahren (CT, MRT, konventionelles Röntgen oder Knochenszintigraphie) am Ende des ersten Therapiezyklus und im Untersuchungsintervall durchgeführt wurden, abgeleitet.

Insgesamt konnte bei 51 der 85 Patienten (60% der Fälle) ein Ansprechen nach Primärtherapie beobachtet werden. Vier Patienten (4,7% der Fälle) zeigten eine komplette Remission und elf Patienten (13% der Fälle) eine partielle Remission. Objektive Remissionen (komplette und partielle Remission) konnten bei 15 Patienten (17,6% der Fälle) erzielt werden.

29 Patienten (34%) hatten eine stabile Erkrankung (Stable Disease) und sieben Patienten (8%) eine Mixed Response. Für die Minor Response (Stable Disease und Mixed Response) ergeben sich daraus 36 Patienten (42,4% der Fälle). Untenstehende Tabelle gibt die Zahlen nochmals in der Übersicht wieder.

Tabelle 22: Ansprechraten nach Primärtherapie gesamt:

Remission	Patienten n =	Patienten %
Objektive Remission	15	17,6
Komplette Remission	4	4,7
Partielle Remission	11	13
Minor Response	36	42,4
Stable Disease	29	34
Mixed Response	7	8,2
Progression	34	40

4.2.1 Ansprechraten nach Primärtherapie für die objektive Remission (komplette und partielle Remission)

Bei 15 der 85 Patienten, die im Rahmen der Untersuchungen zur Therapieeffektivität der Primärtherapie ausgewertet wurden, konnte eine partielle oder komplette Remission beobachtet werden. Elf der 15 Patienten hatten eine partielle Remission. Bei vier Patienten konnte eine komplette Remission beobachtet werden. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten bedeutet das eine Remissionsrate für die objektive Remission (partielle- und komplette Remission) von 17,65%. Die Rate für die komplette Remission lag bei 4,7%, die der partiellen Remission bei 13%. Die untenstehende Tabelle 23 gibt diese Zahlen nochmals in der Übersicht wieder.

Tabelle 23: Ansprechraten nach Primärtherapie. Objektive Remission, partielle Remission und komplette Remission:

Remissionen	Patienten n =	Patienten %
Objektive Remission	15	18
partielle Remission	11	13
komplette Remission	4	5

Betrachtet man die Verteilung der Therapien unter den 15 Patienten, bei denen eine objektive Remission beobachtet wurde, so zeigt sich folgendes Ergebnis:

Vier Patienten erhielten die Kombination IFN/IL-2/5-FU. Drei Patienten die Kombination IFN/IL-2. Jeweils ein Patient erhielt IFN/VBL, die Kombination Dexniguldipine/VBL oder die Kombination IFN/TNF. Einer der Patienten wurde primär bestrahlt.

Unter den vier Patienten mit kompletter Remission war die Kombinationstherapie mit IFN/IL-2 und IFN/VBL je einmal vertreten. IFN/IL-2/5-FU erhielten zwei

Patienten mit kompletter Remission. In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen Therapien mit den zugehörigen Zahlen für die partielle und komplette Remission, sowie für die objektive Remission (partielle und komplette Remission) dargestellt.

Tabelle 24: Objektive Remissionen, partielle und komplette Remissionen mit den dazugehörigen Therapien:

Therapie	partielle Remission n =	komplette Remission n =	objektive Remission n =
IFN/IL-2/5-FU	4	2	6
IFN/IL-2	3	1	4
IFN/VBL	1	1	2
Dexni/VBL	1	0	1
IFN/TNF	1	0	1
Radiatio	1	0	1

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm, ergeben sich für die vier Therapiegruppen IFN/IL-2, IFN/VBL, IFN/IL-2/5-FU und Dexniguldipine/VBL folgende Ansprechraten: Bei 19 mit der Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU behandelten Patienten, konnte in sechs Fällen (32%) eine objektive Remission beobachtet werden. Vier Patienten (15% der Fälle), die mit IFN/IL-2 behandelt wurden, zeigten eine objektive Remission. Unter den 18 Patienten mit der Kombinationstherapie IFN/VBL, waren 2 Patienten (11% der Fälle) mit einer objektiven Remission.

Tabelle 25: Objektive Remission:

Therapie	Patienten gesamt	obj. Remission	obj. Remission
	n =	n =	%
IFN/IL-2/5-FU	19	6	32
IFN/IL-2	27	4	15
IFN/VBL	18	2	11
Dexni/VBL	8	1	12,5

Die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU zeigt mit gesamt 32% objektiver Remission die mit Abstand höchste Ansprechrate. Mit 15% objektiver Remission folgt die Kombination aus IFN/IL-2. Die vinblastinhaltigen Therapieregime IFN/VBL und Dexniguldipine/VBL zeigen mit 11% und 12,5% objektiver Remission ein deutlich schlechteres Ergebnis, bezogen auf die Ansprechrate nach Primärtherapie, als die Dreierkombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU.

Für die partielle Remission ergibt sich folgende Verteilung für die vier Therapien.

Tabelle 26: Partielle Remission:

Therapie	Patienten gesamt	part. Remission	part. Remission
	n =	n =	%
IFN/IL-2/5-FU	19	4	21
IFN/IL-2	27	3	11
IFN/VBL	18	1	6
Dexni/VBL	8	1	12,5

Die Patienten mit einer kompletten Remission nach Primärtherapie verteilen sich wie folgt unter den Therapieschemata.

Tabelle 27: Komplette Remissionen nach Primärtherapie:

Therapie	Patienten gesamt n =	komplette Remission n =	komplette Remission (%)
IFN/IL-2/5-FU	19	2	11
IFN/IL-2	27	1	4
IFN/VBL	18	1	6

Es ergeben sich für die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU mit 32 % objektiver Remission, 21% partieller Remission und 11% kompletter Remission die höchsten Ansprechraten der untersuchten Therapien. Die Kombination IFN/IL-2 zeigt mit Remissionsraten von 15% für die objektive Remission, 11% für die partielle Remission und 4% für die komplette Remission bessere Ergebnisse als die Kombination IFN/VBL. Hier lag die Rate der objektiven Remission bei 11%, die der partiellen und kompletten Remission bei je 6% (ein Patient).

4.2.2 Ansprechraten nach Primärtherapie: Stable Disease und Mixed Response

Die Stable Disease und die Mixed Response entsprechen den „Minor Responses“ nach den international anerkannten Remissionskriterien von Miller et. all.1981.

Von den 85 Patienten, welche primär mit einer Immuntherapie oder einer Immunchemotherapie behandelt und nachuntersucht wurden, konnte bei insgesamt 36 Patienten (42% der Fälle) eine Minor Response beobachtet werden. Dabei zeigten 29 Patienten (34% der Fälle) eine Stable Disease. Bei sieben Patienten (8% der Fälle) lag eine Mixed Response vor.

Tabelle 28: Stable Disease, Mixed Response und Minor Response gesamt:

Ansprechen	Patienten n =	Patienten %
Stable Disease	29	34
Mixed Response	7	8
Minor Response	36	42

Betrachtet man die Verteilung der Therapien unter den 36 Patienten, welche mit einer Minor Response auf die Primärtherapie angesprochen haben, so zeigt sich folgendes Ergebnis wie in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Minor Response, Stable Disease und Mixed Response in Abhängigkeit der Therapie:

Therapie	Stable Disease n =	Mixed Response n =	Minor Response n =
IFN/IL-2/5-FU	7	2	9
IFN/IL-2	8	2	10
IFN/VBL	6	2	8
Dexni/VBL	5	0	5

Für die vier Therapiegruppen IFN/IL-2/5-FU, IFN/VBL, IFN/IL-2 und Dexniguldipine/VBL sind die Ergebnisse für die Minor Response in der nachfolgenden Tabelle 30 zusammengefasst.

Tabelle 30: Ansprechraten für die Minor Response nach Primärtherapie:

Therapie	Patienten gesamt n=	Minor Response n=	Minor Response %
IFN/IL-2/5-FU	19	9	47
IFN/IL-2	27	10	37
IFN/VBL	18	8	44
Dexni/VBL	8	5	62,5

Auch bei der Minor Response nach Primärtherapie liegen für die Dreierkombination aus IFN/IL-2/5-FU die besten Ergebnisse vor, unter Berücksichtigung, dass die Ergebnisse für die Kombination Dexniguldipine/VBL durch die geringe Fallzahl und die möglicherweise dadurch entstandene Patientenselektion, weniger aussagefähig sind.

Für die 29 Patienten mit Stable Disease zeigt sich folgende in Tabelle 31 dargestellte Verteilung der verabreichten Therapien.

Tabelle 31: Ansprechraten für die Stable Disease nach Primärtherapie:

Therapie	Patienten gesamt n =	Stable Disease n =	Stable Disease (%)
IFN/IL-2/5-FU	19	7	37
IFN/IL-2	27	8	30
IFN/VBL	18	6	33
Dexni/VBL	8	5	62,5

Mit 37% zeigt auch hier wieder die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU die höchsten Ansprechraten, wenn auch für die Kombination IFN/VBL mit 33% und die Therapie IFN/IL-2 mit 30% ebenfalls Ansprechraten von $\geq 30\%$ zeigen.

Unter den sechs Patienten mit Mixed Response nach First Line Therapie verteilten sich die Therapien wie in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 32: Ansprechraten für die Mixed Response nach Primärtherapie:

Therapie	Patienten gesamt	Mixed Response	Mixed Response (%)
IFN/IL-2/5-FU	19	2	11
IFN/IL-2	27	2	4
IFN/VBL	18	2	11

Die Therapiekombinationen IFN/IL-2/5-FU und IFN/VBL zeigen mit je 11% die besten Ergebnisse für die Mixed Response.

4.2.3 Ansprechen nach Primärtherapie für die kleinen Behandlungsgruppen mit Fallzahlen ≤ 3 Patienten

Von den 85 Patienten die in der vorliegenden Studie zur Therapieeffektivität der Immuntherapie im Rahmen der Untersuchungen zur Primärtherapie ausgewertet wurden, erhielten 13 Patienten (15 % der Fälle) eine der nachfolgend aufgeführten Therapien: Drei Patienten erhielten eine Interferon-Monotherapie als primäre Therapie. Drei Patienten erhielten eine Hormontherapie. Weitere drei Patienten wurden primär bestrahlt, wobei bei diesen Patienten primär nur eine Knochenmetastasierung vorlag. Je zwei Patienten wurden initial mit der Kombinationstherapie IFN/5-FU oder einer Inhalationstherapie behandelt. Ein Patient erhielt die Therapiekombination IFN/TNF (Tumornekrosefaktor). Tabelle 33 zeigt die Therapien mit den dazugehörigen Patientenzahlen in der Übersicht.

Tabelle 33: Übersicht der Primärtherapien mit Fallzahlen ≤ 3 Patienten:

Therapie	Patientenzahl n =
IFN-Monotherapie	3
Hormontherapie	3
Radiatio	3
IFN/5-FU	2
Inhalation	2
IFN/TNF	1

Von den 13 Patienten, die mit einer der obenstehenden Therapien behandelt und im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewertet wurden, konnte bei insgesamt sechs Patienten ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. Zwei Patienten hatten eine objektive Remission. Vier Patienten zeigten eine Minor

Response. Bei den zwei Patienten mit der objektiven Remission lag eine partielle Remission nach Primärtherapie vor. Von den vier Patienten, bei denen eine Minor Response nach Primärtherapie beobachtet wurde, hatten drei Patienten eine stabile Erkrankung (Stable Disease). Bei einem Patienten lag eine Mixed Response vor. In der nachfolgenden Tabelle sind die Therapien mit den dazugehörigen Fallzahlen und dem Ansprechen dargestellt.

Tabelle 34: Ansprechen nach Primärtherapie für die Therapien mit Fallzahlen ≤ 3 :

Therapie	Patienten n =	Ansprechen	Patienten n =
IFN-Monotherapie	3	Stable Disease	2
		Mixed Response	1
Radiatio	3	partielle Remission	1
		Progress	2
Inhalation	2	Stable Disease	1
		Progress	1
IFN/TNF	1	partielle Remission	1

4.2.4 Gesamtansprechen nach Primärtherapie

Von den 72 Patienten, die eine der vier häufigsten Primärtherapien erhielten, wurde bei 13 Patienten (18% der Fälle) eine objektive Remission und bei 32 Patienten (44% der Fälle) eine Minor Response beobachtet. Insgesamt konnte bei 45 Patienten (62,5% der Fälle) ein Ansprechen nach Primärtherapie beobachtet werden.

Untenstehende Tabelle 35 zeigt die Zahlen für die objektive Remission und die Minor Response sowie für das Gesamtansprechen.

Tabelle 35: Objektive Remissionen und die Minor Responses nach Primärtherapie

Ansprechen	Patienten n =	Patienten %
Objektive Remission	13	18
Minor Response	32	44
Gesamt	45	62,5

Für die einzelnen Therapieschemata ergeben sich folgende Zahlen für das Gesamtansprechen nach Primärtherapie:

Auf die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU, die insgesamt 19 Patienten erhielten, sprachen vier Patienten mit einer objektiven Remission an. Zehn Patienten erfuhren eine Minor Response. Unter den 27 mit IFN/IL-2 behandelten Patienten waren vier Patienten mit einer objektiven Remission. Zehn Patienten erfuhren Minor Responses. Von den 18 Patienten, die IFN/VBL als Primärtherapie erhielten, zeigten zwei Patienten eine objektive Remission. Bei acht Patienten kam es zu einer Minor Response. Von den acht Patienten, die mit Dexniguldipine/VBL als Primärtherapie behandelt wurden, sprach ein Patient mit einer objektiven Remission an. Fünf Patienten dieser Behandlungsgruppe hatten Minor Responses.

Tabelle 36 gibt die Zahlen in der Übersicht wieder.

Tabelle 36: Gesamtansprechraten (objektive Remission und Minor Response) nach Primärtherapie für die einzelnen Therapien:

Therapien	Objektive Remission n =	Minor Response n =	Gesamtansprechen n =
IFN/IL-2/5-FU	6	9	15
IFN/IL-2	4	10	14
IFN/VBL	2	8	10
Dexni/VBL	1	5	6

Für die vier Behandlungsgruppen ergeben sich folgende Gesamtansprechraten: 15 der 19 Patienten mit der Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU sprachen auf die Therapie an. Dies entspricht einem Ansprechen von 79%. Von den 27 mit IFN/IL-2 behandelten Patienten, sprachen 14 Patienten auf die Behandlung an, was einer Ansprechquote von 52% entspricht. Die Kombinationstherapie IFN/VBL erhielten 18 Patienten. Von diesen sprachen zehn Patienten auf die Behandlung an, was einer Gesamtansprechraten von 55% entspricht.

In Tabelle 37 sind die Gesamtansprechquoten für die einzelnen Therapiegruppen, in Abhängigkeit der Fallzahlen, in einer Übersicht dargestellt.

Tabelle 37: Gesamtansprechraten nach Primärtherapie:

Therapien	Patienten n =	Ansprechen ges. n =	Ansprechen ges. %
IFN/IL-2/5-FU	19	15	79
IFN/IL-2	27	14	52
IFN/VBL	18	10	55
Dexni/VBL	8	5	75

Die Kombination IFN/IL-2/5-FU mit 79% Gesamtansprechen zeigt die höchste aller Ansprechraten. Mit 52% und 55% waren die Ansprechraten für die Kombinationstherapien IFN/IL-2 und IFN/VBL niedriger als die der beiden anderen Therapieschemata.

Betrachtet man nochmals die unter 4.1.2 untersuchten Prognoseparameter und deren Verteilung unter den einzelnen Therapiegruppen, so lässt sich die hohe Ansprechrate der Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU möglicherweise durch das Vorliegen positiver Prognoseparameter erklären (niedriger Anteil an T3b-T4 Tumore, niedriger Anteil positiver Lymphknoten; hoher Anteil primärer Lungenmetastasen). Auch die im Vergleich mit 52% deutlich geringere Ansprechrate der Kombinationstherapie IFN/IL-2 ist durch das Vorliegen negativer Prognoseparameter (hoher Anteil an T3b-T4 Tumore, höherer Anteil positiver Lymphknoten, höherer Anteil an Knochenmetastasen und Metastasierung in mehrere Organe), wie unter 4.1.2 beschrieben, erklärbar. Die Therapie Dexniguldipine/VBL zeigt mit einem niedrigen Anteil an T3b-T4 Tumoren, einem niedrigen Anteil an GIII Tumoren und einem hohen Anteil an primären Lungenmetastasen, eine günstige Verteilung positiver Prognosemarker, was die hohe Ansprechrate erklären kann.

5. Überleben nach Primärtherapie

Das Überleben als wichtigstes Kriterium des Erfolges einer Therapie, wurde als Zeit vom Beginn der Primärtherapie bis zum Exitus bestimmt. Interessant ist, dass die Patienten mit primärer Radiatio bezüglich der Überlebenszeit mit 36 Monaten überdurchschnittlich gut abschnitten. Dies könnte die Theorie eines Synergismus zwischen Radiatio und Immuntherapie bestätigen (Brinkmann et al. 37).

Von den ausgewerteten Therapien hatte die Kombinationstherapie IFN/VBL mit 26,4 Monaten (Spanne 3-107 Monate) die höchste mittlere Überlebenszeit. Mit 22,6 Monaten (Spanne 1-52 Monaten) war die Dreierkombination IFN/IL-2/5-FU unter den ausgewerteten Therapieregimen nach IFN/VBL die beste Therapie. Signifikant kürzere Zeiten für das Überleben nach Primärtherapie konnte unter den Patienten mit der Zytokinkombination IFN/IL-2 mit 15,1 Monaten (Spanne 1-83 Monate) beobachtet werden. Mit einer mittleren Überlebenszeit von 17,5 Monaten lag die Kombinationstherapie Dexniguldipine/VBL ebenfalls deutlich unter den Überlebenszeiten der Therapien IFN/VBL und IFN/IL-2/5-FU. In der nachfolgenden Tabelle 38 ist das mittlere Überleben für alle Therapien dargestellt.

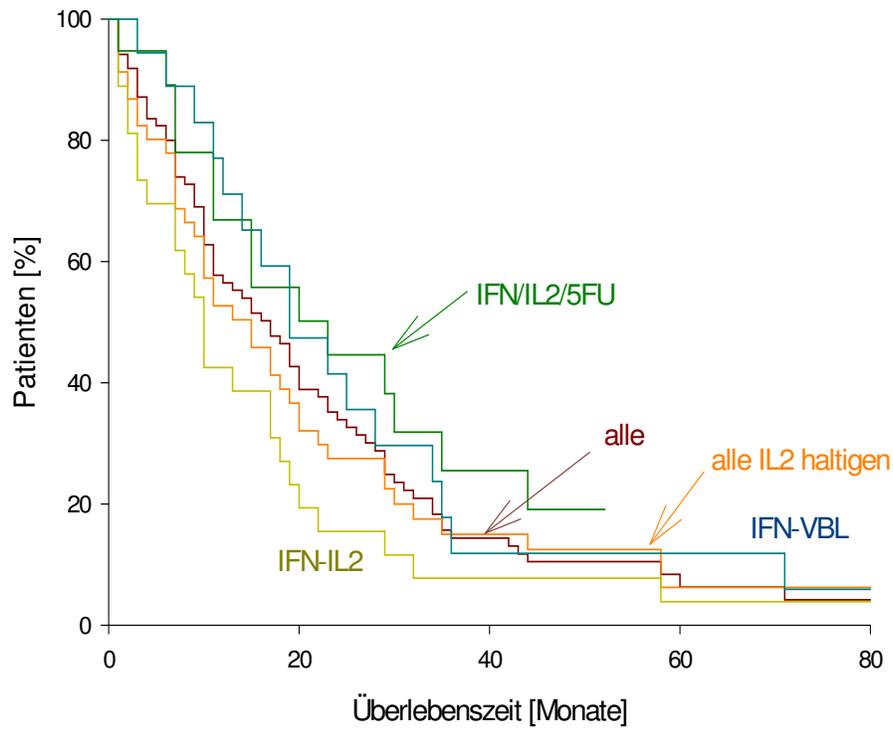
Tabelle 38: Überlebenszeiten nach Primärtherapie:

Therapie	Patientenzahl n =	Mittel	Min-Max
IFN/VBL	18	26,4	3-107
IFN/IL-2/5-FU	19	22,6	1-52
IFN/IL-2	27	15,1	1-83
Dexni/VBL	8	17,5	1-42
IFN/5-FU	2	10	10-10
IFN/TNF	1	26	26-26
IFN-Mono	3	12	9-27
Inhalation	2	21,5	9-34
Hormontherapie	2	7	3-11
Radiatio	3	36	5-60
Alle IL-2-haltigen	46	18,17	1-83
Alle	85	19,4	1-107

Die Zahlen in der Tabelle zeigen gerade auch bei den Therapien mit den kleinen Fallzahlen mitunter sehr gute Ergebnisse für das mediane Überleben. Hier sind im Besonderen die Kombination IFN/TNF mit einer mittleren Überlebenszeit von 26 Monaten oder die Inhalationstherapie mit einem medianen Überleben von 21,5 Monaten (Spanne von 9-34 Monaten) zu erwähnen. Aufgrund der zu kleinen Fallzahlen, ist für diese Therapien eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Stellt man die Überlebenszeiten für die drei Therapien mit den höchsten Fallzahlen, sowie für alle IL-2-haltigen Therapien und alle Therapien zusammen graphisch in einer Kurve dar, so zeigt sich folgender in der Abbildung 3 dargestellter Verlauf.

Abbildung 3: Überlebenszeit nach Primärtherapie:



Die signifikant kürzere Zeit für das Überleben nach IFN/IL-2 Therapie wird auch am Kurvenverlauf nochmals deutlich.

5.1 Überleben in Abhängigkeit des Ansprechens (Objektive Remission oder Minor Response)

Es wurde der Einfluss des Ansprechens auf die Überlebenszeit überprüft. Hierzu wurden die Überlebenszeiten für die objektive Remission und die Minor Response verglichen.

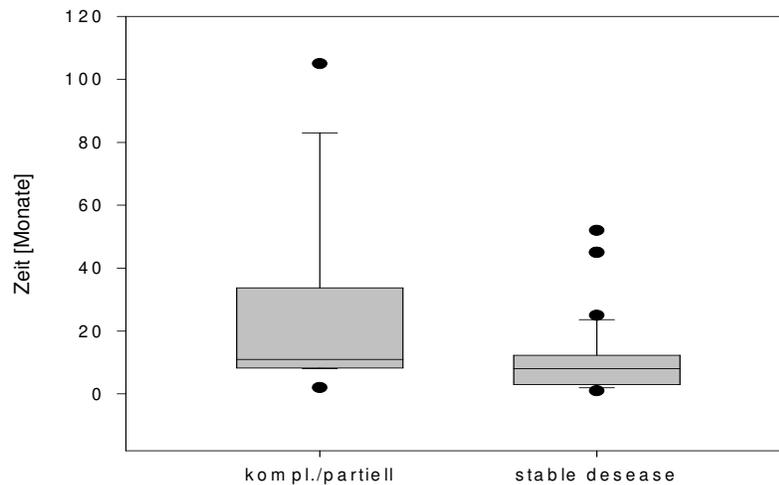
Von den 45 Patienten (62,5% aller Patienten), die auf die Primärtherapie ansprachen, zeigten 13 Patienten (18% der Fälle) eine objektive Remission. Bei 32 Patienten (44,5% der Fälle) konnte eine Minor Response beobachtet werden. Für die objektive Remission ergab sich ein mittleres Überleben von 26,1 Monaten (Spanne von mindestens 2 Monaten bis maximal 105 Monaten). Das mediane Überleben der 32 Patienten mit einer Minor Response betrug 10,6 Monate (Spanne von mind. 1 Monat bis max. 52 Monate).

Das mittlere Überleben nach objektiver Remission war also mehr als doppelt so lang wie das mediane Überleben nach Minor Response.

Dieses Ergebnis unterstreicht den Stellenwert der objektiven Remission als wichtigstes Kriterium des Ansprechens auf eine Therapie.

Im nachfolgenden Box Plot Modell sind die Ergebnisse der Untersuchungen zum Überleben nach objektiver Remission und nach Minor Response graphisch dargestellt.

Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit des Ansprechens für die Objektive Remission und für die Minor Response nach Primärtherapie:



Im nicht parametrischen Whitney Mann Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,025$) hinsichtlich der medianen Überlebenszeit für die objektive Remission im Vergleich zur Minor Response.

5.2. Vergleich des Überlebens für die verschiedenen Therapieregime

Für die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU mit der höchsten Ansprechrate nach Primärtherapie (79% Gesamtansprechen) und der Zytokinkombination IFN/IL-2 mit der niedrigsten Gesamtansprechrate (52% Gesamtansprechen), sowie für alle Therapien zusammen, wurde das mediane Überleben nach Primärtherapie bestimmt und miteinander verglichen.

Die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU erhielten 19 Patienten als Primärtherapie. Bei 15 Patienten (79% der Fälle) konnte ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. Das mittlere Überleben betrug 22,6 Monate (Spanne von mind. 1 Monat bis max. 52 Monate).

Von den 27 Patienten, die primär mit IFN/IL-2 behandelt wurden, konnte bei 14 Patienten (52% der Fälle) ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. Das mediane Überleben betrug 15,1 Monate (Spanne von mind. 1 Monat bis max. 83 Monate).

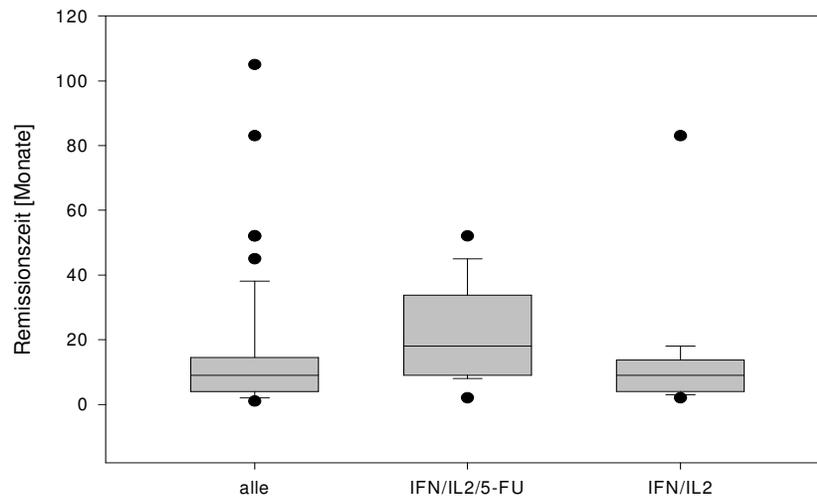
Von den 85 Patienten, für die Ergebnisse zur Primärtherapie vorliegen, konnte bei insgesamt 51 Patienten (60% der Fälle) ein Ansprechen dokumentiert werden. Das mediane Überleben betrug 19,4 Monate (Spanne von mind. 1 Monat bis max. 107 Monate).

Die Kombination IFN/IL-2/5-FU zeigt mit einer mittleren Überlebenszeit von 22,6 Monaten das beste Ergebnis.

Die Kombination IFN/IL-2 schneidet mit einem mittleren Überleben von 15,1 Monaten deutlich schlechter ab als die Dreierkombination, aber auch schlechter als der Schnitt aller Therapien (medianes Überleben 19,4 Monate).

In der nachfolgenden Box-Plot Graphik sind die Ergebnisse nochmals verdeutlicht.

Abbildung 5: Vergleich der Überlebenszeiten für die Therapien IFN/IL-2/5-FU und IFN/IL-2, sowie für alle Therapien zusammen:



Die Kombination IFN/IL-2/5-FU zeigt im nicht parametrischen Whitney Mann Test ein signifikant längeres Überleben nach Primärtherapie ($p = 0,005$) als die Kombination IFN/IL-2 und die Therapien gesamt.

6. Ansprechen nach Second Line Therapie

Von den 85 Patienten die eine primäre Immuntherapie, Chemotherapie und oder eine Immunchemotherapie erhielten, wurden 39 Patienten (46% der Fälle) mit einer Second Line Immuntherapie behandelt. Second Line Therapien wurden entweder nach Progress unter der First Line Therapie (37 Patienten) oder aber bei Nebenwirkungen Grad III nach WHO trotz Dosisreduktion der Primärtherapie (2 Patienten) eingesetzt.

In der nachfolgenden Tabelle 39 sind die im Rahmen der Second Line Therapie verwendeten 10 Therapieprotokolle mit den dazugehörigen Patientenzahlen und der Patientenzahl in Prozent dargestellt.

Tabelle 39: Therapieprotokolle der Second Line Therapie mit den dazugehörigen Patientenzahlen:

Therapieprotokolle	Behandelte Patienten n =	Patienten %
IFN/IL-2	9	23
IFN/IL-2/5-FU	8	21
IFN/VBL	8	21
Dexni/VBL	6	16
Inhalation	3	8
IFN-Mono	1	3
VBL/Tamoxifen	1	3
Gemcitabine	1	3
Tumorvakzine	1	3
IFN/Roaccutan	1	3

Die vier Kombinationstherapien IFN/IL-2/5-FU, IFN/IL-2, IFN/VBL und Dexniguldipine/VBL erhielten insgesamt 31 der 39 Patienten. Dies entspricht 80% der Patienten, die mit einer Second Line Immuntherapie, Immunchemotherapie oder Chemotherapie behandelt wurden. Bis auf die inhalative Immuntherapie, welche drei Patienten (8% der Fälle) im Rahmen der Second Line Therapie erhielten, verteilen sich die verbleibenden fünf Patienten (13% der Fälle) auf die fünf Therapieregime IFN-Mono, VBL/Tamoxifen, Gemcitabine, Tumorstoffe und IFN/Roaccutan, wie in der obenstehenden Tabelle dargestellt.

6.1 Objektive Remission nach Second Line Therapie

Von den 39 Patienten, die eine Second Line Therapie erhielten, zeigte nur ein Patient (3% der Fälle) eine objektive Remission. Hierbei handelte es sich um eine partielle Remission nach IFN/IL-2 Kombinationstherapie.

6.2 Minor Response nach Second Line Therapie

Bei 12 Patienten (31% der Fälle) die mit einer Second Line Therapie behandelt wurden, konnte eine Minor Response (Stable Disease oder Mixed Response) beobachtet werden.

Fünf Patienten (13% der Fälle) zeigten eine stabile Erkrankung nach Second Line Therapie. Je zwei Patienten mit stabiler Erkrankung erhielten die Kombinationstherapie IFN/IL-2 oder die Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU. Ein Patient mit Stable Disease erhielt eine IFN-Monotherapie.

Bei sieben Patienten (18% der Fälle) konnte eine Mixed Response nach Sekundärtherapie beobachtet werden. Drei der sieben Patienten mit Mixed Response erhielten die Kombinationstherapie IFN/VBL als Second Line Therapie.

Zwei Patienten erhielten Dexniguldipine/VBL. Je ein Patient mit Mixed Response erhielt die Kombination IFN/IL-2 oder die Kombination IFN/IL-2/5-FU.

In Tabelle 40 sind die Minor Responses mit den dazugehörigen Therapien in der Übersicht dargestellt.

Tabelle 40: Minor Responses (Stable Disease und Mixed Response) nach Second Line Immuntherapie:

Therapie	Minor Response	Stable Disease	Mixed Response
	n (%)	n (%)	n (%)
IFN/VBL	3 (37,5)	0	3 (37,5)
IFN/IL-2	3 (33)	2 (22)	1 (11)
IFN/IL-2/5-FU	3 (37,5)	2 (25)	1 (12,5)
Dexni/VBL	2 (33)	0	2 (33)
IFN Monotherapie	1 (100)	1 (100)	0
Patienten gesamt	12 (31)	5 (13)	7 (18)

Mit je drei Patienten mit einer Minor Response nach Sekundärtherapie zeigten die Kombinationen IFN/VBL, IFN/IL-2/5-FU und IFN/IL-2 ein gleiches Ergebnis bei nahezu gleich großen Patientenzahlen (IFN/VBL und IFN/IL-2/5-FU je acht Patienten, IFN/IL-2 neun Patienten).

6.3 Gesamtansprechen nach Second Line Therapie

Insgesamt konnte bei 13 Patienten (34% der Fälle) ein Ansprechen nach Second Line Therapie beobachtet werden. Bei einem Patienten (3% der Fälle) konnte eine objektive Remission beobachtet werden und bei 12 Patienten (31% der Fälle) eine Minor Response. Zehn der 13 Patienten mit einem Ansprechen nach Sekundärtherapie erhielten eine der drei Kombinationstherapien IFN/VBL (drei Patienten), IFN/IL-2/5-FU (drei Patienten) oder IFN/IL-2 (vier Patienten).

In der nachfolgenden Tabelle 41 sind die Objektive Remission, die Minor Response und das Gesamtansprechen mit den zugehörigen Patientenzahlen und den Prozentzahlen nochmals dargestellt.

Tabelle 41: Ansprechraten für die Objektive Remission, die Minor Response und das Gesamtansprechen nach Sekundärtherapie:

Ansprechen	Patienten n =	Patienten %
Objektive Remission	1	3
Minor Responses	12	31
Gesamt	13	33,

Zum Vergleich mit den Ergebnissen nach First Line Therapie sind die Zahlen der Primärtherapie in der untenstehenden Tabelle 35 (aus 4.2.4) nochmals aufgeführt.

Tabelle 35 (aus 4.2.4): Ansprechraten für die Objektive Remission, die Minor Response und das Gesamtansprechen nach Primärtherapie:

Ansprechen	Patienten n =	Patienten %
Objektive Remission	13	18
Minor Responses	32	44,5
Gesamt	45	62,5

Objektive Remission (3% versus 18%), Minor Response (31% versus 44,5%) und Gesamtansprechen (34% versus 62,5%) sind nach Second Line Therapie deutlich niedriger als nach Primärtherapie.

7. Diskussion der Ergebnisse

Die Verwendung von Zytokinen in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat zu objektiven Tumorremissionen und dadurch zu einer effektiveren Palliation geführt, wie in einer Vielzahl von Studien bereits gezeigt wurde. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität einer multimodalen Therapiestrategie an den in der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern von 1989 bis 1998 behandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zu überprüfen.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines nicht selektionierten und nicht randomisierten Patientengutes mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Besondere Beachtung galt hierbei den vier Therapieregimen mit den größten Fallzahlen. Von den 85 im Rahmen der Primärtherapie behandelten Patienten erhielten 72 Patienten (85% der Fälle) eine dieser vier Therapien. Es handelte sich bei den vier Therapieschemata um die Zytokinkombination IFN/IL-2 mit 27 Patienten (32% der Fälle), um die Therapie IFN/IL-2/-5-FU mit 19 Patienten (22% der Fälle), um die Therapie IFN/VBL mit 18 Patienten (21% der Fälle) und um die Kombinationstherapie Dexniguldipine/VBL mit acht Patienten (9% der Fälle). Von den 39 Patienten, die nach Second Line Therapie untersucht und ausgewertet wurden, erhielten 31 Patienten (79% der Fälle) eine der vier oben aufgeführten Therapien.

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte bei insgesamt 15 Patienten (18% der Fälle) nach Primärtherapie ein objektives Ansprechen beobachtet werden, wobei bei vier Patienten (5% der Fälle) eine komplette Remission und bei weiteren 11 Patienten (13% der Fälle) eine partielle Remission vorlag.

Die höchste Rate an objektiven Remissionen zeigten die Patienten, welche mit der Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU behandelt wurden. Bei sechs der 19 Patienten konnte hier eine objektive Remission beobachtet werden. Dies entspricht 32% der mit dieser Therapie behandelten Patienten. Zwei der 19 Patienten (11% der Fälle) zeigten eine komplette und vier Patienten (21% der

Fälle) eine partielle Remission. Diese Zahlen entsprechen in etwa den Studienergebnissen, wie sie in der Tabelle 46 dargestellt sind, wenn auch aufgrund des unterschiedlichen Patientenprofils (T-Stadien; Lokalisation der Metastasen, Zahl der Metastasenlokalisationen) und den individuellen Unterschieden von Therapieansprechen und Prognose des einzelnen Patienten, der direkte Vergleich klinischer Studien stark eingeschränkt bleibt.

Für die Therapiekombination IFN/IL-2, die insgesamt 27 der 85 Patienten im Rahmen der Primärtherapie erhielten, zeigte sich eine objektive Remissionsrate von 15% (4 Patienten). Bei einem Patienten (4% der Fälle) konnte eine komplette Remission und bei drei Patienten (11% der Fälle) eine partielle Remission beobachtet werden. Auch in der vorliegenden Literatur konnten für die Kombinationstherapie IFN/IL-2 keine objektiven Ansprechraten erzielt werden, wie für die Chemo-Immuntherapie mit IFN/IL-2/5-FU (siehe Tabellen 43 und 46).

In der vorliegenden Studie ist die im Vergleich zur Kombinationstherapie IFN/IL-2/5-FU vergleichsweise niedrige objektive Remissionsrate durch das Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren (höchster Anteil an T3b-T4 Tumoren, höchster Anteil an Lymphknotenmetastasen, höchster Anteil an Patienten mit Multi-Organmetastasen) erklärbar. Entsprechend liegen die Remissionsraten auch im Literaturvergleich (siehe Tabelle 43) unter den meisten Angaben.

Für die 18 Patienten mit der Immunchemotherapie IFN/VBL ergab sich eine objektive Remissionsrate von 11% (2 Patienten), wobei bei je einem Patienten (je 5,5% der Fälle) eine komplette und eine partielle Remission beobachtet wurde.

Entsprechend der Literatur (siehe Tabelle 44) schneidet diese Therapiekombination bezüglich der Ansprechraten schwächer ab, als die Therapieregime IFN/IL-2 und IFN/IL-2/5-FU. Vergleicht man die unterschiedlichen im Rahmen der Studie untersuchten Prognoseparameter für diese Behandlungsgruppe, so liegt hier keine negative Selektion vor (siehe Kapitel 4.1.2).

Die acht Patienten, die im Rahmen einer Phase II Studie mit dem Multi Drug Resistance Modifier Dexniguldipine in Kombination mit VBL behandelt wurden, zeigten objektive Remissionen in 12,5% der Fälle (ein Patient). Hierbei handelte es sich um eine partielle Remission. Daten aus der Literatur liegen nur aus der

Studie von Herman mit 29 Patienten vor (siehe Tabelle 45). Hier konnte bei vier Patienten (14% der Fälle) eine partielle Remission beobachtet werden. Die internationale Phase II Studie, die die hier untersuchten Patienten einschloss, wurde aufgrund geringer Remissionsraten abgebrochen.

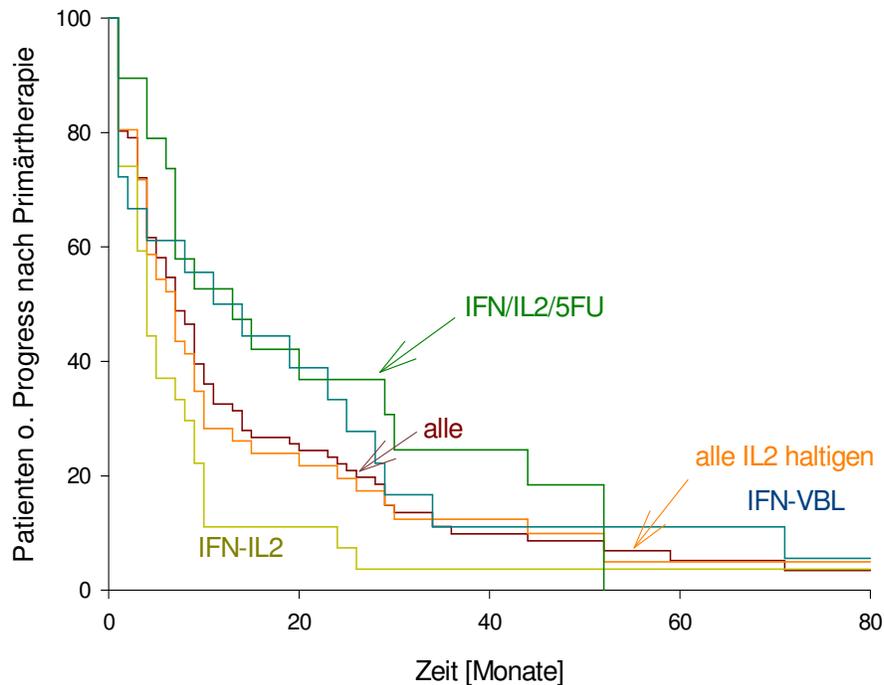
Die Ergebnisse für die objektiven Remissionen, der in der vorliegenden Studie untersuchten Therapien, entsprechen den Zahlen des historischen Kollektivs, wobei auch hier die Chemoimmuntherapie mit IFN/IL-2/5-FU die höchste Effektivität der untersuchten Therapien zeigt. Die vergleichsweise geringere Effektivität der Zytokintherapie IFN/IL-2 und der Zytokinchemotherapie IFN/VBL spiegelte sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wieder.

Betrachtet man das progressionsfreie Intervall (Time To Progression) nach Primärtherapie, so konnte ein deutlicher Vorteil der Chemoimmuntherapien IFN/IL-2/5-FU und IFN/VBL mit einer mittleren Zeit zum Progress von 19,4 Monaten und 21,1 Monaten im Vergleich zur Zytokinmonotherapie IFN/IL-2 mit 8,9 Monaten gezeigt werden. Auffällig ist das bessere Abschneiden der Kombination IFN/VBL im Vergleich zur IFN/IL-2 Therapie. Trotz der niedrigeren objektiven Remissionsraten schneidet die Zytokinchemotherapie IFN/VBL hier signifikant besser ab als die Zytokinkombination IFN/IL-2.

Im Log Rank Test der Kaplan Meier Analyse wurde die Kombination IFN/IL-2 signifikant schlechter ($p = 0,012$) als die anderen Therapien getestet.

In der nachfolgenden Abbildung aus 4.1.1 wird dieses Ergebnis am Kurvenverlauf verdeutlicht.

Abbildung 1 (aus 4.1.1): Zeit bis zum Progress nach Beginn der Primärtherapie für die First Line Behandlungsgruppen:



Die Untersuchungen zum Risikoprofil der Patienten in den einzelnen Therapiearmen konnten das signifikant schlechtere Abschneiden der Therapiekombination IFN/IL-2 erklären.

Dies war mit 41% der höhere Anteil an T3b-T4 Tumoren unter den mit IFN/IL-2 behandelten Patienten im Vergleich zu 31% der mit IFN/IL-2/5-FU behandelten Patienten.

Der höhere Anteil an Lymphknotenmetastasen unter den mit IFN/IL-2 behandelten Patienten (63% der Fälle), im Vergleich zu 26% der mit IFN/IL-2/5-FU und 38% der mit IFN/VBL therapierten Patienten, ein bekannt ungünstiger prognostischer Faktor für den Verlauf des metastasierten Nierenzellkarzinoms und den Erfolg einer Immuntherapie, sind hier als weiterer Grund für das schlechte Ergebnis der Therapie IFN/IL-2 anzusehen.

Vor allem aber der hohe Anteil an Patienten mit Fernmetastasen in mehreren Organen unter den Patienten, die mit der Zytokintherapie IFN/IL-2 behandelt wurden (55% der Fälle), im Vergleich zu 22% der Patienten mit der Therapie IFN/VBL und 42% der Fälle, der mit IFN/IL-2/5-FU therapierten Patienten, kann das signifikant schlechtere Abschneiden der Zytokintherapie IFN/IL-2 bei den Untersuchungen zur Time to Progression nach Primärtherapie erklären.

Der Erfolg einer Immuntherapie ist von bestimmten Prognoseparametern abhängig (49, 50, 51). Anhand der Prognoseparameter kann ein patientenspezifisches Risikoprofil bestimmt werden und damit im klinischen Alltag die Entscheidungsfindung für oder wider eine Therapie oder eines bestimmten Therapieregimes (weniger oder mehr belastend) erleichtert werden. Lopez Hänninen et al. haben anhand einiger unabhängiger Prognosefaktoren einen Risikoscore aufgestellt und konnten die Abhängigkeit des Therapieerfolges von diesen Risikoscores nachweisen (50).

Das wichtigste Kriterium des Erfolges einer Therapie ist das Überleben. Es wurden in der vorliegenden Studie Untersuchungen zum Überleben für die einzelnen Therapien durchgeführt. Zusätzlich wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen einer Therapie und der Überlebenszeit besteht.

Die Untersuchungen zur Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Erfolg des Ansprechens zeigte für die objektiven Remissionen ein signifikant besseres Ergebnis als für die Minor Responses. Für die objektive Remission ergab sich ein mittleres Überleben von 26,1 Monaten (Spanne von min 2 Monaten bis max. 105 Monaten). Das mittlere Überleben für die 32 Patienten mit einer Minor Response betrug 10,6 Monate (Spanne von min. 1 Monat bis max. 52 Monate).

Es zeigte sich ein signifikant längeres Überleben für Patienten mit objektiven Remissionen im Vergleich zum Überleben nach Minor Responses. Dies entspricht den Literaturangaben (50, 54, 55, 56).

Im nicht parametrischen Whitney Mann Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,025$) hinsichtlich des Überlebens nach einer objektiven Remission im Vergleich zum Überleben nach einer Minor Response.

Dieses Ergebnis zeigt die enge Assoziation des Ansprechens mit dem Überleben und verdeutlicht den Stellenwert der objektiven Remission als Erfolgskriterium einer Immuntherapie.

Das mittlere Überleben des Nierenzellkarzinoms mit Fernmetastasen wird je nach Autor mit 6-12 Monaten angegeben (7, 57). Für die Patienten der vorliegenden Studie mit einem medianen Überleben von 26,1 Monaten nach objektiver Remission ergibt sich damit ein deutlicher Überlebensvorteil im Vergleich zum historischen unbehandelten Kollektiv.

Ein Überlebensvorteil für Patienten nach IFN-, beziehungsweise IL-haltigen Therapieregimen, wurde von Lissoni et al., Atzpodien et al. und Lopez Hänninen et al. beschrieben (50, 56, 58).

In der vorliegenden Studie fanden sich folgende Ergebnisse zum Überleben der Patienten für die angewandten Immuntherapien oder Immunchemotherapien:

Tabelle 42: Überlebenszeiten nach Primärtherapie:

Therapie	Patientenzahl n =	Mittel	Min-Max
IFN/VBL	18	26,4	3-107
IFN/IL-2/5-FU	19	22,6	1-52
IFN/IL-2	27	15,1	1-83
Dexni/VBL	8	17,5	1-42
Alle IL-2-haltigen	46	18,17	1-83
Alle	85	19,4	1-107

Von den untersuchten Therapien hatte die Kombinationstherapie IFN/VBL mit 26,4 Monaten (Spanne 3-107 Monate) die längste mittlere Überlebenszeit. Dieses gute Ergebnis ist bedingt durch drei Patienten (17% der Fälle) aus dieser Behandlungsgruppe die 60 bis 107 Monate überlebten. Die Zahlen der Literatur für dieses Behandlungsregime liegen deutlich unter denen der vorliegenden

Studie. In einer Arbeit von Pyrhönen et al. aus dem Jahre 1999 (59) lag die mittlere Überlebenszeit für 79 Patienten, die mit der Kombination IFN/VBL behandelt wurden, bei 16,9 Monaten. Die gleichen Ergebnisse mit 16 Monaten mittlerem Überleben zeigten sich in der Arbeit von Kriegmair et al. an 41 Patienten aus dem Jahre 1995 (60). Neben einer möglichen Verschiebung des Mittelwertes durch die drei Patienten mit einem Überleben von 60-107 Monaten sind die guten Zahlen zum Überleben dieser Therapiegruppe bedingt durch ein günstiges Risikoprofil der Patienten mit einem vergleichsweise kleinen Anteil an Patienten mit Multiorganmetastasen (22% der Fälle) und dem niedrigen Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen (38%). Beide gelten als ungünstige prognostische Marker des Nierenzellkarzinoms.

Für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten zeigt sich mit 26,4 Monaten mittlerem Überleben nach IFN/VBL Therapie ein klarer Vorteil, im Vergleich zum mittleren Überleben, wie es für das unbehandelte Nierenzellkarzinom mit Fernmetastasen in der Literatur angegeben wird (6-12 Monate). Auch der Vergleich der Ergebnisse dieser Chemoimmuntherapie mit den Zahlen aus der Literatur, zeigt für das hier untersuchte Patientengut bessere Zahlen zum mittleren Überleben als die Vergleichskollektive.

Mit 22,6 Monaten (Spanne 1-52 Monate) zeigte die Dreierkombination IFN/IL-2/5-FU nach IFN/VBL das längste mittlere Überleben. Die Tumorcharakteristik der Patienten aus dieser Behandlungsgruppe war bis auf einen höheren Anteil an T3b-T4 Tumoren unter den mit IFN/VBL behandelten Patienten (31% T3b-T4 Tumoren in der Gruppe IFN/IL-2/5-FU versus 39% T3b-T4 Tumoren in der Gruppe IFN/VBL) nahezu identisch.

Es fanden sich aber bei 6 der 19 Patienten (31,5% der Fälle) die mit IFN/IL-2/5-FU behandelt wurden Knochenmetastasen im Vergleich zu nur einem Patienten aus der IFN/VBL Gruppe. Auch zeigte sich in 42% der Fälle (8 Patienten) eine Metastasierung in mehr als einem Organ. Unter den Patienten die mit IFN/VBL behandelt wurden, lag bei nur 22% (vier Patienten) eine Metastasierung in mehr als einem Organ vor.

Trotz eines ungünstigeren Risikoprofils der mit IFN/IL-2/5-FU therapierten Patienten, konnte dieses Therapieregime annähernd die gleichen Ergebnisse für

das mediane Überleben nach Therapie erreichen, wie die Kombinationstherapie IFN/VBL. Bei zwei Patienten die mit IFN/IL-2/5-FU behandelt wurden (10,5% der Fälle) konnte ein Überleben von 40 bis 52 Monaten beobachtet werden. Die Zahl der objektiven Remissionen war mit 31,5% (sechs Patienten) die höchste aller untersuchten Therapieregime.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse zum medianen Überleben nach einer Immunchemotherapie mit IFN/IL-2/5-FU.

In der Arbeit von Lopez Hänninen et al. wurde ein medianes Überleben >32 Monate für 62 Patienten mit einem ähnlichen Risikoprofil nachgewiesen (50). Hofmockel et al. konnten bei 34 Patienten ein medianes Überleben von 12,6 Monaten bei allerdings nur 24 Monaten Beobachtungszeitraum nachweisen (61). Verglichen mit den Zahlen zum medianen Überleben von nicht behandelten Patienten konnten die Ergebnisse zum mittleren Überleben nach IFN/IL-2/5-FU Therapie der vorliegenden Studie einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit dieser Chemoimmuntherapie behandelt wurden, demonstrieren.

Mit einer mittleren Überlebenszeit von 17,5 Monaten zeigte die Kombinationstherapie Dexniguldipine/VBL ein deutlich kürzeres medianes Überleben als die Therapieregime IFN/VBL und IFN/IL-2/5-FU.

Ein sicherer Überlebensvorteil lässt sich für die Patienten, die im Rahmen einer Phase II Studie mit dieser Therapie behandelt wurden, nicht nachweisen.

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse wurde diese Studie auch vorzeitig abgebrochen.

Für die Zytokinkombination IFN/IL-2 fand sich ein medianes Überleben von 15,1 Monaten (Spanne 1-83 Monate).

Verglichen mit den Zahlen für die Therapien IFN/VBL und IFN/IL-2/5-FU mit 26,4 und 22,6 Monaten mittlerem Überleben, liegt für diese Zytokinkombination ein deutlich schlechteres Ergebnis vor.

Aber auch die Zahlen der Literatur zeigen für die Therapiekombination IFN/IL-2 nicht die Ergebnisse zum medianen Überleben, wie sie z.B. mit der Chemoimmunkombination IFN/IL-2/5-FU erreicht werden konnten.

Lümmen et al. konnten bei 30 behandelten Patienten ein medianes Überleben von 13 Monaten nachweisen (62). Bei Hänninen et al. waren es 15 Monate bei 44

untersuchten Patienten (50). Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse entsprechen unter der Einschränkung der Vergleichbarkeit klinischer Studien aber den Ergebnissen, wie sie auch in der Literatur gefunden werden.

Aufgrund der besseren Ergebnisse wird heute den Chemoimmuntherapien in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms weitgehend der Vorzug gegeben.

Im Gesamtkollektiv konnte ein medianes Überleben von 19,4 Monaten (Spanne 1-107 Monate) nachgewiesen werden.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie, wie auch die Literaturangaben zeigen, dass für behandelte Patienten ein möglicher Überlebensvorteil im Vergleich zum nicht behandelten historischen Kollektiv besteht.

Die hier gewonnenen Ergebnisse belegen ebenso, wie die Daten aus der Literatur, dass Chemoimmuntherapien in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms als einzige Therapieoption objektive Remissionen erzielen können. Die Kombination IFN/IL-2/5-FU hat sich aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse und mangels suffizienter therapeutischer Alternativen inzwischen als de facto „Standardtherapie“ beim metastasierten Nierenzellkarzinom etabliert.

Die Ergebnisse der Second Line Immuntherapie der 39 Patienten müssen als insgesamt enttäuschend angesehen werden. Bei nur einem Patienten (3% der Fälle) konnte eine objektive Remission beobachtet werden. Hierbei handelte es sich um eine partielle Remission nach IFN/IL-2 Therapie. Das Überleben nach Sekundärtherapie betrug in diesem Falle sechs Monate.

Eine Minor Response (Stable Disease oder Mixed Response) konnte bei 12 Patienten nach Sekundärtherapie beobachtet werden.

Je drei der Patienten mit einer Minor Response erhielten die Therapie IFN/VBL, IFN/IL-2/5-FU oder die Therapiekombination IFN/IL-2. Zwei Patienten wurden mit Dexniguldipine/VBL behandelt. Ein Patient mit einer Minor Response erhielt eine Zytokin Monotherapie mit IFN.

Hier lagen die Überlebenszeiten nach Therapie nur zwischen einem und fünf Monaten.

Ein Überlebensvorteil für Patienten nach Second Line Therapie konnte weder für den Patienten mit der objektiven Remission, noch für die 12 Patienten mit einer Minor Response beobachtet werden.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse zur Effektivität einer Immuntherapie konnten für die Chemoimmunkombinationen IFN/IL-2/5-FU und IFN/VBL einen deutlichen Überlebensvorteil der damit behandelten Patienten demonstrieren. Das sehr gute Abschneiden der Therapiekombination IFN/VBL in den Untersuchungen zum Überleben ist zum einen durch ein günstiges Risikoprofil der hier untersuchten Patienten bedingt. Eine mögliche Mittelwertverschiebung, bedingt durch drei Patienten dieser Therapiegruppe die 60-107 Monate überlebt haben, kann für das gute Ergebnis mitverantwortlich sein.

Die Ergebnisse für die IFN/IL-2/5-FU Therapie entsprechen in etwa den Zahlen der Vergleichsliteratur. Das signifikant schlechtere Abschneiden der Zytokinkombination IFN/IL-2 hat seinen Grund sicher auch im ungünstigen Patientenprofil, entspricht aber den Zahlen der Vergleichsliteratur.

Die Ergebnisse bestätigen, wie die Ergebnisse aktueller Studien, den hervorragenden Stellenwert der Zytokinchemotherapie IFN/IL-2/5-FU in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

Es folgen Literaturübersichten zu den in der vorliegenden Studie untersuchten Therapieregimen.

7.1 Übersicht der Ergebnisse einiger Studien für Zytokintherapien, Chemoimmuntherapien und Chemotherapien aus der Literatur

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über einige in den letzten Jahren publizierte Studien und deren Ergebnisse. Um eine bessere Übersicht zu gewähren sind die einzelnen Therapieregime in separaten Tabellen dargestellt.

Tabelle 43: Literaturübersicht zur Therapie mit IFN/IL-2:

Autoren	Patientenzahl n =	CR n = (%)	PR n = (%)	OR n = (%)
Atzpodien (63)	152	9(6)	29(19)	38(25)
Hänninen (50)	79	6(7)	16(20)	22(27)
Facendola (64)	50	6(12)	3(6)	9(18)
Vogelzang (65)	42	1(2)	4(10)	4(12)
Bukowski (66)	36	3(8)	3(8)	6(16)
Atzpodien (67)	34	4(12)	6(17)	10(29)
Lümmen (62)	30	3(10)	4(13)	7(23)
Lissoni (68)	15	0(0)	4(27)	4(27)
Gesamt	438	32(7,3)	69(15,7)	100(23,1)

Tabelle 44: Literaturübersicht zur Therapie mit IFN/VBL:

Autoren	Patientenzahl	CR	PR	OR
	n =	n = (%)	n = (%)	n = (%)
Pyrhönen (59)	79	7(9)	6(7,6)	13(16,6)
Schornagel (69)	56	0(0)	9(16)	9(16)
Kriegmaier (60)	41	4(10)	5(12)	9(22)
Pectasidos (70)	31	4(13)	8(26)	12(39)
Otto (71)	24	1(4)	8(33)	9(37)
Bergerat (72)	20	0(0)	9(45)	9(45)
Fosså (73)	16	0(0)	5(31)	5(31)
Gesamt	267	16(6)	50(18,7)	54(20,2)

Für die Therapie Dexniguldipine/VBL konnten in der Literatur nur eine Studie zur Effektivität dieser Therapie und eine Phase I Studie zur Dosisfindung recherchiert werden.

Tabelle 45: Literaturübersicht zur Therapie mit Dexniguldipine/VBL:

Autoren	Patientenzahl	CR	PR	OR
	n =	n = (%)	n = (%)	n = (%)
Herrmann (47)	29	0(0)	4(14)	4(14)
Goedhals (74)	14	*	1	*
Nuessler (75)	26	entfällt	entfällt	entfällt

* In der Studie von Goedhals wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumoren untersucht, weshalb hier nur die eine partielle Remission des Patienten mit Nierenzellkarzinom aufgeführt ist.

Tabelle 46: Literaturübersicht zur Therapie mit IFN/IL-2/5-FU:

Autoren	Patientenzahl n = (%)	CR n = (%)	PR n = (%)	OR n = (%)
Kirchner (76)	246	26(11)	54(22)	70(33)
Atzpodien (56)	120	13(11)	34(28)	47(39)
Ravaud (77)	105	0(0)	2(1,8)	2(1,8)
Tourani (78)	62	1(1,7)	11(18)	12(19,7)
Ellerhorst (79)	55	4(7)	12(22)	16(29)
Joffe (80)	54	0(0)	9(17)	9(17)
Dutcher (81)	50	2(4)	6(12)	8(16)
Samland (55)	47	7(15)	2(4)	9(19)
Atzpodien (82)	41	7(17)	9(22)	16(39)
Hofmockel (61)	34	3(9)	10(29)	13(38)
Sella (83)	19	3(16)	6(32)	9(48)
Gesamt	833	66(7,9)	155(18,6)	211(25,3)

Zum direkten Vergleich sind nochmals die Ergebnisse der vorliegenden Studie für die komplette Remission und die partielle Remission der vier Therapien mit den größten Fallzahlen in der Tabelle 47 dargestellt

Tabelle 47: Ergebnisse für die objektive Remission, partielle- und komplette Remission mit den dazugehörigen Therapien

Therapie	Patientenzahl n =	CR (%)	PR (%)	OR (%)
IFN/IL-2/5-FU	19	2(10,5)	4(21)	6(31,5)
IFN/IL-2	27	1(3,7)	3(11)	4(14,7)
IFN/VBL	18	1(5,5)	1(5,5)	2(11)
Dexni/VBL	8	0(0)	1(12,5)	1(12,5)

8. Zusammenfassung

Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste maligne Krankheit der Niere. Nach herrschender Ansicht in der Literatur sind 3-4 % aller Karzinome, Nierenkarzinome. Die jährliche Inzidenz beträgt 4-10/100000 Einwohner. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Männer erkranken 1,5 mal so häufig wie Frauen (1, 2).

Herkömmliche onkologische Behandlungsmodalitäten wie Chemotherapie, Bestrahlung oder Hormontherapie beeinflussen den Verlauf fortgeschrittener Erkrankungen nicht.

Über die Anwendungen Interleukin-2-basierter immunmodulatorischer Therapieansätze wurde von Rosenberg erstmalig 1985 berichtet.

Sowohl verschiedene Applikationsformen, als auch Kombinationen von IL-2 mit anderen Zytokinen, wie z.B. Interferonen und antineoplastischen Substanzen, wie Vinblastin und 5-Flourouracil, wurden innerhalb der letzten Jahre entwickelt und fanden ihren Ausdruck in einer Vielzahl von klinischen Untersuchungen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die in der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern in den Jahren 1989-1997 angewandten multimodalen Therapiekonzepte auf ihre Effektivität zu prüfen.

Die gewonnen Ergebnisse zu den Ansprechraten und zum Überleben sind mit den Zahlen der Literatur vergleichbar. Aufgrund des unterschiedlichen Patientenprofils (T-Stadien; Lokalisation der Metastasen, Zahl der Metastasenlokalisationen) und den individuellen Unterschieden von Therapieansprechen und Prognose, bleibt der direkte Vergleich von Studienergebnissen aber stark eingeschränkt.

Für die Chemoimmuntherapien IFN/IL-2/5-FU und IFN/VBL konnte ein deutlicher Überlebensvorteil im Vergleich zum medianen Überleben des unbehandelten Nierenzellkarzinoms nachgewiesen werden.

Die Second Line Therapien zeigten sich als weitgehend erfolglos mit geringen Ansprechraten und kurzem Überleben.

Inwieweit durch weitere Entwicklungen der Immuntherapien Heilungen beim metastasierten Nierenzellkarzinom erreicht werden können, bleibt abzuwarten.

Neue Therapieansätze, wie die Gentherapie, scheinen vielsprechend und könnten im Verlauf des nächsten Jahrzehnts besondere Bedeutung erlangen.

9. Anhang

9.1 Literaturverzeichnis

- (1) Oberneder R, Hofstetter A: Operative und immunmodulatorische Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Remission 1-99*: 3-5, 1999
- (2) Fischer C G: Ätiologie, Pathogenese und Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Radiologe 39*: 343-349, 1999
- (3) Franklin J R, Figlin R, Beldegrun A: Renal Cell Carcinoma: Basic Biology And Clinical Behavior. *Semin Urol Oncol 14/4*: 208-215, 1996
- (4) Hartmann J T, Bokemeyer C: Chemotherapy For Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res 19*: 1541-1544, 1999
- (5) Schlichter A, Wunderlich H, Junker K, Kosmehl H, Schubert J: Grenzen der partiellen Nephrektomie beim Nierenzellkarzinom. *Urologe (A)*: 479-485, 1999
- (6) Bono A V, Lovisolo J A J: Renal Cell Carcinoma-Diagnosis And Treatment: State Of The Art. *Eur Urol 31(suppl 1)*: 47-55, 1997
- (7) Strohmaier W L: New Treatment Modalities-The Urologist's View. *Anticancer Res 19*: 1605-1610, 1999
- (8) Bichler K H, Wechsel H W. The Problematic Nature Of Metastasized Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res 19*: 1463-1466, 1999
- (9) Pittman K, Selby P: The Management Of Renal Cell Carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Haematol. 16*: 181-200, 1994

- (10) Störkel S: Epitheliale Tumoren der Niere. Pathologische Subtypisierung und zytogenetische Korrelation. *Urologe (A)* 38: 425-432, 1999
- (11) Urologie/ Hrsg. Richard Hautmann; Hartwig Huland.-2. vollst. Überarb. Aufl.- Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer 2000
- (12) Mulders P, Figlin R, de Kernion J B, Wiltrout R, Linehan M, Parkinson D, de Wolf W, Bellegrun A: Renal Cell Carcinoma: Recent Progress And Future Directions. *Cancer Res* 57: 5189-5195, Nov 15, 1997
- (13) Chow W H, Mc Laughlin J K, Mandel J S, Wachholder S, niwa S, Fraumeni F: Obesity And Risk Of Renal Cell Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5: 17-21, 1996
- (14) Kovacs G: Molekulare Genetik und Diagnose der Nierenzelltumoren. *Urologe (A)* 38: 433-441, 1999
- (15) Kovacs G: The Value Of Molecular Genetic Analysis In The Diagnosis And Prognosis Of Renal Cell Tumors. *World J Urol* 12: 64-68, 1994
- (16) Mirghomizadeh F, Kupka S, Blin N: Assessing Genetic Heterogeneity Of Renal Cell Tumors. *Anticancer Research* 19: 1467-1470, 1999
- (17) Siemer S, Pönicke C, Humke U, Ziegler M, Stöckle M: Prognostische Vorhersagekraft der TNM-Klassifikation : Retrospektiver Vergleich zwischen der 4. und 5. Auflage anhand von 1794 Nierenzellkarzinompatienten. *Aktuel Urol* 31: 308-310, 2000
- (18) Tsui K-H, Shvarts O, Smith R. B, Filgin R-A; De Kernion J B; Bellegrun A: Prognostik Indicators For Renal Cell Carcinoma: A Multivariate Analysis Of 643 Patients Using The Revised 1997 TNM Staging Criteria. *J Urol* 163: 1090-1095, 2000

- (19) Rini B I, Vogelzang N J: Prognostik Factors In Renal Carcinoma. *Semin Oncol*, Vol 27, No 2 (April): 213-220, 2000
- (20) Sevinc M, Kirkali Ziya, Yörükoglu K, Mungan U, Sade M: Prognostic Significance Of Microvascular Invasion In Localized Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 38: 728-733, 2000
- (21) Lang H, Lindner V, Saussine C, Havel D, Faure Francois, Jacqmin D: Microscopic Venous Invasion: A Prognostic Factor In Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 38: 600-605, 2000
- (22) Staehler D, Brkovic D: Die chirurgische Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Urologe (A)* 38: 452-459, 1999
- (23) Sulser T, Grimm K, Wachter G, Hauri D: Beeinflusst die Unterlassung der ipsilateralen Adrenalektomie die Radikalität bei der Tumornephrektomie In. Schnorr D Nierenzellkarzinom. Blackwell Wiss.-Verl. 93-98, 1998
- (24) Kardar A. H, Arafa M, Al Suhaibani H, Petterson A, Lindstedt E, Hanash K. A, Hussain S. Feasibility Of Adrenalectomy With Radical Nephrectomy. *Urol* 52 (1): 35-37, 1998
- (25) Fergany AMR F, Haez K. S, Novick A C: Long-Term Results Of Nephron Sparing Surgery For Localized Renal Cell Carcinoma: 10 Year Followup: *J Urol* 163: 442-445, 2000
- (26) Lee, C T, Katz J, Shi W, Thaler H T, Reuter V. E, Russo P: Surgical Management Of Renal Tumors 4 cm. Or Less In A Contemporary Cohort. *J Urol* 163: 730-736, 2000
- (27) Duque J. L. F, Loughlin K. R, O'Leary S. K, Richie J. P: Partial Nephrectomy: Alternative Treatment For Selected Patientes With Renal Cell Carcinoma. *Urol* 52 (4): 584-590, 1998

- (28) Ophoven van A, Senge T: Die Nierenteilresektion beim Nierenzellkarzinom: Prinzipien und Kontroversen. *Aktuel Urol* 31: 200-207, 2000
- (29) Humke U, Siemer, S, Lindenmeir T, Neisius D, Ziegler M: Survival, Blood Pressure, And Renal Function Following Nephron Sparing Surgery For Renal Cell Carcinoma: A Retrospective Long Term Study. *Aktuel Urol* 31 Supplement1: 4-7, 2000
- (30) Beldegrun A, Shvarts O, Figlin R A: Expanding The Indications For Surgery And Adjuvant Interleukin-2-Based Immunotherapy In Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Cancer J Sci Am* Vol 6, Suppl 1: 88-92, 2000
- (31) Langer W, Hofmockel G, Theiß M, Frohmüller H: Metastasenchirurgie beim Nierenzellkarzinom. *Urologe (A)* 36: 548-551, 1997
- (32) Kavolius J. P, Masrorakos D. P, Pavlovich C, Russo P, Brady M. S: Resection Of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 16, 6: 2261-2266, 1998
- (33) Naitoh J, Kaplan A, Dorey F, Figlin R, Beldegrun A: Metastatic Renal Cell Carcinoma With Concurrent Vena Caval Invasion: Long-Term Survival After Combination Therapy With Radical Nephrectomy, Vena Caval Thrombectomy And Postoperativ Immunotherapy. *J Urol* Vol 162: 46-50, 1999
- (34) Fallick M. L, Mc dermont D. F, La Rock D, Long J. P, Atkins M. B: Nephrectomy Before Interleukin-2 Therapy For Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* Vol 158: 1691-1695, 1997
- (35) Oberneder R, Kriegmair M, Klammert R, Oberbauer B, Hofstetter A: Klinischer Stand der adoptiv-zellulären Immuntherapie In: Muschter R Immuntherapie und High-Tech in der Urologie. Zuckschwerdt Verlag, München 10-14, 1994
- (36) Kortmann R D, Becker G, Claßen J, Bamberg M: Future Strategies In External Radiation Therapy of Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Research* 19: 1601-1604, 1999

- (37) Brinkmann O A, Bruns F, Prott F.-J, Hertle L: Possible Synergy Of Radiotherapy And Chemo-Immunotherapy In Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). *Anticancer Research* 19: 1583-1588, 1999

- (38) Bukowski R M: Natural History And Therapy Of Metastatic Renal Cell Carcinoma: The Role of Interleukin-2. *Cancer*, 80 / 7: 1198-1220, 1997

- (39) Ibelgaufth H, *Lexikon Zytokine / Horst Ibelgaufth*. München: Medikon, 1992

- (40) Vucky J, Motzer R T: Cytokine Therapy In Renal Cancer. *Urologic Oncology* 5: 249-257, 2000

- (41) Bukowski R M: Cytokine Therapy For Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Semin Urol Onc* 19 / 2: 148-154, 2001

- (42) Atzpodien J, Buer J, Janssen J, Oevermann K: Chemoimmuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. *Urologe (A)*: 474-478, 1999

- (43) Motzer R J, Russo P: Systemic Therapy For Renal Cell Carcinoma. *J Urol Vol.* 163: 408-417, 2000

- (44) Oberneder R, Kriegmair M, Staehler M, Hofstetter A: Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Urologe (A)*: 130-137, 1997

- (45) Huland E, Heinzer H, Mir T S, Huland H: Inhaled Interleukin-2 Therapy In Pulmonary Metastatic Renal Cell Carcinoma: Six Years Of Experience. *Cancer J Sci Am* 3 (suppl 1): 1-8, 1997

- (46) Heinzer H, Huland E, Aalamian M, Huland H: Behandlung des pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinoms mit inhalativem Interleukin-2. *Urologe (A)*: 466-473, 1999

- (47) Herrmann R, Manegold C, Kliner S, et al.: The MDR1 Modulator Dexniguldipine (DNIG) Has Antineoplastic Activity In Metastatic Renal Cell Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 13, 158: 1994

- (48) Papadopoulos I, Rudolph P, Weichert-Jacobsen K, Thiemann O, Papadopolou: Prognostik Indicators For Response To Therapy And Survival In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Interferon Alpha-2 Beta And Vinblastine. Urology 48: 373-378, 1996

- (49) Takashi M, Kawai T, Murase T, Wakai K, Ohno Y: Multivariate Evaluation of Prognostic Determinants for Renal Cell Carcinomas which Are Metastatic at Initial Diagnosis. International Urology and Nephrology 29: 291-300, 1997

- (50) Hänninen E. L, Kirchner H, Atzpodien J: Interleukin-2 Based Home Therapy Of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Risks And Benefits In 215 Consecutive Single Institution Patients. J Urol 155: 19-25, 1996

- (51) Fosså S. D, Kramar A, Droz J.-P: Prognostic Factors and Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Chemotherapy or Interferon- α . Eur J Cancer, Vol 30A 9: 1310-1314, 1994

- (52) Medeiros J. L, Gelb A. B, Weiss A. B: Renal Cell Carcinoma Prognostic Significance of Morphologic Parameters in 121 Cases. Cancer 61: 1639-1651, 1988

- (53) Elson Paul-J, Witte Robert S. and Donald L. Trump: Prognostic Factors for Survival in Patients with Recurrent or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer Res. 48: 7310-7313, 1988

- (54) Oberneder R, Kriegmair M, Hofstetter A: Zytokine in der Klinik beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Immuntherapie und High-Tech in der Urologie: Innovationen und Standortbestimmung / hrsg. Von R. Muschter..-München; Bern; Wien; New York: Zuckerschwerdt, 1994 (Klinische und experimentelle Urologie; 25)

- (55) Samland D, Steinbach F, Reiher F, Schmidt U, Gruss A, Allhoff E. P: Results of Immunotherapy with Interleukin-2, Interferon- α and 5-Fluorouracil in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 35: 204-209, 1999
- (56) Atzpodien J, Kirchner H, Poliwoda H: Interleukin-2-haltige ambulante Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Med. Klin.* 91 (Sondernr. 3): 38-43, 1991
- (57) De Forges A, Rey A, Klink M, Ghosn M, Kramar A, Droz J. P: Prognostic Factors of Adult Metastatic Renal Carcinoma: A Multivariate Analysis. *Sem Sur Oncol* 4: 149-154, 1988
- (58) P. Lissoni, S. Barni, A. Ardizzoia, S. Crispino, F. Paolorossi, M Andres, E. Scardino, G. Tancini: Prognostic Factors of the Clinical Response to Subcutaneous Immunotherapy with Interleukin-2 Alone in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncology* 51: 59-62, 1994
- (59) Pyrhönen s, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, Juusela H, Rintala E, Hietanen P, Kellokumpu-Lethinen P. L: Prospective Randomized Trial of interferon Alfa-2a Plus Vinblastine Versus Vinblastine Alone in Patientes With Advanced Renal Cell Cancer. *J Clin Oncol* 17 (9): 2859-2867, 1997
- (60) Kriegmair M, Oberneder R, Hofstetter A: Interferon Alfa And Vinblastine Versus Medroxyprogesteron Acetate In The Treatment Of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urol* 45: 758-762, 1995
- (61) Hofmockel G, Langer W, Theis M, Gruss A, Frohmüller H. G. F: Immunochemotherapy For Metastatic Renal Cell Carcinoma Using A Regimen Of Interleukin-2, Interferon- α And 5-Fluorouracil. *J Urol* 156: 18-21, 1996
- (62) Lümme G, Goepel M, Möllhof S, et al: Phase II Study Of Interferon- γ Versus Interleukin-2 Interferon- α 2b In Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 155: 455-458, 1996

- (63) Atzpodien J, Hänninen L, Kirchner H, Bodenstein H, Pfreundschuh M, Rebmann U, Metzner B, Illiger H. J, Jakse G, Niesel T et al: Multiinstitutional Home-Therapy Of Recombinant Human Interleukin 2 And Interferon-Alpha-2 In Patientes With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 13: 497-501, 1995
- (64) Facendola g, Locatelli m. C, Pizzocaro G, Piva L, et al: Subcutaneous Administration of Interleukin-2 And Interferon-Alpha-2b In Advanced Renal Cell Carcinoma: A Confirmatory Study. *Br J Cancer* 77: 1531-1535, 1995
- (65) Vogelzang N. J, Kipton a, Figlin R. A: Subcutaneous Interleukin-2 Plus Interferon Alpha-2° In metastatic Renal Cell Cancer: An Outpatient Multicenter Trial. *J Clin Oncol* 11: 1809-1816, 1993
- (66) Bukowski R. m, Olencki t, Peerboom T, Budd G, Elson P, Sandstom K, Tuason L, Rayaman P, Tubbs R, Mc Lain D, Klein E, Norick a, Finke J: Phase II Trial Of interleukin-2 And Interferon Alpha In Patients With Renal Cell Carcinoma: Clinical Results And Immunologic Correlations Of Response. *J Immunoth* 20: 310-311, 1997
- (67) Atzpodien J, Polliwoda H, Kirchner H: Alpha Interferon And Interleukin-2 In Renal Cell Carcinoma: Studies In Nonhospitalized Patients. *Sem Oncol* 18, Suppl 7: 108-112, 1991
- (68) Lissoni P, Barni S, Ardizzioia A, et al: A Randomized Study Of low Dose interleukin-2 plus interferon Alpha First Line therapy for Metastatic RCC. *Tumori* 79: 397-400, 1993
- (69) Schornagel J. H, Verweij J, Ten Bokkel H, et al: Phase II Study Of Recombinant Interferon-Alpha-2a With Vinblastine In Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 142: 253-258, 1989
- (70) Pectasidos D, Varthalitis J, Kostopoulou M, Mylonakis A, Triantaphyllis d, Papardopulou M, Kimitridis M, Athanassiou A: An Outpatient Phase 2 Study Of

- Subcutaneous Interleuin-2 And Interferon Alpha-2b In Combination With Intravenous Vinblastine In Metastatic Renal Cell Cancer. *Oncology* 55: 10-15, 1998
- (71) Otto U, Schneider A, Conrad S, et al: Treatment Of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results Of Two Clinical Phase II Studies With Alpha-2-Interferon Plus Vinblastine Or Gamma Interferon In 55 Patients. *J Urol* 137: 327a, 1987
- (72) Bergerat J. P, Herbrecht R, Defour P, Jacqmin D, Bollack C, Prevot G, De Gairs S, Juraschek F and Oberling F: Combination Of Recombinant Interferon-Alpha-2a And Vinblastine In Advanced Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 62: 2320-2324, 1988
- (73) Fosså S. D, De Gairs S. T, Further expirience With Recombinant Interferon-Alpha-2a With Vinblastine In Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Int J Cancer* 1, (Suppl): 36-40, 1987
- (74) Goedhals L, Bezwoda W. R, Abratt R. P, Rathgeb F, Goebel K. j, Wurst W: Bioavailability And Pharmacokinetic Charecteristics Of Dexniguldipine-HCL, A New Anticancer Drug. *Int J Ckin Pharmacol Ther* 33 (12): 664-669, 1995
- (75) Nuessler V, Scheulen M. E, Oberneder R, Kriegmair M, Goebel K. J, Rathgeb f, wurst W, Zech K, Willmanns W: Phase I And Pharmacocinetic Study Of The P-Glycoprotein Modulator Dexniguldipine-HCL. *Eur J Med Res* 2 (2): 55-61, 1997
- (76) Kirchner H, Buer J, Probst-Kepper M, et al: Risk And Long-Term Outcome In Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Receiving SC Interleukin-2, SC Interferon Alpha-2a, And IV 5-Fluorouracil. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 310a, 1998
- (77) Ravaud A, Audhuy B, Gomez F, Escudier B, Lesimple T, Chevreau C, Douillard J. Y, Caty A, GeoffroisL, Ferrero J. M, Linassier C, Drevon M, Negrier S: Subcutaneous Interleukin-2, Interferon Alpha-2a, And Continous Infusion Of Fluorouracil In Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicebnter Phase II Trial. *Groupe Français D`Immunotherapie. J Clin Oncol* 16: 2728-2732, 1998

- (78) Tourani J. H, Pfister C, Berdah J. F, Benhammouda A, Salze P, Monnier A, Paule B, Guillet P, Chretien Y, Brewer Y, Di Palma M, Untereiner M, Malaurie E, Zoulica T, Pavlowitch J. M, Hauteville D, Mejean A, Azagury M, Mayeur D, Lucas V, Krakowski I, Larregain-Fournier K, Abourachik H, Andrieu J. M, Chastang C. Outpatient Treatment With Subcutaneous Interleukin-2 And Inteferon-Alpha Administration In Combination With Fluorouracil In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results Of Sequential Nonrandomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 16: 2502-2513, 1997
- (79) Ellerhorst J. A, Sella A, Amaro r. J, et al: Phase II trial Of 5-Fluorouracil, Interferon- α And Continnous Infusion Interleukin-2 For Patients With Metstatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 80: 2128-2132, 1997
- (80) Joffe J. K, Banks R. E, Forbes M. A, Hallam S, Jenkins A, Patel P. M, Hall G. D, Velikova G, Adams J, Crossley A, Johnson P. W, Wicher J. T, Selby J: A Phase II Study Of Interferon- α , Interleukin-2 And 5-Fluorouracil In Advanced Renal Cell Carcinoma: Clinical Data And Laboratory Evidence Of protease Activation. *Br j Cancer* 77: 638-649, 1996
- (81) Dutcher J. P, Atkins M, Fisher R, Weiss G, Margolin K, Aronson F, Sosman J, Lotze M, Gordon M, Logan T, Mier J: Interleukin-2 Based Thereapy For Metastatic Renal Cell Cancer: The Cytokine Working Group Experience, 1989-1997. *Cancer J Sci Am* 3 (Suppl 1): 73-78, 1997
- (82) Atzpodien J, Kirchner H, Franzke A, Wandert T, Probst M, Buer J, Deusing S, Ganser A: Results Of a Randomized Clinical Trial Comparing SC Interleukin-2, SC Alpha-2 Interferon, And IV Bolus 5-Fluorouracil Against Oral Tamoxifen In Progressive Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients proceedings of ASCO 1164, 1997
- (83) Sella A, Zukiwaki A, Robinson E, et al: Interleukin-2 With Interferon- α And 5-Fluorouracil In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 237, 1994

9.2 Erhebungsbogen

Bogen 1

Pat. IDNR

Erhebungsbogen zum metastasierten Nierenzellkarzinom

Stammdaten	Datum der Erstuntersuchung	<input type="text"/>
Name <input type="text"/>	Vorname <input type="text"/>	
Geburtsdatum <input type="text"/>	Geschlecht	m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>

Primärtumor

Datum Diagnose Primärtumor Untersucher Lokalisation Primärtumor re li Operation ja nein Tumorephrektomie Heminephrektomie Embolisation Keilexcision

Tumorstadium

klinisch: T N M pathologisch: pT pN pM G Venenzapfen: nein ja renal subhepatisch infradiaphragmal supradiaphragmal Metastasen bei Tumorerstdiagnose ja nein Metastasenoperation ja nein Datum

Lokalisation

Allgemeinzustand nach ECOG (WHO) bei Metastasen Erstdiagnose

normale Aktivität, keine Symptome 0 Symptome aber keine oder geringe Einschränkung der Aktivität 1 kann für sich sorgen, kann aber normale Aktivitäten nicht mehr durchführen,
ist weniger als 50% im Bett 2 ist mehr als 50% im Bett, benötigt wesentliche Hilfe im täglichen Leben
und häufige medizinische Betreuung bzw. Therapie 3 100% bettlägrig, Hospitalisierung oder ständige pflegerische Betreuung erforderlich 4

Bogen 2

Metastasenbogen

Pat. IDNR

Blatt Nr.

Lokalisation der Metastasen

Untersuchungsdatum

		unifokal	Größe (cm ²)	multifokal	Zahl	Größe (cm ²)
Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Leber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Gehirn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mediastinum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Retroperitoneum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Schilddrüse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Knochen	<input type="checkbox"/>					
↓						
Schädel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
WS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Thorax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Becken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Röhrenknochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Andere

Bogen 3

Metastasenbogen

Pat. IDNR

Blatt

Progreß

Untersuchungsdatum

Zunahme der bereits bekannten Metastasen > 25%

ja nein Datum

Neue Metastasen

ja nein Datum

Lokalisation

Lunge	<input type="checkbox"/>	Knochen	<input type="checkbox"/>
Leber	<input type="checkbox"/>	↓	
Gehirn	<input type="checkbox"/>	Schädel	<input type="checkbox"/>
Mediastinum	<input type="checkbox"/>	WS	<input type="checkbox"/>
Retroperitoneum	<input type="checkbox"/>	Thorax	<input type="checkbox"/>
Schilddrüse	<input type="checkbox"/>	Becken	<input type="checkbox"/>
Haut	<input type="checkbox"/>	Röhrenknochen	<input type="checkbox"/>

Andere

.....
.....
.....

Bogen 4
Allgemeinzustandsbogen

Pat.IDNR

Blatt

Untersuchungsdatum

Allgemeinzustand nach ECOG (WHO) bei Erstuntersuchung
 bei Folgeuntersuchung

- normale Aktivität, keine Symptome 1
- Symptome aber keine oder geringe Einschränkung der Aktivität 2
- kann für sich sorgen, kann aber normale Aktivitäten nicht mehr durchführen, ist weniger als 50% im Bett 3
- ist mehr als 50% im Bett, benötigt wesentliche Hilfe im täglichen Leben und häufige medizinische Betreuung bzw. Therapie 4
- 100% bettlägrig, Hospitalisierung oder ständige pflegerische Betreuung erforderlich 5

Tumorbedingte Schmerzen: ja nein

Lokalisation:

- | | | |
|--|--|---------------------------------|
| Lunge <input type="checkbox"/> | Knochen <input type="checkbox"/> | |
| Leber <input type="checkbox"/> | ↓ | |
| Gehirn <input type="checkbox"/> | Schädel <input type="checkbox"/> | |
| Mediastinum <input type="checkbox"/> | WS <input type="checkbox"/> | Andere <input type="checkbox"/> |
| Retroperitoneum <input type="checkbox"/> | Thorax <input type="checkbox"/> | _____ |
| Lokalrezidiv <input type="checkbox"/> | Becken <input type="checkbox"/> | _____ |
| Haut <input type="checkbox"/> | Röhrenknochen <input type="checkbox"/> | _____ |

Analgetika ja nein

Präparatengruppe:

- Opiate Andere
- Steroide _____
- nicht stereoide Antiphlogistika _____

Bogen 5

Pat. IDNR Datum Blatt

Therapiebogen

Zytokin-Monotherapie	von-bis	Gesamtdosis (IE) im Therapiezeitr.	Therapieunterbrechung (Dauer)	Dosisreduktion (Dauer)	Therapieabbruch (Datum)
IFN- 2a					
1. Zyklus					
2. Zyklus					
3. Zyklus					
Erhaltungsth.					
IFN 2b					
1. Zyklus					
2. Zyklus					
3. Zyklus					
Erhaltungsth.					
IL - 2					
1. Zyklus					
2. Zyklus					
3. Zyklus					
Erhaltungsth.					
Kombinations- therapie					
IFN / VBL					
1. Zyklus					
2. Zyklus					
3. Zyklus					
Erhaltungsth.					
IFN- / IL- 2					
1. Zyklus					
2. Zyklus					
3. Zyklus					
Erhaltungsth.					

Bogen 6

Pat. IDNR

Datum

Blatt

Therapiebogen

IFN-α / IL-2 / 5-FU				
1. Zyklus				
2. Zyklus				
3. Zyklus				
Erhaltungsth.				
Dexni-/ VBL Phase I				
1. Zyklus				
2. Zyklus				
3. Zyklus				
Erhaltungsth.				
Dexni-/ VBL Phase II				
1. Zyklus				
2. Zyklus				
3. Zyklus				
Erhaltungsth.				
Vakzine				
Inhalation				
Adjuvante- Therapie				
Radiatio				
Hormontherapie				
mit				
Chemotherapie				
mit				

Bogen 7

Pat. IDNR



Datum



Blatt



Toxizitätsbogen

WHO- Klassifikation	0	I	II	III	IV
Fieber		< 39,4°C	>39,4°C < 24 h	>39,4°C >24 h	> 40,5° C
Schüttelfrost		< 30 min	<60 min	<180 min	> 180 min
Befinden		leichte Symptome	<50% bettlägerig	>50% bettlägerig	Hospitalisierung
Appetit /Gewichtsverlust		Anorexie	Gewichtsverlust < 5%	< 10 %	> 10 %
Übelkeit / Erbrechen		Übelkeit	Erbrechen < 5-mal/d	< 10-mal/d	unstillbar
Diarrhoe		< 4-mal/ d	< 7-mal/ d	>7-mal/ d	blutig
Haut		Erythem	Blasen, Desq. trocken	Ulcera, Desq. feucht	Nekrosen
Schleimhäute		Wundgefühl	Ulcera feste Nahrung	Ulcera flüss. Nahrung.	parent. Ernährung
Haarausfall		geringfügig	mäßig	komplette Alopezie	irreversible Alope
Lunge / Atmung		leichte Symptome	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Orthopnoe
Herz: EKG-Veränderung		nein	ja, bekannt	ja, neu aufgetreten	sympt. / th.-resist
Kreislauf: RR-Abfall		< 20 %	< 30 %	< 40 %	> 40 %
Allergie		Ödeme	Bronchospasmus	Bronchosp, parent Th	Anaphylaxie
Retention		periphere Ödeme	Ödem, Gew.-zunahme	Pleuraerguß, Aszites	therapieresistent
Neuro peripher		Parästhesien	mot/sens Ausfall leicht	mittel	schwer
Neuro zentral		Konzentr. Störg. leicht	schwer	desorientiert	komatös

Bogen 8

Ansprechbogen

Pat. IDNR

Datum

Blatt

	von - bis	Therapie
Komplette Remission		
Partielle Remission		
Stable Disease		
No Change		
Progression		
Mixed Response		

Lokalisation Response _____

Lokalisation Progress _____

Exitus Datum _____

Überlebenszeit ab Erstdiagnose (in Monaten) _____

9.3 Danksagungen

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. hc. mult.
A. Hofstetter für die Überlassung des Studienthemas aussprechen.

Herzlicher Dank sei an dieser Stelle Herrn Chefarzt Dr. med. R. Oberneder
ausgesprochen, für die kontinuierliche und konsequente Unterstützung bei
inhaltlichen und formalen Fragen.

Herrn Helmut Stepp, ohne dessen Unterstützung sich die Erhebung und
Auswertung der Daten wesentlich schwieriger gestaltet hätte.

Danken möchte ich ebenfalls Frau Simone Liedtke für die formale Korrekturlesung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Marc Schnitzler
Geburtsdatum/-ort	17.07.1966, Pfronten
Anschrift	Enzianweg 26 87439 Kempten
Familienstand	ledig

Schulbildung:

1973-1977	Grundschule Pfronten
1977-1988	Gymnasium Hohenschwangau Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

1988-1989	Ableistung des Wehrdienstes als Sanitätssoldat in der Allgäu Kaserne in Füssen
-----------	---

Hochschulbildung:

ab 1989	Studium der Medizin an der LMU München
1992	Ärztliche Vorprüfung
1993	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1995	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Okt. 95-Sept. 96	Praktisches Jahr: Klinikum Großhadern und Städtisches Krankenhaus München Schwabing
Dez. 96	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Weiterbildung:

- 01.01.1997-30.06.1998 Arzt im Praktikum in der urologischen Abteilung
des Klinikums Kempten unter
Dr. med. R. Mayer und Dr. med. R. Gumpinger
- 01.09.1998-31.08.1999 Chirurgisches Jahr am Klinikum Oberallgäu,
Krankenhaus Oberstdorf
- Seit 01.09.1999 Assistenzarzt in Weiterbildung in der urologischen
Abteilung des Klinikums Kempten

