

6 Diskussion

Methoden

In dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv analysiert, welches in der Urologischen Klinik des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus aufgrund eines metastasierten Nierenzellkarzinoms mit einer Immunochemotherapie behandelt wurde. Diese retrospektive Untersuchung des unselektionierten Patientengutes vergleicht die Therapiegruppen Interferon Alpha-2/ Vinblastin und Interferon Alpha-2/ Interleukin-2/ 5-Fluorouracil miteinander. Die im Zeitraum vom 01.02.1992 bis 30.11.2002 durchgeführten Immunochemotherapien wurden erfasst. Der Startpunkt der Datenerfassung zur Berechnung der Überlebensdaten war der Beginn der Immunochemotherapie. Als Endpunkt der Datenerfassung und der Nachsorgeuntersuchungen wurde der 31.09.2003 festgelegt. Das durchschnittliche Follow-up der Gesamtstudiengruppe betrug 22,1 (1 – 119) Monate. Bei allen Patienten konnten die Nachsorgedaten vollständig erhoben werden, kein Patient fiel als „lost-case“ aus der Beobachtung. Die Datenerfassung bezog sich auf die Krankenakten des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus, auf die erfassten Daten des Tumorzentrums Cottbus sowie auf die Dokumentationen der niedergelassenen Hausärzte und Urologen im Raum Südbrandenburg. Die Risikostratifizierung der Patienten für eine Immuntherapie erfolgte nach dem Lopez-Hänninen-Risiko-Score (LHRS). Die histopathologische Einteilung erfolgte gemäß der TNM- Klassifikation von 1997 (5. Auflage). Patienten, in deren Behandlung eine Immuntherapie vorausgegangen war, wurden von dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Die mathematisch- statistische Auswertung der einzelnen Beurteilungskriterien war sehr komplex. Die Anwendung der Kaplan- Meier- Methode lieferte bei der Ermittlung der Gesamtüberlebensraten jeweils Erwartungswerte für das entsprechende Patientengut. Unter Zuhilfenahme der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox wurde die prognostische Aussagekraft diverser Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens ermittelt. Unterschiede zwischen den Einzelgruppen stellte der log- rank- Test dar. Unterschiede der Patientenverteilung in den Therapiegruppen wurden anhand des Chi²-

oder ANOVA- Tests angegeben. Somit war die Möglichkeit gegeben, eine Vergleichsbeurteilung mit der internationalen Referenzliteratur durchführen zu können.

Vorbehandlung

Eine Heilung des Nierenzellkarzinoms (RCC) kann in der Regel nur durch chirurgische Verfahren erzielt werden. Durch die radikale Tumornephrektomie und in geeigneten Fällen auch durch die Anwendung organerhaltender Resektionen des Primärtumors wird bei ca. 60- 70% der Patienten eine definitive Heilung erreicht. Eine Voraussetzung hierfür ist, dass zum Zeitpunkt der Operation noch keine klinisch manifeste oder okkulte Metastasierung eingetreten ist. Die Prognose des metastasierten RCC ist infaust. 70- 80% der Patienten ohne Therapie versterben innerhalb eines Jahres. Der Metastasenresektion ist dann zu assentieren, wenn die Entfernung von allen metastatischen Läsionen erreichbar scheint. Die zu erwartenden 5- Jahres-Überlebensraten liegen jedoch, auch wenn eine komplette Resektion gelingt, unter 10% und sind abhängig von der Lokalisation, Zahl und Größe der Metastasen sowie vom Zeitabstand ihres Auftretens zur Tumornephrektomie. Bei kleinen singulären Lungenmetastasen und einem rezidivfreien Intervall oberhalb von 12 Monaten werden die besten Ergebnisse erzielt, bei ossären oder hepatischen Metastasen sind die Resultate der Metastasenchirurgie am schlechtesten. Ist eine komplette Resektion aller nachgewiesenen Metastasen nicht möglich, erscheint die operative Therapie nur unter zwingenden palliativen Gesichtspunkten (z.B. Myelokompression, Frakturgefahr, medikamentenrefraktäre Schmerzen usw.) sinnvoll [73,74]. Bei 32 Patienten unserer Gesamtgruppe erfolgte die chirurgische Entfernung von Metastasen in kurativer oder palliativer Indikation. Nahezu 30% der Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom weisen bereits bei der Tumordiagnose eine synchrone Metastasierung auf. In der Untersuchung wurde in der Gesamtgruppe eine synchrone Metastasierung bei 34 Patienten (32,38%) diagnostiziert. Bezogen auf die einzelnen Therapiegruppen findet sich in der Gruppe 1 bei 21 Patienten (30%) sowie in der Gruppe 2 bei 13 Patienten (37,14%) eine synchrone Metastasierung. Diese Patienten stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Zwei prospektive, randomisierte Studien wurden zum therapeutischen Vorgehen bei diesen Patienten

publiziert. Mickisch et al. berichteten über die Ergebnisse einer EORTC- Studie, die die Tumornephrektomie mit nachfolgender Interferon- α Monotherapie mit einer alleinigen Interferon- α Monotherapie prospektiv- randomisiert verglichen hat [34].

Es fand sich unter 85 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von operativer und medikamentöser Therapie (17 versus 7 Monate). Vom Studiendesign führte die South Western Oncology Group (SWOG) eine entsprechende Studie an 80 Kliniken unter Einschluss von 241 Patienten durch [35]. Auch diese Untersuchung ergab einen signifikanten Vorteil bezüglich des medianen Überlebens für die Patienten mit der Kombination von Tumornephrektomie und Interferon- α Monotherapie (11,1 Monate) im Vergleich mit der alleinigen Interferon- α Monotherapie (8,1 Monate). In beiden Studien hatten andere Faktoren wie Lokalisation und Ausmaß der Metastasierung oder der Allgemeinzustand keinen Einfluss auf das Überleben. Eine Studie, die in Form einer matched pair Analyse (zu den Daten der SWOG) den Stellenwert einer IL-2 basierten Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht hat, kommt zur gleichen Bewertung [36].

Aufgrund dieser beiden Publikationen sollte bei synchroner Metastasierung die Möglichkeit der Tumornephrektomie im Kontext zu einer geplanten Immuntherapie erwogen werden, wenn von der Operation keine Gefährdung für den Patienten ausgeht. Neben der Planung der Operation sollte präoperativ die Möglichkeit einer Immuntherapie geprüft und der Patient über die Ziele der mehrschrittigen Therapie aufgeklärt sein. Ist bei Patienten mit synchron metastasiertem Nierenzellkarzinom eine Immuntherapie nicht möglich oder lehnt der Patient die Therapie ab und der Primärtumor ist asymptomatisch, so ist der Stellenwert der Tumornephrektomie von untergeordneter Bedeutung.

In der eigenen Untersuchung erfolgte bei 69 Patienten (65,71%) die Tumornephrektomie in kurativer Intention und bei 32 Patienten (30,48%) unter palliativen Gesichtspunkten. Bei 4 Patienten (3,81%) erfolgte keine Tumornephrektomie.

Therapieansprechen und Remissionsdauer

In randomisierten Studien ist der Nutzen einer Behandlung mit IFN- α belegt. Unklar ist die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Phase-III-Studien mit IL-2/IFN- α -Kombinationen. Möglicherweise sind hierbei Unterschiede im Applikationsmodus oder im exakten Therapieplan sowie Kriterien der Patientenselektion entscheidend. Im Einzelfall muss die Wirksamkeit der Immuntherapien gegenüber der Einschränkung der Lebensqualität durch diese Behandlung abgewogen werden. Insgesamt sind die Ergebnisse der Immunochemotherapie mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsverfahren jedoch weiterhin unbefriedigend. Daher sollten diese Patienten vorwiegend in klinischen Studien behandelt werden. Außerhalb von klinischen Studien ist eine konsequente palliative Behandlung die wichtigste Maßnahme bei symptomatischen Patienten [49]. In zahlreichen klinischen Studien wurde in den letzten Jahren die Wirksamkeit verschiedener Immuntherapien untersucht, wobei ein großer Teil der Patienten im Rahmen von Phase-II-Protokollen behandelt wurde. Den Wert der Nephrektomie, und den Wert der IFN- α und der IL-2-Kombinationen in verschiedenen Dosierungsvarianten prüfte man jedoch in kontrollierten Studien. Dabei variierte die Häufigkeit der Remissionen erheblich und lag in größeren Studien zwischen 15 und 35% (Tabelle 11).

Behandlung	N	CR[%]	PR[%]	RR[%]	Autor
IFN- α	159	1	14	15	Minasian
RIL-2	1712	3,8	11,5	15,4	Bukowski
RIL-2+LAK	461	6,3	14,8	21	Bukowski
RIL-2+IFN- α	1411	4,4	16,2	20,6	Bukowski
RIL-2+IFN- α +5-FU	262	8	24	32	Bukowski

CR: Komplette Remission; PR: partielle Remission; RR: Remissionsrate
Tabelle 11 / Phase-II-Studien: Interleukin-2 und IFN- α [49]

In zahlreichen nachfolgenden Studien konnte für die Monotherapie von IFN- α bei einer engen Dosis-Wirkungs-Beziehung eine Ansprechrates um 16% dokumentiert werden [3]. Da die Verbindung von IFN- α (s.c.) und Vinblastin (i.v.) in diversen Phase-II-Protokollen noch höhere Remissionszahlen ergab (bis zu 43%; [77]), ist diese

Kombination seit 1997 in Deutschland für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem RCC zugelassen. Allerdings konnten in jüngeren Phase-II/III-Studien diese erfreulichen Ansprechraten keine Bestätigung finden (Motzer et al. mit 11% ORR [78]; Pyrhönen et al. mit 16,5% ORR [75]). Der therapeutische Synergismus dieser Substanzen verbunden mit einem prognostischen Benefit scheint jedoch gesichert. In einer prospektiv-randomisierten Multicenterstudie aus Finnland an 160 Patienten, vorgestellt im JCO von Pyrhönen et al. (1999), war IFN- α /Vinblastin der alleinigen Vinblastin-Gabe hinsichtlich der objektiven Ansprechrates (16,5 vs. 2,4%) und des medianen Gesamtüberlebens (67,6 vs. 37,8 Wochen) signifikant überlegen [75].

In der GRECY-Studie, einer weiteren bedeutsamen prospektiv-randomisierten Multicenterstudie, konnte der Vorteil der alleinigen Kombination der Zytokine eindrucksvoll belegt werden. Insgesamt 425 Patienten wurden zwischen März 1992 und Juli 1995 in die drei Therapiearme IFN- α (s.c.), IL-2 (i.v.) und IFN- α (s.c.) + IL-2 (i.v.) randomisiert. Die Kombinationstherapie zeigte im Vergleich mit den Monotherapien eine signifikant höhere Remissionsrate, was sich aber nur in einem signifikant besseren 1-Jahres-Überleben niederschlug [80].

Sieben Jahre zuvor (1992) wiesen bereits Fosså et al. signifikant bessere Remissionsraten der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen IFN- α -Gabe (24 vs. 11%) bei tendenziell besserem Gesamtüberleben (13,7 vs. 12 Monate) nach [79].

In Deutschland führten früh die Studien der Arbeitsgruppe um Atzpodien und Kirchner zur Etablierung einer subkutanen Kombinationstherapie von IFN α 2a und Interleukin-2, die bald darauf noch um die Gabe des milden Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil (5-FU) erweitert wurde (sogenanntes „Atzpodien-Schema“). Atzpodien et al. berichteten in diversen Phase-II-Studien von einer wesentlichen Erhöhung der Remissionsrate [81], in einer Phase-III-Studie (im Vergleich mit Tamoxifen) betrug die objektive Ansprechrates 39% (davon 17% CR) und die 3-Jahres-Überlebensrate 51% [52].

Kirchner et al. stellten auf dem ASCO 1998 ihre Ergebnisse dieser Dreifachkombination bei 246 konsekutiven Patienten vor. Hier wurde eine objektive Remissionsrate von 33% bei einem medianen Überleben von 21 Monaten angegeben [82]. In der 3-armigen prospektiv randomisierten Studie der DGCIN [83] betragen die objektiven Remissionsraten unter der Verwendung von IFN- α 2a plus Vinblastin, der Kombination

von IL-2/IFN- α 2a/5-FU allein und in Verbindung mit 13-cis Retinolsäure 20% bzw. 26% vs. 31%. Berücksichtigt man jedoch alle vorliegenden Studien dieser Triple-Therapie, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unklar, ob durch die Addition von 5-FU zu IFN- α /IL-2 das therapeutische Outcome der Patienten entscheidend verbessert werden kann. In der hier vorliegenden Auswertung beträgt die objektive Ansprechrate 24,8%. Innerhalb der einzelnen Therapiegruppen ergibt sich für die Gruppe 1 eine objektive Ansprechrate von 25,7% und für die Gruppe 2 eine objektive Ansprechrate von 22,9%. Die Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen waren bezüglich der objektiven Ansprechrate statistisch nicht signifikant ($p=0,680$). Bei Patienten mit kompletter Remission wurde eine mediane Remissionsdauer von 48 Wochen, für Patienten mit einer partiellen Remission eine mediane Remissionsdauer von 57 Wochen ermittelt. Gemäß der erreichten kompletten und partiellen Remission war für die Patienten der Gruppe 1 eine mediane Remissionsdauer von 46 Wochen und 54 Wochen zu ermitteln. Für die Patienten der Gruppe 2 wurde eine mediane Remissionsdauer von 56 Wochen und 66 Wochen ermittelt.

Gesamtüberleben

Derzeit mehren sich die Hinweise, dass die Gabe von Zytokinen die Überlebenszeit verlängert. Auf der Basis dieser Daten sind mehrere Übersichtsarbeiten erschienen, die die zytokinbasierte Immuntherapie als Therapie der Wahl für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ansehen. Für die zukünftige Weiterentwicklung dieser Behandlungsform wird die Prüfung der Kombination verschiedener Zytokine ausdrücklich empfohlen. Langzeitdaten bezüglich der Effizienz der systemischen Immuntherapie auf der Basis der Zytokine sind verglichen mit Daten zum Therapieansprechen verhältnismäßig selten. Früh führten in Deutschland die Impulse der Arbeitsgruppe um Atzpodien und Kirchner zur subkutanen Kombination von Interferon und Interleukin. Als weitere Modifikation wurde bald darauf diese Kombinationsbehandlung um das Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil (5-FU) erweitert. Der Vergleich mit anderen Daten dieser Kombination wird in noch größerem Umfang durch unterschiedliche Dosierungen, Dosismodifikationen oder Kriterien des

Therapieabbruchs kompliziert. Eine Zusammenfassung publizierter Therapieergebnisse gibt die Tabelle 12. Langzeitdaten zu den Kombinationstherapien existieren nur vereinzelt. Atzpodien et al. berichten über 78 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die 1993/94 im Rahmen einer randomisierten prospektiven Studie entweder mit der Kombination von Interleukin-2, Interferon- α und 5-Fluorouracil oder Tamoxifen behandelt wurden [52]. Dabei war das Gesamtüberleben der primär Immuntherapierten mit 24 Monaten statistisch signifikant länger als das in der Tamoxifengruppe mit 13 Monaten. Die Überlebensdaten der Tamoxifengruppe erscheinen auf den ersten Blick günstig, was durch die cross – over – Möglichkeit in die Immuntherapie für die primär progredienten Patienten (16/37) bedingt ist. Die Unschärfe der Überlebensdaten ist durch die Subgruppenanalyse der Tamoxifengruppe erkennbar. Patienten mit alleiniger Tamoxifentherapie (n=21) überlebten median 10 Monate und mit cross – over in die kombinierte Immuntherapie (n=16) median 19 Monate.

In vier kontrollierten Studien mit Vergleichsbehandlung wurde IFN- α mit unterschiedlichen Behandlungsformen verglichen, die kein IFN- α enthielten. Die Kombinationstherapie von IFN- α mit Vinblastin ergab eine verlängerte Überlebenszeit im Vergleich zu einer Monotherapie mit Vinblastin [75]. Die Studien zeigen, dass IFN- α eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit im Vergleich zu Vinblastin oder einer Hormontherapie bewirkt [76]. Weitere Phase-III-Studien untersuchten die Wirkung unterschiedlicher Zytokinkombinationstherapien. IL-2 und IFN- α sind vergleichbar wirksam. Die Kombination beider Substanzen führt zu einer Verbesserung der Remissionsrate, ohne das daraus ein signifikanter Überlebensvorteil resultiert. Verschiedene Gruppen berichteten hierbei über widersprüchliche Resultate. Während Atzpodien mit der Kombination IFN- α IL-2 und 5-FU einen deutlichen Überlebensvorteil bei den kombiniert behandelten Patienten beobachtete, konnten andere Autoren diese Ergebnisse nicht bestätigen (Tabelle 12) [49]. Fraglich erscheint die Hypothese, ob diese Differenz durch die Zugabe von 5-FU verursacht wurde. Der Vorteil eines Einschlusses von IL-2 in die Immunochemotherapie wurde auch von den aktuellen Ergebnissen einer 3-armigen prospektiv randomisierten Studie der Deutschen Urologisch-Internistischen Multicentergruppe zur Chemoimmuntherapie des

Behandlung	RR	OS	Autor
IFN- γ	4,4%	n.s.	McGleave
Placebo	6,6%		
IFN- α	21%	n.s.	Kriegmair
Medroxyprogesteronacetat	0		
IFN- α -Vinblastin	16%	15,8 Monate	Pyrhönen
Vinblastin	2,5%	8,8 Monate	
IFN- α -Vinblastin	24%	n.s.	Fossa
IFN- α	11%		
IFN- α -Vinblastin	n.s.	n.s.	Neidhart
IFN- α			
IFN- α	k.A.	8 Monate	Ritchie
Progestagen		6 Monate	
IFN- α -5-FU-IL-2	39%	42 Monate	Atzpodien
Tamoxifen	0	14 Monate	
IFN- α -IL-2	k.A.	n.s.	Henriksson
Tamoxifen			
Interleukin-2	6,5%	13 Monate	Negrier
IFN- α	7,5%	15 Monate	
IFN- α +IL-2	18,6%	18 Monate	
IFN- α	13%	n.s.	De Mulder
IFN- α +IFN- γ	4%		
Interleukin-2, IFN- α	8,2%	n.s.	Negrier
IL-2, IFN- α , 5-FU	1,4%		
IFN- α	6%	n.s.	Motzer
IFN- α +13cis-Retinoid	12%		
IL-2 HD i.v.	21%	n.s.	Rosenberg SA
IL-2 LD i.v.	11%		
IL-2 s.c.		PFS 8 Monate	Yang JC
Placebo	0	5%	
Bevacizumab 3 mg/kg	0	14%	
Bevacizumab 6 mg/kg	10%	30%	

RR: Remissionsrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 12 / Phase-II-Studien: Immunochemotherapie beim Nierenzellkarzinom [49]

Nierenzellkarzinoms (DGCIN) unterstrichen, in die 341 Patienten mit einem metastasierten RCC eingeschlossen wurden [83]. Im Vergleich mit IFN- α 2a plus Vinblastin (Arm C) waren sowohl die Kombination IL-2/IFN- α 2a/5-FU (Arm A) allein und auch in Verbindung mit 13-cis Retinolsäure (Arm B) signifikant effektiver bezüglich des Gesamtüberlebens (25 Monate bzw. 27 Monate vs. 16 Monate; $p=0,023$ bzw. $p=0,044$). Die Zugabe von 13-cis Retinolsäure erbrachte im Vergleich von Arm A und Arm B dieser Untersuchung keinen substantiellen Benefit. Die in dieser Studie aufgetretene, statistisch signifikant geringere Gesamtüberlebensrate der Gruppe IFN- α 2a/Vinblastin (Arm C) ist begründet in dem höheren Malignitätsgrad der Nierenzellkarzinome, in der niedrigeren Frequenz der Tumornephrektomien (78% vs. 94 bzw. 90%) sowie in dem vermehrten Vorhandensein von Knochenmetastasen (25% vs. 17 bzw. 18%). In der GRECY-Studie waren zwischen den Einzelsubstanzen hinsichtlich der Ansprechrate und der 1-Jahres-Überlebensrate keine signifikanten Unterschiede belegbar (medianes Überleben: für IFN- α 13 Monate, für IL-2 12 Monate und für IFN- α + IL-2 17 Monate; $p=0,55$) [80]. In der prospektiv randomisierten Multicenterstudie aus Finnland an 160 Patienten, vorgestellt im JCO von Pyrhönen et al. [75], war IFN- α /Vinblastin der alleinigen Vinblastin-Gabe hinsichtlich des Gesamtüberlebens (67,6 vs. 37,8 Wochen) signifikant überlegen.

In der hier vorgestellten Untersuchung betrug das mediane Gesamtüberleben aller Patienten 19 Monate. Die medianen Überlebenszeiten für die Therapiegruppe 1 von 20 Monaten und für die Therapiegruppe 2 von 17 Monaten waren statistisch nicht signifikant ($p=0,850$). Weiterhin lässt sich eindeutig schlussfolgern, dass Patienten die eine Remission unter dargestellter Immunochemotherapie erreichten, verglichen mit Patienten, die eine stabile oder progrediente Erkrankung unter Therapie aufwiesen, ein signifikant längeres Überleben hatten (mediane Überlebenszeit 36 vs. 10 Monate, $p<0,0001$). Zwischen den beiden Therapiegruppen (IFN- α 2a/VBL vs. IFN- α 2a/IL-2/5-FU) gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Remissionsraten und im Gesamtüberleben. Immerhin für 15% der Patienten konnte eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet werden.

Nebenwirkungen

In der Untersuchung von Atzpodien und Kirchner et al. [52] wurde die kombinierte Immunochemotherapie ambulant durchgeführt und gut toleriert. Die Nebenwirkungen waren meist auf den WHO-Grad I und II begrenzt (grippeähnliche Symptome Grad I/II 78%; Grad III 7%, Fieber Grad I/II 72%; Grad III 2%, Übelkeit und Erbrechen Grad I/II 77%, Durchfall Grad I/II 34%; Grad III 1%, Dyspnoe Grad I/II 26%; Grad III 1%, Hypotension Grad I/II 23%, Alopezie Grad I/II 14% und Parästhesien Grad I 9%). Mit Ausnahme von 3 Patienten konnte die Therapie ohne Modifikation von Dosis und Applikationsintervall beendet werden. Todesfälle, bedingt durch die Therapie, wurden nicht beobachtet. In der Tamoxifen-Gruppe wurden bei 17% der Patienten Übelkeit und Erbrechen (WHO-Grad I) sowie eine leichte Thrombopenie (WHO-Grad I) beobachtet, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Pyrhönen et al. [75] notierten bei Patienten, welche mit der Kombination IFN- α 2a/Vinblastin behandelt wurden, ähnliche unerwünschte Ereignisse, wie sie in vorausgegangenen Untersuchungen aufgetreten waren. Im Vordergrund standen Abgeschlagenheit, Fieber und grippeähnliche Symptome. Kein Patient verstarb an den Folgen der Immunochemotherapie. Grad IV-Toxizitäten traten in Form von Neutropenien bei 12 Patienten auf. Erhöhungen der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase wurden bei 2 Patienten dokumentiert. Jedoch waren alle erhöhten Laborparameter im Verlauf der Untersuchung reversibel. Ein Fall einer grand-mal Epilepsie wurde nicht in Zusammenhang mit der Immunochemotherapie gebracht. Fünf Patienten der Gruppe IFN- α 2a/Vinblastin wurden aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor Ablauf von 12 Monaten von der Untersuchung ausgeschlossen, in der Vinblastin-Gruppe wurde kein Patient ausgeschlossen. Als weitere wesentliche Therapienebenwirkungen wurden periphere Neuropathien, Schlaflosigkeit, Depressionen, Verwirrungszustände, Alopezie, Übelkeit und Erbrechen sowie die Ausbildung lokaler Erytheme angegeben.

In der Untersuchung von Lopez-Hänninen, Kirchner und Atzpodien [72] wurden 215 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bezüglich der subkutanen Gabe von Interleukin-2 allein sowie der Kombination von Interleukin-2, Interferon- α 2a mit und

ohne intravenöse Gabe von 5-Fluorouracil verglichen. Bei den meisten Fällen der subkutanen Gabe von Interleukin-2 wurden eine lokale Induration und eine vorübergehende Entzündung an der Injektionsstelle beschrieben. Die systemische Toxizität hatte einen moderaten Charakter. Grad III – Toxizitäten wurden bei 2 Patienten beobachtet und führten zu einer Dosisreduktion von 50% für Interleukin-2 und Interferon- α 2a. Grad-IV – Toxizitäten wie signifikante capillary-leak-Syndrome und septische Komplikationen wurden nicht beobachtet. Die Toxizität bezüglich der alleinigen subkutanen Gabe von Interleukin-2 verglichen mit den Kombinationen mit Interferon- α 2a und 5-Fluorouracil ergab keine signifikanten Unterschiede.

In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie von Atzpodien et al. (DGCIN) [83] wurden alle drei Interferon- α 2a basierenden Therapien moderat oder gut toleriert und konnten ambulant durchgeführt werden. Die aufgetretenen Toxizitäten beschränkten sich auf den WHO-Grad I – II und waren im weiteren Verlauf der Immunochemotherapie spontan rückläufig. Nur bei 5% der Patienten traten Grad III und IV Toxizitäten auf (therapiebedingte Anorexie 21% in Arm B und 26% in Arm C; ZNS-Toxizität 11% in Arm C; Übelkeit und Erbrechen 6% in Arm B; Hypotension 6% in Arm B).

In der GRECY-Studie waren bei der intravenösen IL-2-Monotherapie signifikant mehr Therapienebenwirkungen dokumentierbar als bei der IFN- α -Monotherapie, was auch in einer höheren Therapieabbruchrate unter IL-2-Gabe resultierte. Die therapiebezogene Todesrate war 7,9% im IL-2-Arm verglichen mit 0,7% bei IFN- α -Monotherapie und 3,6% in der Kombination [80].

Innerhalb des hier analysierten Patientengutes traten bei mehr als 97% der Patienten (n=102) unerwünschte Ereignisse mit klinischer Relevanz auf. Diese wurden jedoch von den meisten Patienten toleriert. In 8 Fällen musste die Immunochemotherapie vor Ablauf des Zyklusendes abgebrochen werden (3x Gruppe 1, 5x Gruppe 2). Die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen stellten Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ (91,4%), Müdigkeit/Erschöpfung (78,1%), und Grippe-ähnliche Symptome (66,7%) dar. Zwei Patienten verstarben während der Therapie am Myocardinfarkt (jeweils ein Patient jeder Therapiegruppe), wobei jedoch unklar bleibt, ob die Todesursache auf die Immunochemotherapie oder auf die begleitende Komorbidität zurückgeführt werden muss. Zum Therapieabbruch führte hohes Fieber vergesellschaftet mit Schüttelfrost

(n=3), der Anstieg der Leberenzyme mit drohendem Leberversagen (n=2) und ein ausgeprägtes Lungenödem (n=1). Da bei diesen Patienten bereits zwei Drittel ihres Zyklusses appliziert waren, wurden sie aus den Berechnungen zum Gesamtüberleben nicht entfernt. Bei einem dieser Patienten wurde eine Tumorremission festgestellt, sodass später eine Weiterführung der Therapie im IFN- α 2a-Erhaltungsschema erfolgte. Verglichen mit der internationalen Literatur sind die in dieser Untersuchung dokumentierten unerwünschten Ereignisse gleichwertig.

Risikogruppenstratifizierung

Es bestehen verschiedene Prognoseparameter, in die sich Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom verschiedenen Risikogruppen für die Krankheitsprogression zuordnen lassen. Das Hauptproblem dieser Einteilungen ist, dass die Überlebensdaten in Kollektiven gewonnen wurden, die sich unterschiedlichen Therapien unterzogen haben. Elson et al. untersuchten 610 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die sich ganz unterschiedlichen Chemotherapien unterzogen hatten und ein medianes Überleben von 6 Monaten aufwiesen [85]. Motzer et al. werteten 670 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom aus, die sich teilweise einer Chemotherapie mit und ohne Immuntherapie (IFN- α) unterzogen haben (medianes Überleben ohne Zytokin 6,5 Monate, medianes Überleben mit Zytokin 12,9 Monate) [84]. Zisman analysierte 346 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und unterschiedlichen Immuntherapien, die ein medianes Überleben von ca. 18 Monaten aufwiesen [86]. In einer retrospektiven Analyse von 215 Patienten konnten Lopez-Hänninen et al. eine Risikogruppenstratifizierung durch Anwendung einfacher klinischer Parameter erstellen. Hierbei erwiesen sich in der multivariaten Analyse eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit >70 mm/h und eine erhöhte Lactat-Dehydrogenase >280 U/l als unabhängigste Prognosefaktoren ($p < 0,0001$). Weiterhin ging auch von einem Neutrophilenwert $>6000/\mu\text{l}$, einem Hämoglobin <10 g/dl, ausschließlich extrapulmonale Metastasen sowie der Anwesenheit von Knochenmetastasen eine unabhängige Prognosevorhersage aus ($p < 0,006$). Durch einen kumulativen Risiko-Score, bestehend aus der Verbindung der sechs

unabhängigen Variablen, konnten 3 Risikogruppen definiert werden, die sich signifikant im medianen Überleben unterscheiden [72]. Ebenfalls mit deutlicher Prognoseverschlechterung sollen ein niedriger Karnofsky-Index, hohe Kalziumwerte sowie die Präsenz des Primärtumors behaftet sein [84].

In dieser Untersuchung wurden innerhalb der Gruppe 1 8 Patienten (11,42%) der LHRIS-Gruppe 0, 43 Patienten (61,43%) der LHRIS-Gruppe 1-3 und 19 Patienten (27,14%) der LHRIS-Gruppe >3 zugeordnet. Innerhalb der Gruppe 2 wurden 1 Patient (2,85%) der LHRIS-Gruppe 0, 18 Patienten (51,43%) der LHRIS-Gruppe 1-3 und 16 Patienten (45,71%) der LHRIS-Gruppe >3 zugeordnet.

Die nach dem Lopez-Hänninen-Risiko-Score gebildeten Gruppen unterscheiden sich signifikant im Gesamtüberleben ($p < 0,0001$). In den LHRIS-Gruppen 0, 1-3, und >3 betragen die medianen Überlebenszeiten 42 Monate, 22 Monate und 7 Monate. Die ermittelten Remissionsdauern für die Gruppen 1 und 2, verbunden mit dem LHRIS, sind in den Abbildungen 40 und 41 dargestellt. Festzustellen ist, dass für die Gruppe 2 eine deutlich ungünstigere durchschnittliche LHRIS-Gruppierung dokumentiert wurde, wodurch in dieser Untersuchung die Ergebnisse der Immunochemotherapie unter diesen Umständen nicht zugunsten der Triple-Therapie ausfallen. Mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse können im ECOG-Performancestatus =2 ($p = 0,020$) und im Lopez-Hänninen-Risiko-Score >3 ($p = 0,001$) unabhängige Risikofaktoren definiert werden, die mit einem 2,18- bzw. 2,60-fach schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind (Tabelle 8). Der Lopez-Hänninen-Risiko-Score stellt somit ein geeignetes Hilfsmittel zur Prognoseabschätzung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom dar.

In einer aktuellen Arbeit gelang es Atzpodien et al. [68] ein neues Prognosesystem zu etablieren, welches an 425 Patienten mit einem metastasierten RCC und verschiedenen Formen der Immuntherapie retrospektiv evaluiert wurde und wobei ein Neutrophilenwert $>6500/\mu\text{l}$ (Hazard-Ratio = 1,9) und die Anwesenheit von Knochenmetastasen (Hazard-Ratio = 1,5) die prognoserelevantesten Einzelprädiktoren bildeten. Es bestand eine enge Kohärenz der 3 gebildeten Risikogruppen mit den Überlebensraten (32 Monate vs. 18 Monate vs. 8 Monate; p stets $< 0,001$).

Bei initial metastasiertem RCC scheint von der palliativen Nephrektomie vor Beginn der Immunochemotherapie aufgrund der Tumormassenreduktion ein Prognosevorteil

auszugehen, wie es 2 identisch konzipierte Studien der „South West Oncology Group“ (SWOG) und der EORTC belegen [34,35]. Insgesamt 331 Patienten wurden für die Tumornephrektomie + IFN- α gegen IFN- α allein randomisiert. Das Ergebnis der kombinierten Analyse fiel signifikant zugunsten der Nephrektomie aus, wobei nach 1 Jahr noch 52% vs. 37% der Patienten ($p=0,001$) am Leben waren. In wieweit die Prognosekriterien es erlauben, einem Patienten die Immuntherapie vorzuenthalten, bleibt aus ethischer Sicht schwierig einschätzbar. Den meisten Prognosescores ist gemein, dass das Vorhandensein des Primärtumors als Risikofaktor an sich angesehen wird.

Kritische Bewertung der eigenen Ergebnisse

Von der hier präsentierten retrospektiven Untersuchung an 105 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom können keine definitiven Antworten auf die noch offenen Fragen zur Immuntherapie bei dieser Indikation erwartet werden. Diese große Studie stellt jedoch eine ausgezeichnete Qualitätssicherung eigener Therapieergebnisse im klinischen Alltag dar und hilft, in Zeiten größeren Kostendrucks im Gesundheitswesen, eine klare Rationale in der Durchführung einer Immunochemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu sehen.

In Bezug auf den retrospektiven Charakter dieser Untersuchung muss angemerkt werden, dass die Motivation dieser Arbeit darin bestand, eigene Daten der Immuntherapie bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom zusammenzustellen. Ab Beginn der Datenerfassung 1992 war die Datenlage hierzu noch unklarer, als das gegenwärtig der Fall ist. Der potentielle Erfolg dieser Therapieform zu Beginn der Datenerfassung war ungewiss. Die Urologische Klinik des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus entwickelte sich zu einer Schwerpunktlinik der Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms im Bundesland Brandenburg. Rückblickend auf einen 10-Jahreszeitraum ist es hierbei gelungen, als nichtuniversitäre Einrichtung eine große Anzahl von Patienten immuntherapeutisch zu behandeln. Es lässt sich darüber spekulieren, warum die Patienten nicht in prospektive Studien von AUO, DGCIN oder DGFIT eingebracht wurden. Dadurch ist es aber gelungen, ein relativ unselektiertes Patientengut fernab der Ein- und Ausschlusskriterien

prospektiver Studien zu analysieren. Auch retrospektive Untersuchungen mit klarer Patientendemografie besitzen ihre Wertigkeit, sofern man bei vergleichenden Aussagen die dargelegte unterschiedliche Verteilung krankheitsrelevanter Merkmale berücksichtigt. Das Evidenzniveau der getroffenen Schlussfolgerungen ist natürlich geringer, gleichwohl ist es möglich, auch vergleichende Aussagen zu treffen. In Ermangelung vielfältiger prospektiv-randomisierter Studien hat dieses Vorgehen gerade bei der Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms Konjunktur. Selbst ausgewiesene und renommierte Experten bedienen sich in ihren Untersuchungen zur Immuntherapie der retrospektiven Datenexploration. Allan J. Pantuck und Arie S. Beldegrun von der University of California School of Medicine (UCLA) berichteten im Jahre 2001 im fachübergreifend anerkannten New England Journal of Medicine von einer retrospektiven Untersuchung an 89 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom, die einheitlich nach Nephrektomie eine medikamentöse Therapie mit Interleukin-2 erhielten [36]. Anschließend stellten sie die dadurch erreichten Überlebensraten vergleichend den Daten der prospektiv-randomisierten SWOG-Studie [35] gegenüber. Trotz völliger Ungleichheit der verschiedenen Therapiegruppen (ECOG-PS, Metastasenverteilung usw.) kamen sie zu dem Schluss, dass die Patienten hinsichtlich der Überlebensraten von der Kombination Nephrektomie + Interleukin-2 (ihre eigenen retrospektiven Daten) mehr profitieren als von einer Therapie Nephrektomie + Interferon (Nephrektomie-Arm der SWOG-Studie; 16,7 vs. 11,1 Monate). Gut angelegte retrospektive Unicenter-Studien, die verschiedene Therapiegruppen von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom miteinander vergleichen, existieren darüber hinaus [67]. Entsprechend der zur Verfügung stehenden Literatur sind Remissionsraten von 24,8% auf die Immuntherapie zurückzuführen. Unbehandelte Patientengruppen besitzen Remissionsraten von deutlich unter 5%. Zusammenfassend entsprechen unsere Ergebnisse der Immunochemotherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms annähernd den publizierten Daten aus der internationalen Literatur, obwohl keine allgemeingültigen Behandlungsempfehlungen bezüglich eines speziellen Immuntherapieschemas aus ihnen hervorgehen. Es wird aber deutlich, dass die unspezifische Immuntherapie eine allgemein erreichbare Therapieform für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom darstellt.

Die verschiedenen Formen der Immuntherapie in ihrem Stellenwert gegeneinander abzuwägen beziehungsweise weiterzuentwickeln ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen. Bei Ausschluss von existierenden Kontraindikationen für den Einsatz der zytokinbasierten Immuntherapie (Hirnmetastasierung, akute Kreislauferkrankungen, Niereninsuffizienz, schweres Rheuma, Zustand nach Transplantation mit immunsuppressiver Therapie, Schwangerschaft oder Stillzeit) lassen die hier vorliegenden Ergebnisse eines unselektierten Patientenguts mit einem metastasierten RCC die Immunochemotherapie sinnvoll erscheinen. In der Zukunft müssen anhand von Risikofaktoren, die in retrospektiven Studien definiert und nachfolgend prospektiv evaluiert wurden, jene Patienten im Vorfeld demaskiert werden, die hochwahrscheinlich von einer Immuntherapie profitieren. Außerdem wird es dadurch möglich sein, Hochrisikogruppen zu definieren, bei denen die Immuntherapie weniger nutzbringend erscheint. Die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Therapieansätze (z.B. Verbesserung der spezifischen Immuntherapie, Weiterentwicklung von Antikörpern oder Thyrosinkinase- Inhibitoren) für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hat somit weiterhin Bestand.