

Aus der Urologischen Klinik  
des Carl – Thiem – Klinikum Cottbus  
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

## Dissertation

### Thema:

Bedeutung der Immunochemotherapie für das Überleben  
von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom-  
Eine retrospektive Untersuchung der Therapiegruppen  
Interferon Alpha-2/Vinblastin versus  
Interferon Alpha-2/ Interleukin-2/ 5-Fluorouracil

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Michael Bock

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Roigas  
2. Prof. Dr. med. D. Fahlenkamp  
3. Prof. Dr. med. G. H. Mickisch

Datum der Promotion: 22. 06. 2007

## **1 Inhaltsverzeichnis**

1	Inhaltsverzeichnis.....	2
2	Einleitung und Aufgabenstellung.....	4
3	Problemdarstellung.....	7
3.1	Klassifikation der malignen Nierentumoren.....	7
3.2	Das metastasierte Nierenzellkarzinom.....	9
3.2.1	Allgemeines.....	9
3.2.2	Diagnostik und Nachsorge des metastasierten Nierenzellkarzinoms.....	10
3.3	Operative Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom.....	13
3.3.1	Palliative Tumornephrektomie bei symptomatischer Indikation.....	13
3.3.2	Nephrektomie zur Induktion einer Spontanremission.....	14
3.3.3	Palliative Nephrektomie im Rahmen immuntherapeutischer Konzepte...	14
3.3.4	Stellenwert der Metastasen Chirurgie.....	16
3.4	Nichtoperative Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms.....	17
3.4.1	Stellenwert der Embolisierung.....	17
3.4.2	Ergebnisse der Chemotherapie.....	18
3.4.3	Ergebnisse der Hormontherapie.....	18
3.4.4	Strahlentherapie.....	19
3.5	Gentherapie.....	20
3.6	Immuntherapie.....	21
3.6.1	Stellenwert der Immuntherapie.....	21
3.6.2	Immuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.....	22
3.6.3	Immunochemotherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.....	24
3.6.4	Komplikationen und Kontraindikationen der Immunochemotherapie.....	27
3.6.5	Lopez-Hänninen-Risiko-Score.....	30
4	Patienten und Methode.....	32
4.1	Patientenerfassung.....	32
4.2	Behandlung.....	34
4.3	Verlaufskontrolle und statistische Analyse.....	35

5	Ergebnisse.....	36
5.1	Patientendemografie und Erkrankungscharakteristiken.....	36
5.1.1	Patientenverteilung.....	36
5.1.2	Erkrankungscharakteristiken.....	38
5.1.3	Histologische Klassifikation der Tumoren.....	42
5.1.4	Metastasenverteilung.....	46
5.1.5	Vorbehandlung.....	47
5.1.6	Patientenverteilung nach dem Lopez-Hänninen-Risiko-Score (LHRS).....	49
5.1.7	Zeitabstände vor Beginn der Immunochemotherapie.....	55
5.2	Therapieansprechen und Gesamtüberleben.....	56
5.2.1	Therapieergebnisse.....	56
5.2.2	Therapieansprechen bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung....	60
5.2.3	Remissionsdauer.....	65
5.2.4	Gesamtüberleben.....	67
5.2.5	Prognose.....	72
5.3	Toxizität.....	73
6	Diskussion.....	75
7	Zusammenfassung.....	91
8	Literaturverzeichnis.....	93
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	101
10	Danksagung.....	102
11	Erklärung.....	103

## **7 Zusammenfassung**

Die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms (RCC) ist weiterhin unbefriedigend. In der kombinierten Immunochemotherapie wird ein synergistischer Effekt ohne wesentliche Erhöhung der substanzeigenen Nebenwirkungen angestrebt. Für die Kombination Interferon-alpha2a/ Vinblastin (IFN- $\alpha$ 2a/VBL) und Interferon-alpha2a/ Interleukin-2/ 5-Fluorouracil (IFN- $\alpha$ 2a/ IL-2/ 5-FU) konnte die Induktion objektiver Remissionsraten dokumentiert werden, die über die Ergebnisse der alleinigen Gabe eines Immuntherapeutikums hinausgingen. Da trotz Vorliegen einer aktuellen prospektiv-randomisierten Studie die Wertigkeit der oben genannten Therapiekombinationen zueinander noch nicht abschließend definiert scheint, verglichen wir in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse von IFN- $\alpha$ 2a/ VBL und IFN- $\alpha$ 2a/ IL-2/ 5-FU hinsichtlich der Remissions- und Überlebensraten sowie des Toxizitätsprofils bei Patienten mit metastasiertem RCC.

In einer retrospektiven Unicenterstudie wurden 105 Patienten mit einem metastasierten RCC ausgewertet, die im Zeitraum 1992 – 2002 durch s.c. IFN- $\alpha$ 2a/ i.v. VBL (n=70, Gruppe 1) oder s.c. IFN- $\alpha$ 2a/ s.c. IL-2/ i.v. 5-FU (n=35, Gruppe 2) therapiert wurden. Bei einem medianen Follow-up von 17 Monaten wurden die Remissions- und Überlebensdaten sowie das Toxizitätsprofil in den Gruppen dargestellt und miteinander, unter besonderer Berücksichtigung des Lopez-Hänninen-Risiko-Score (LHRS), verglichen.

Der Altersmedian aller Patienten betrug 61 Jahre. Patienten mit IFN- $\alpha$ 2a/ VBL-Therapie erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 20 Monaten verglichen mit 17 Monaten bei Patienten mit IFN- $\alpha$ 2a/ IL-2/ 5-FU-Therapie (p=0,850). Es wurde in der Gruppe 1 eine objektive Ansprechrage von 25,7% erreicht, in der Gruppe 2 betrug die Tumorremissionsrate 22,9% (p=0,680). Patienten mit einem objektiven Therapieansprechen wiesen im Vergleich mit Patienten ohne Therapiereponse eine signifikant bessere Überlebensrate auf (mediane Überlebenszeit: 36 vs. 10 Monate; p=0,0001). Die nach dem Lopez-Hänninen-Risiko-Score gebildeten Gruppen unterschieden sich ebenfalls signifikant im Gesamtüberleben (p<0,0001). In den LHRS-Gruppen 0, 1-3 und >3 betrug die medianen Überlebenszeiten 42 Monate, 22 Monate und 7 Monate. Es traten bei jeder der therapieinduzierten Nebenwirkungen prozentual

mehr Ereignisse in der Gruppe 2 als bei Patienten mit IFN- $\alpha$ 2a/ VBL-Schema (Gruppe 1) auf. Signifikant waren diese Unterschiede bei den Grippe-ähnlichen-Symptomen (85,7% vs. 57,1%;  $p=0,003$ ), bei den Grad 3 / 4 – Leberenzym erhöhungen (14,3% vs. 1,4%;  $p=0,007$ ), bei Übelkeit/ Erbrechen (74,3% vs. 50%;  $p=0,017$ ), bei der Ausprägung von Erythemen (74,3% vs. 10%;  $p<0,001$ ) und bei dem Vorliegen eines Lungenödems (17,1% vs. 2,9%;  $p=0,009$ ). Vorzeitig abgebrochen wurde die Immunochemotherapie bei 8 Patienten, zwei von ihnen verstarben am Myocardinfarkt.

Trotz der insgesamt eingeschränkten Prognose scheinen insbesondere Patienten mit einer Tumorremission unter Immunochemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu profitieren. Bei vergleichbaren Remissions- und Überlebensraten weisen Patienten mit IFN- $\alpha$ 2a/ VBL-Therapie im Vergleich zur IFN- $\alpha$ 2a/ IL-2/ 5-FU-Therapie eine geringere Nebenwirkungsichte auf. Zusammenfassend entsprechen unsere Ergebnisse der Immunochemotherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms annähernd den publizierten Daten aus der internationalen Literatur. Bei Ausschluss von existierenden Kontraindikationen für den Einsatz der zytokinbasierten Immuntherapie (Hirnmetastasierung, akute Kreislauferkrankungen, Niereninsuffizienz, Zustand nach Transplantation mit immunsuppressiver Therapie, Schwangerschaft oder Stillzeit) lassen die hier vorliegenden Ergebnisse eines unselektionierten Patientengutes 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. Der Lopez-Hänninen-Risiko-Score stellte ein geeignetes Hilfsmittel zur Prognoseabschätzung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom dar.

## **9 Tabellarischer Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **10 Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. med. Jan Roigas, bedanken, dass er mir dieses Thema anvertraute.

Der Dank gilt den Kollegen der Urologischen Klinik des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus namentlich Herrn Chefarzt Dr. med. Bernd Hoschke und insbesondere Herrn Oberarzt Dr. med. Matthias May für die vorbildliche Betreuung und ständige konstruktive Kritik, welche entscheidend zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterer Dank gilt dem Tumorzentrum Cottbus, den Südbrandenburger Urologen sowie den Hausärzten, durch deren Bereitschaft eine lückenlose Erfassung der Patientendaten möglich war.

Für die statistische Aufarbeitung aller Daten bedanke ich mich bei Frau Dr. Ing. Inna Spivak vom Mathematisch – Statistischen Institut der Brandenburgischen Technischen Universität Cottbus.

## **11 Erklärung**

„Ich, Michael Bock, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Bedeutung der Immunochemotherapie für das Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom – Eine retrospektive Untersuchung der Therapiegruppen Interferon Alpha-2/ Vinblastin versus Interferon Alpha-2/ Interleukin-2/ 5-Fluorouracil selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Cottbus,.....

Michael Bock