

## **2 Einleitung und Aufgabenstellung**

In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Nierenkrebs bei Frauen auf etwa 6.320 und bei Männern auf etwa 8.830 geschätzt. Das entspricht einer Inzidenzrate von 15/100.000 bei Frauen und 22/100.000 bei Männern. Insgesamt sind 4% aller bösartigen Neubildungen in der Niere lokalisiert [1]. Ein Drittel der Patienten weist bereits bei Diagnosestellung Metastasen auf und bei einem weiteren Drittel entwickeln sich nach kurativ-intendierter Therapie Spätmetastasen, in Einzelfällen noch nach Jahrzehnten. Von einer Fernmetastasierung befallen sind in abnehmender Häufigkeit Lunge, Skelett, Leber und Gehirn. Die mittlere Überlebenszeit ist dann auf unter 10 Monate begrenzt, auch wenn 4,4% der Patienten noch mehr als drei Jahre und 2,7% den 5 Jahreszeitraum überleben [2].

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich die alleinige Chemo- oder Hormontherapie als unwirksam erwiesen [3]. Für eine Metastasenresektion kommen nach dem derzeitigen Kenntnisstand vor allem solitäre Metastasen in Betracht, die nach Ablauf einer Latenzzeit von zwei Jahren zur Tumornephrektomie auftreten. Die Radiatio hat nur in der Palliation bei Knochen- oder Hirnmetastasen einen gesicherten Stellenwert. Zur Zeit ist die unspezifische Immuntherapie, evtl. in Kombination mit einem Chemotherapeutikum, die einzige ernsthaft diskutierte Therapieform beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Eine Schlüsselstellung nehmen hierbei Zytokine, die als Botenstoffe der intrazellulären Kommunikation fungieren, ein. Die wichtigsten Substanzen sind Interferon- $\alpha$ 2a (IFN- $\alpha$ 2a) und Interleukin-2 (IL-2), welche sich gentechnisch in beliebiger Menge herstellen lassen. Das fehlende Ansprechen der klassischen Chemotherapie und die Erfolge der Immuntherapie haben dazu geführt, dass das Nierenzellkarzinom als ein Modelltumor für die Immuntherapie angesehen wird [3]. Mit der Etablierung der Immunmodulation ist das bisherige Spektrum palliativer Maßnahmen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom enorm erweitert worden. Innerhalb der letzten Jahre wurden Kombinationen von IL-2 mit Interferonen oder antineoplastischen Substanzen sowie deren Applikationsformen entwickelt und in einer Vielzahl von klinischen Studien bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft.

Bisherige retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass die Therapiebewertung entsprechend den WHO-Kriterien, gemessen mit anderen Parametern wie z.B. TNM-Kategorie, Grading, Anzahl der metastatisch befallenen Organsysteme, die größte Bedeutung für das Überleben der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom hat [3]. Die Verknüpfung der zytokinbasierten Immuntherapie mit anderen Therapieformen (operative Intervention) führt zu einer differenzierten Therapie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Tumorstatus des Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. In Deutschland ist die Immuntherapie in der Kombination von IL-2 und Interferon- $\alpha$ 2a für das metastasierte Nierenzellkarzinom zugelassen. Da die Immuntherapie die Therapie der Wahl für Patienten mit multilokulär-metastasiertem Nierenzellkarzinom darstellt und hierdurch eine dauerhafte Remission erreicht werden kann, ist zukünftig eine Standardisierung erforderlich, wobei jedoch dringend weitergehende wissenschaftliche Untersuchungen zu verschiedenen Aspekten der Immuntherapie mit prospektivem Charakter wünschenswert sind [3].

In dieser retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse der Immunochemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die in einem 10-Jahreszeitraum am Carl-Thiem-Klinikum Cottbus therapiert wurden, hinsichtlich des Therapieansprechens, des Gesamtüberlebens und des Toxizitätsprofils sowie der Komplikationsdichte dargestellt. Es wurden die Krankheitsverläufe unter der Immunochemotherapie bei allen konsekutiven Patienten mit einem metastasierten RCC ausgewertet, die im Zeitraum vom 01.02.1992 – 30.11.2002 in der Urologischen Klinik des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gemäß den Immunochemotherapiekombinationen Interferon-alpha2a / Vinblastin (IFN- $\alpha$ 2a/VBL, Gruppe 1) oder Interferon-alpha2a / Interleukin-2 / 5-Fluorouracil (IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU, Gruppe 2) behandelt wurden. Es wurden die Remissions- und Überlebensdaten sowie das Toxizitätsprofil in den beiden Gruppen dargestellt und miteinander verglichen. Darüber hinaus erfolgte eine Bestimmung von mit dem Gesamtüberleben assoziierten unabhängigen Prognosefaktoren unter besonderer Berücksichtigung des Lopez-Hänninen-Risiko-Scores (LHRS). Die Reevaluierung des LHRS anhand unserer Daten beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob dieser ein geeignetes Hilfsmittel zur Prognoseabschätzung von Patienten mit metastasiertem RCC darstellt. Besondere Beachtung findet in dieser

Untersuchung der Vergleich der Nebenwirkungsichte innerhalb der beiden Therapiegruppen, da bei dieser palliativen Therapie insbesondere der Erhalt bzw. die Wiedererlangung einer akzeptablen Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel bildet. Aufgrund der in der Literatur unterschiedlich dargestellten Remissions- und Überlebensdaten von Patienten mit einer Immuntherapie bei metastasiertem RCC soll diese unizentrische Untersuchung an einem unselektionierten Patientengut einer nichtuniversitären Klinik zur Verbesserung der allgemeinen Datenlage beitragen. Anschließend werden die dargestellten Ergebnisse im Vergleich mit der aktuellen Literatur einer kritischen Bewertung unterzogen.