

3 Problemdarstellung

3.1 Klassifikation der malignen Nierentumoren

Die Stadieneinteilung und Beschreibung der Tumorausbreitung des Nierenzellkarzinoms erfolgt gemäß TNM-Klassifikation der UICC (Union International Contre le Cancer). Die Einteilung dient der Ausbreitungsbeschreibung der Tumorerkrankung und beruht auf der Feststellung der drei Komponenten.

- T-** Ausbreitung des Primärtumors
- N-** Fehlen oder Vorhandensein sowie Ausbreitung von regionären LK-Metastasen
- M-** Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

Das Hinzufügen von Ziffern zu diesen drei Komponenten zeigt die Ausbreitung der Nierentumorerkrankung an. Es erfolgt die Unterscheidung einer prätherapeutischen klinischen Klassifikation (TNM) von einer postoperativen histopathologischen Klassifikation (pTNM).

Das TNM-System gilt hierbei ausschließlich für maligne Nierentumoren. Benigne Läsionen der Niere werden hierbei nicht erfasst. Die Beschreibung der Tumordinfiltration in die Venen als V0-VX ist im neuen TNM-Atlas der UICC nicht mehr gesondert differenziert, sondern in die T-Stadien eingearbeitet. Pathomorphologisch werden Nierenzellkarzinome nach ihrem Zellbild und der histologischen Wachstumsform sowie nach ihrem zytologischen Malignitätsgrad beschrieben und unterteilt. Der zytologische Malignitätsgrad wird unter Berücksichtigung des Zellkerns in die Kriterien G0 und G1-G3 eingeteilt und die histologische Wachstumsform als kompakt, azinär, tubulopapillär oder zystisch beziehungsweise gemischt beschrieben. Die histopathologische Einteilung beschreibt klarzellige, chromophile, chromophobe, spindelartige oder sog. onkozytäre Zellen [4]. Moderne Tumorklassifikationen sind überwiegend zytologisch ausgerichtet und basieren auf dem Vergleich der Tumorzelle mit der Ursprungszelle. In vielen Untersuchungen fand sich eine gute Korrelation zwischen einem Kerngrading und dem klinischen Verlauf der Erkrankung [5,6].

Für diese retrospektive Untersuchung kommt die TNM – Klassifikation in der 5. Auflage von 1997 zur Anwendung.

T: Primärtumor

T0: kein Anhalt für Primärtumor

T1: Tumor <7 cm im Durchmesser auf die Niere begrenzt

T2: Tumor >7 cm im Durchmesser auf die Niere begrenzt

T3: Tumor breitet sich in größeren Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, jedoch nicht jenseits der Gerotafaszie.

T3a: Tumor infiltriert perirenales Gewebe oder Nebenniere, aber nicht jenseits der Gerotafaszie.

T3b: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder V .cava inferior unterhalb des Zwerchfells.

T3c: Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die V. cava oberhalb des Zwerchfells.

T4: Tumor jeder Größe infiltriert über Gerotafaszie hinaus.

TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden.

N: Regionäre Lymphknoten

N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Metastase in solitärem Lymphknoten

N2: Metastasen in multiplen Lymphknoten

NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.

M: Fernmetastasierung

M0: keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasierung nachgewiesen

MX: Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.

G: Histologisches Grading

G I: hoch differenziert

G II: mäßig differenziert

G III: gering differenziert

G IV: undifferenziert

Tabelle 1 / TNM-Klassifikation (5.Auflage 1997) [7], eingearbeitet Kriterien der WHO/UICC/AJCC Workgroup

3.2 Das metastasierte Nierenzellkarzinom

3.2.1 Allgemeines

Lokal begrenzte und nichtmetastasierte Nierenzellkarzinome haben eine exzellente Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 90%. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen jedoch über 30% der Patienten bereits Lymphknoten- oder Organmetastasen auf. Bei ca. 25% der Betroffenen liegt bereits ein lokal fortgeschrittener Tumor mit Organüberschreitung vor [8]. Die stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate beträgt hierbei 8 bis 51% [9]. Onkologische Behandlungsmodalitäten wie Chemotherapie, Bestrahlung oder Hormontherapie beeinflussen den Verlauf der fortgeschrittenen Erkrankung nur gering. Ein Therapieschema mit kurativer Zielsetzung existiert derzeit nicht, sofern keine komplette Resektabilität der Metastasen gegeben ist [10]. Therapeutische Maßnahmen bei fortgeschrittener Tumorerkrankung sind daher ausschließlich palliativer Natur und dienen der Prävention sowie der Behandlung krankheitsbedingter Komplikationen, wobei der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund steht. Mit der Etablierung der Immunmodulation ist das bisherige Spektrum der Palliation beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom erweitert worden. Der Aspekt therapiebedingter Nebenwirkungen und einer damit verbundenen Beeinträchtigung der Lebensqualität ist für Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung ein ausschlaggebendes Kriterium für Akzeptanz und Stellenwert der

palliativen Therapie. Die Nebenwirkungsdichte spielt hinsichtlich der Patientencompliance eine besondere Rolle, weil eine Vielzahl der Patienten vorerst keine bzw. nur geringe krankheitsassoziierte Symptome aufweist [11].

3.2.2 Diagnostik und Nachsorge des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Die diagnostischen Schritte der Primäruntersuchung sind nachfolgend aufgelistet. Sie dienen der Feststellung des Tumorstadiums und der beidseitigen Nierenfunktion und sind somit Voraussetzung für eine optimale Therapieplanung. Bei bereits bestehender Metastasierung sind nur die Untersuchungen notwendig, welche zur Erfassung der Tumorausdehnung und der Diagnosesicherung dienen.

Obligat:

- Eingehende Anamnese und körperliche Untersuchung
- Urinanalyse, Blut- und Serumuntersuchungen
- Abdomensonografie mit Beurteilung der Leber
- Computertomografie des Abdomens mit intravenöser Kontrastmittelgabe (alternativ MRT)
- Röntgen-Thorax p.-a. und seitlich, bei suspektem Befund CT-Thorax

Fakultativ:

- CT-Thorax
- Kernspintomografie (MRT) bei dem Verdacht eines Cavazapfens
- Knochenszintigrafie und Schädel-CT bei Symptomatik
- Selektive renale Angiografie bei geplanter Teilresektion
- Cavografie nur bei ausgedehntem Cavathrombus bis in den rechten Vorhof, wenn dieser durch das MRT nicht hinreichend darzustellen ist
- Transösophageale Sonografie bei intraatrialem Cavazapfen

- Seitengetrennte MAG-3 Clearance (Niereninsuffizienz, Funktionseinschränkungen der kontralateralen Niere, Verdacht auf bilaterale Tumoren oder Nierenerkrankungen)

Tabelle 2 / Diagnostik [12]

Bei der klinischen Untersuchung können große, die Gerota-Faszie überschreitende Raumforderungen (Stadium T4) als tastbar in der Flanke, gelegentlich von einer Klopfeschmerzhaftigkeit des Nierenlagers begleitet, imponieren. Bei klinischem Nachweis einer Varikozele sollte unbedingt eine Sonografie des Retroperitoneums durchgeführt werden. Laboruntersuchungen beinhalten die Urinanalyse, das Blutbild sowie klinisch-chemische Laborparameter. Eine Makrohämaturie beziehungsweise eine Mikroerythrozyturie ist zumindest bei 60% der Patienten periodisch nachweisbar, jedoch ist ein unauffälliges Urinsediment niemals ein Ausschlusskriterium [13]. Die häufigsten paraneoplastischen Syndrome sind Anämie, Fieber, Hyperkalzämie, Erythrozytose sowie eine hepatische Dysfunktion (Stauffer-Syndrom) [14]. Paraneoplastische Syndrome stellen aber keine Prognoseverschlechterung dar, zumal ihre Existenz den Stellenwert einer Früherkennung erlangen kann [15].

In den vergangenen Jahren hat sich die Ultraschalluntersuchung in der Diagnostik von Nierentumoren fest etabliert. Solide Raumforderungen können von zystischen in nahezu 100% der Fälle unterschieden werden. Pollack u. Mitarb. (1982) postulieren keine weitere Abklärung, wenn im Ultraschall alle Kriterien einer unkomplizierten Zyste erfüllt sind [16]. Außerdem ist die Aussagekraft der Sonografie in starkem Maße von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig [17]. Als führende Früherkennungsuntersuchung der Nierentumoren ist die Sonografie in der Lage, Tumoren von 2 und 3 cm Durchmesser zu erkennen und sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% von einer Zyste zu unterscheiden [18,19]. Ein großer Teil der asymptomatischen zufällig im Rahmen bildgebender Untersuchungen entdeckten Nierenzellkarzinome werden bei der Ultraschalldiagnostik der Oberbauchorgane nachgewiesen [20,21]. Das Infusionsurogramm gibt meist nur indirekte Hinweise auf eine renale Raumforderung (Konturveränderung, Kelchverdrängung)

und kann bei kleinen Prozessen völlig unauffällig sein, weshalb es heute in der Diagnostik des Nierenzellkarzinoms als obsolet angesehen wird. Die höchste Treffsicherheit der bildgebenden Verfahren bietet die Computertomografie. Die Computertomografie informiert zusätzlich über die lokale Ausdehnung des Tumors in das perirenale Fettgewebe, über das Vorliegen eines Tumorthrombus in der Vena renalis oder der Vena cava inferior sowie über das Vorliegen regionärer metastasenverdächtiger Lymphknoten über 1 cm Durchmesser. Die standardisierte Untersuchung erfolgt in einer Schichtdicke von 0,5 cm, vor und nach Kontrastmittelbolusinjektion und reicht vom Zwerchfell bis unterhalb von beiden Nierenpolen. Heute sind die CT und die MRT in der Lage, die Nieren mit einer morphologischen Auflösung von weniger als 1 mm in jeder beliebigen Schichtorientierung abzubilden. In der präoperativen Diagnostik von Nierentumoren gelingt mit den Verfahren der CT und der MRT mit hoher Treffsicherheit die Bestimmung des T-Stadiums. Die Bestimmung des N-Stadiums bleibt weiterhin wegen des Fehlens spezifischer Kriterien für Lymphknotenmetastasen problematisch. Abdominelle Metastasen können mittels CT und MRT sicher erfasst werden, wobei lediglich das Größenkriterium als Hinweis auf Lymphknotenmetastasen benutzt werden kann. Lymphknotenspezifische Kontrastmittel für die MRT zur Differenzierung reaktiv vergrößerter beziehungsweise metastatisch veränderter Lymphknoten befinden sich derzeit in klinischer Erprobung [22]. Die Anfertigung einer Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen, beziehungsweise die Anfertigung eines thorakalen CTs bei Verdacht auf einen intrapulmonalen Rundherd, gehört zur obligaten präoperativen Diagnostik bei Patienten mit Nierentumoren. Darüber hinaus können im gleichen Untersuchungsgang die arteriellen und venösen Gefäße, sowie die Abflussverhältnisse in hoher Detailauflösung abgebildet werden. Eine Angiografie (gegebenenfalls Angio – MRT bei Kontrastmittelunverträglichkeit) erfolgt nur in ausgewählten Fällen, vor allem bei Patienten bei denen eine organerhaltende Tumorresektion angestrebt wird. Die Kernspintomografie bringt im Vergleich zur Computertomografie keine Vorteile bezüglich der Beurteilung des Primärtumors, birgt jedoch eine zuverlässige Aussage bezüglich der Lokalisation beziehungsweise der Ausdehnung von Tumorthromben innerhalb der Vena cava. Deshalb kann in den meisten Fällen auf die Kavografie verzichtet werden [23]. Die Skelettszintigrafie ist erforderlich bei symptomatischen

Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium oder bei erhöhter Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum zum Ausschluß einer Skelettmetastasierung vor geplanter Radikaloperation.

3.3 Operative Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

3.3.1 Palliative Tumornephrektomie bei symptomatischer Indikation

Häufig liegt beim metastasierten RCC ein lokal fortgeschrittener Primärtumor vor. Lokal fortgeschrittene Tumore können Komplikationen wie Schmerzen, Hämaturie, Anämie oder auch paraneoplastische Syndrome verursachen [24]. Diese Symptome treten jedoch nicht häufig auf. Daten von Montie beschreiben, dass nur 28 % der Patienten mit metastasiertem RCC Symptome durch den Primärtumor hatten [25]. Um diese teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen zu beherrschen, kann im Einzelfall eine palliative Tumornephrektomie indiziert sein. Der meistens schlechte Allgemeinzustand der Patienten und der große Lokalbefund erfordern einen sicheren und schnellen Zugang zu den Gefäßen. Radikalchirurgische Richtlinien spielen bei diesem Vorgehen keine Rolle. Die Lymphadenektomie und die Adrenalektomie sind hierbei nicht indiziert [26]. Eine palliative Tumornephrektomie wird nur bei den Patienten durchgeführt, die unter konservativer Therapie keine Besserung der Symptomatik aufweisen. Die Indikation zu diesem Eingriff sollte streng gestellt werden, da aufgrund der negativen Patientenselektion die Ergebnisse der palliativen Tumornephrektomie hinsichtlich Morbidität und Mortalität deutlich schlechter sind als nach der radikalen Tumornephrektomie [27].

3.3.2 Nephrektomie zur Induktion einer Spontanremission

Da das RCC eines der unberechenbarsten Malignome sowohl hinsichtlich des Erscheinungsbildes als auch des biologischen Verhaltens darstellt, ist der klinische Verlauf dieser Tumorerkrankung oft unvorhersehbar. Patienten welche zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen aufweisen, können noch Jahre leben. Andererseits können Patienten nach kurativer radikaler Tumornephrektomie 30 Jahre später an einer disseminierten Metastasierung versterben [28,29,30]. Spontanremissionen von Metastasen bei Patienten mit RCC treten vorrangig bei Patienten mit Lungenmetastasen auf [31]. Die Inzidenz der Spontanremission war bei Männern häufiger als bei Frauen (Ratio 3:1) und in 89 % der Fälle handelte es sich um Lungenmetastasen. Viel seltener kommt es zu spontanen Remissionen von Weichteil- oder Knochenmetastasen. Die Inzidenz der spontanen Rückbildung der Metastasen wird mit 0,3 % angegeben [32]. Somit ist die Spontanremission von Metastasen des RCC ein sehr seltenes Ereignis. Wegen dieser Seltenheit und der Tatsache, dass heute wirksame systemische Therapiekonzepte existieren, sollte die alleinige Tumornephrektomie zur Induktion einer Spontanremission keine Therapieoption mehr darstellen.

3.3.3 Palliative Nephrektomie im Rahmen immuntherapeutischer Konzepte

Unklar ist nach wie vor die Rolle der Nephrektomie im Rahmen der systemischen Immuntherapie. Hintergrund einer initialen Tumornephrektomie vor Beginn der Immuntherapie ist die Absicht, die Tumormasse zu reduzieren und somit das extreme Ungleichgewicht zwischen Tumorzellen und immunkompetenten Zellen zu beseitigen [33]. Klinische Studien zeigen, dass das Ansprechen der Patienten mit Tumornephrektomie auf eine systemische Immuntherapie besser ist als bei Patienten ohne vorausgegangene Tumornephrektomie. Die Studie von Mickisch [34] belegt eine wesentliche Verlängerung der Zeit bis zur Progression und ein verbessertes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, wenn vor der Immunochemotherapie eine radikale Tumornephrektomie durchgeführt wurde. Ein guter Performance-Status war hierbei die Voraussetzung.

In zwei identisch konzipierten Studien der „South West Oncology Group“ SWOG und der EORTC lässt sich der Prognosevorteil der Tumormassenreduktion vor Beginn der Immuntherapie belegen [34,35]. Insgesamt 331 Patienten wurden für die Tumornephrektomie + IFN- α oder IFN- α allein randomisiert. Das Ergebnis der kombinierten Analyse fiel signifikant zugunsten der Tumornephrektomie aus, wobei nach 1 Jahr noch 52% vs. 37% der Patienten ($p=0,001$) am Leben waren.

Allan J. Pantuck und Arie S. Belldegrun 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). Fisher berichtet über ein Ansprechen von 38 % bei Patienten mit Lungen- und Weichteilmetastasen im Gegensatz zu einem Ansprechen von 7 % bei Patienten mit belassenem Primärtumor [37]. Eine weitere Indikation zur Entfernung des Primärtumors ist die Absicht, eine tumorspezifische Immuntherapie durchführen zu wollen. Zur Herstellung der Vakzine wird Tumormaterial benötigt [38]. Für die initiale Tumornephrektomie vor Immuntherapie gibt es eine Reihe von Gegenargumenten. Die Tumornephrektomie ist für Patienten mit einem metastasierten RCC mit einer relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate belastet. Eine Komplikationsrate von 13 % nach Tumornephrektomie zeigte eine kritische Analyse des nationalen Krebsinstituts der USA. 35 der 93 (somit 40%) hierbei untersuchten Patienten, die einer Tumornephrektomie in Vorbereitung auf die Immuntherapie erhielten, konnten anschließend wegen chirurgischer Komplikationen oder wegen eines massiven Tumorprogresses der Immuntherapie nicht mehr zugeführt werden [39].

In tierexperimentellen Untersuchungen konnten Bennett und Eschenbach nachweisen, dass die Tumornephrektomie zu einer Insuffizienz des Immunsystems beiträgt und daraus eine Progression des Tumorleidens sowie eine ineffektive medikamentöse Behandlung resultieren können [32,40]. Andere Autoren berichten über akzeptable Ansprechraten von 8-26 % bei der primären hochdosierten Immuntherapie ohne vorausgegangene Tumornephrektomie. Bei Patienten mit partieller oder kompletter Remission der Metastasen wurde anschließend die Tumornephrektomie durchgeführt [41,42]. Die Vorteile einer hinausgezögerten Tumornephrektomie sind die Vermeidung der unnötigen perioperativen Morbidität und der rasche Beginn einer systemischen Behandlung. Unter einer hochdosierten Immuntherapie ist eine Remission eines metastasierten RCC mit belassenem Primärtumor möglich, jedoch ist die Zahl der Patienten, die von diesem Behandlungskonzept profitieren, klein (7%) [37,41,42]. Von den meisten Autoren wird momentan die primäre Tumornephrektomie mit anschließender systemischer Immuntherapie favorisiert. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem guten bis moderaten Allgemeinzustand und mit einer kleinen bis moderaten Tumormasse den größten Nutzen aus diesem Behandlungskonzept ziehen [43,44]. Insgesamt muss die Rolle der Tumornephrektomie in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem RCC differenziert betrachtet werden. Wenn nur ein begrenztes resektables Metastasenvolumen vorliegt, ist die radikale Tumornephrektomie mit Resektion dieser Solitärmetastase unter kurativer Zielstellung ein allgemein anerkanntes Konzept der Uroonkologie. Die zukünftige Aufgabe ist es, mit Hilfe von kontrollierten und randomisierten Studien, den Stellenwert der Tumornephrektomie innerhalb von multimodalen Behandlungskonzepten für die Therapie von Patienten mit metastasiertem RCC zu bestimmen [45].

3.3.4 Stellenwert der Metastasen Chirurgie

Indikationen für die Metastasen Chirurgie sind einerseits die vollständige Resektion aller Herde mit dem Ziel der Lebensverlängerung sowie andererseits die zwingende palliative Indikation zur Therapie oder Prävention von Symptomen, die die Lebensqualität beeinträchtigen.

Ein Langzeitüberleben ist nur zu erwarten, wenn kein Tumorgewebe zurückgelassen wird [30]. Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, dass die N-Kategorie zum Zeitpunkt der Primäroperation einen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben bei späterer Metastasenresektion darstellt. Die Anzahl der resezierten Metastasen ist ebenfalls ein relevanter Prognosefaktor. Weiterhin ist festzustellen, dass auch die wiederholte Resektion von Metastasen sinnvoll ist, wenn in kurativer Absicht operiert werden kann und dadurch die Gesamtprognose bezüglich der postoperativen Morbidität und Mortalität nicht negativ beeinflusst wird. Nicht kurativ zu resezierende Herde sollten nur in Ausnahmefällen entfernt werden. Bei Patienten mit einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand oder einer positiven N-Kategorie ist eine Operation eher abzulehnen [46]. In jedem Fall gilt es, bei einer symptomatischen Metastasierung eine Schmerzbehandlung durchzuführen. Die palliative Metastasenchirurgie bei Tumorprogress nach Nephrektomie ist nach der bisherigen Datenlage den konservativen Therapieformen überlegen und sollte deshalb favorisiert werden [47].

3.4 Nichtoperative Therapie des metastasierten Nierenzellkazinoms

3.4.1 Stellenwert der Embolisierung

Die palliative Embolisierung ermöglicht eine definitive Blutstillung bei einer Makrohämaturie und verbessert dadurch die Lebensqualität der Patienten. Bei metastasierten RCC wurde die Embolisierung der tumortragenden Niere mit verspäteter Tumornephrektomie (3-5 Tage) unter der Vorstellung durchgeführt, dass durch die Nekrose des Tumors eine Immunreaktion des Körpers auf dessen Bestandteile provoziert wird. Aufgrund der hohen Mortalität dieses Verfahrens von 5,8 % und der in 80 % der Fälle sich bereits in den ersten 6 postoperativen Monaten entwickelnden Progression des RCC wird diese Therapie, außer unter palliativen Gesichtspunkten, zur Unterbindung einer Makrohämaturie, allgemein nicht mehr angewendet [48].

3.4.2 Ergebnisse der Chemotherapie

Zahlreiche Zytostatika wurden in vielen Phase-I- und Phase-II-Studien auf ihre Verwendbarkeit beim metastasierten RCC untersucht. Die meisten bekannten Zytostatika einschließlich der neueren Medikamente wie Taxane, Topotecan, Gemcitabine und Navelbine wurden als Monochemotherapie untersucht. In diesen Studien wurden überwiegend Remissionsraten unter 10 % beobachtet [49]. Mit Ausnahme von Cyclophosphamid (Responserate bis 21 %) und Vinblastin (Responserate bis 24 %) [50] müssen sämtliche getesteten Substanzen als nahezu wirkungslos eingestuft werden. Die Ursache dafür liegt darin, dass etwa 80 % der RCC das MDR-Gen (Multi-drug-resistance-Gen) exprimieren, das nur einen von verschiedenen Resistenzmechanismen der Zelle gegen zytostatische Substanzen kodiert [50]. Die Wirksamkeit von Vinblastin ist dosisabhängig und bei einer angewendeten Dosis von 0,1-0,2 mg/kg KG wird eine Ansprechrate von etwa 15 % erreicht. Daher wird Vinblastin auch in Kombination mit Interferon angewendet. Insgesamt waren die Ergebnisse der alleinigen Chemotherapie des metastasierten RCC unbefriedigend.

3.4.3 Ergebnisse der Hormontherapie

Die Hormontherapie des metastasierten RCC ist in der Regel eine Antiöstrogentherapie. Verwendete Substanzen waren Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Tamoxifen. In Kombination mit Interferon wurde auch Flutamid, ein nichtsteroidales Antiandrogen, eingesetzt. Die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie des metastasierten RCC konnte bisher nicht belegt werden. In ersten Studien wurden Ansprechraten bis zu 17 % beim metastasierten RCC beschrieben, jedoch sprachen in nachfolgenden Studien lediglich 2 % der behandelten Patienten auf MPA an [51]. Atzpodien et al. [52] ermittelten in einer Phase-III-Studie im Tamoxifenarm eine Remissionsrate von 0%. Pizzocaro et al. legten 1986 eine prospektiv randomisierte Studie mit MPA in der adjuvanten Therapie des nichtmetastasierten Nierenzellkarzinoms vor. Die histologische Bestimmung von Steroidhormonrezeptoren an RCC scheint für eine höhere Differenzierung der rezeptorpositiven Tumoren und damit für eine günstigere Prognose zu sprechen. Eine Korrelation zwischen der

Expression von Hormonrezeptoren mit dem Krankheitsverlauf konnte jedoch nicht bewiesen werden. Die Progressionsrate erwies sich, bei einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate im MPA-Arm, für behandelte und unbehandelte Patienten mit hormonrezeptorpositiven RCC als gleich [53].

3.4.4 Strahlentherapie

Das palliative Potential der Strahlentherapie ist sehr hoch und im Regelfall einer analgetischen medikamentösen Behandlung vorzuziehen. Die strahlentherapeutische Technik ist hierbei dem Therapieziel anzupassen, um mit dem Einsatz größerer Einzeldosen die Dauer der Strahlentherapie zu verkürzen. Die Strahlentherapie von Knochenmetastasen erfolgt bei Schmerzen und beim Bestehen der Gefahr einer pathologischen Knochenfraktur. Bei Patienten mit mehreren Knochenmetastasen ist es sinnvoll, nur die Metastasen zu bestrahlen, die die stärksten Symptome verursachen. Die Kombination mit einer systemischen Therapie ist hierbei zu bevorzugen. Innerhalb von 3 Monaten lassen sich bei 89-90 % aller Patienten die Schmerzen beeinflussen, bei 50 % aller Patienten sistieren sie [54]. Gleichzeitig kommt es bei der palliativen Strahlentherapie bei 60-70 % der Patienten zu einer Kalkeinlagerung im osteolytischen Bereich und dadurch zu einer Stabilisierung des Knochens [55].

Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen ist vom Ausmaß der neurologischen Ausfallserscheinungen abhängig. Nach der Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung beträgt die mittlere Überlebenszeit 3–8 Monate. Die gleichzeitige Gabe von Steroiden ist für eine begrenzte Zeit notwendig. Die kombinierte operative und Strahlenbehandlung ist nur für wenige ausgewählte Patienten sinnvoll. Zu dieser Gruppe zählen Patienten mit RCC und solitären Metastasen mit langem Intervall zur Behandlung des Primärtumors, mit geringen neurologischen Ausfallserscheinungen und kontrollierter Tumorerkrankung außerhalb des ZNS. Bei Patienten mit solitären Hirnmetastasen wird die mikrochirurgische Resektion mit anschließender Ganzhirnbestrahlung bevorzugt. Dieses aggressive Vorgehen scheint im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung das Überleben der Patienten zu verlängern. Jedoch sind viele Patienten aufgrund des multiplen Vorkommens ihrer Hirnmetastasen oder des Auftretens an kritischen Lokalisationen inoperabel. Die Radiochirurgie (Gamma Knife)

hat den Vorteil der wiederholbaren Anwendung und ist geeignet für die lokale Behandlung von multiplen Hirnmetastasen, wobei jedoch die behandelbare Metastasengröße gegenüber der Operation eingeschränkt ist. Beide lokale Therapieverfahren ergänzen sich jedoch vorteilhaft. Die Operation von Hirnmetastasen ist aber mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden [56]. Beim metastasierten RCC gibt es Hinweise, dass eine Kombination von Strahlen- und Immunochemotherapie zu einem besserem Ansprechen führt, als es durch eine Strahlen- oder Immunochemotherapie allein zu erreichen ist [57].

3.5 Gentherapie

Im onkologischen Sprachgebrauch versteht man unter einer somatischen Gentherapie das Einschleusen normaler und modifizierter Gene in menschliche Zellen mit dem Ziel der Behandlung einer Krebserkrankung. Die korrektive Strategie mit dem Ziel der Reparatur existierender Gendefekte ist vor allem wegen der Heterogenität der Tumorzellen bei fortgeschrittener Erkrankung nahezu unmöglich. Der Anspruch, alle veränderten Zellen zu 100 % zu erreichen, kann mittels der heutigen Vektor-Technologie nicht erfüllt werden. Diese Strategie wird deshalb außerhalb der Onkologie bei monogenetischen, auf selektive Gewebe beschränkte Erkrankungen angewendet (z.B. zystische Fibrose). Für eine genetisch heterogene und oftmals systemische Tumorerkrankung bietet sich eine zytoreduktive Strategie an. Sie umfasst vor allem immunologische Ansätze, die Induktion von Apoptose, die Modulation von Genen der Drug-Resistance und die enzymatische Aktivierung von sogenannten Prodrugs. Um die Probleme der Heterogenität des genetischen Targets und der Notwendigkeit des Erreichens aller disseminierten Tumorzellen zu umgehen, werden heute beim RCC zytoreduktive Ansätze verfolgt. Das gemeinsame Prinzip dieser Ansätze ist die Transduktion autologer Patientenzellen mit Zytokinen, kostimulierenden Molekülen oder Tumorantigenen. Jedoch ist eine Beeinflussung oder gar eine Heilung des fortgeschrittenen RCC durch diese Ansätze bis heute unbewiesen. Nicht auszuschließen ist, dass der Ansatz der gentherapeutischen Immunstimulation bislang lediglich im falschen klinischen (palliativen) Setting untersucht wurde und eher adjuvant wirkt. Trotzdem das Konzept der Gentherapie steht, werden mit hoher

Wahrscheinlichkeit noch viele Jahre vergehen, bis die Entwicklung geeigneter Vektoren und die Identifikation geeigneter Zielgene zu einer sinnvollen und breiten Anwendung der Gentherapie als Therapiemodalität bei der Behandlung des metastasierten RCC führen wird [58].

3.6 Immuntherapie

3.6.1 Stellenwert der Immuntherapie

Die klinischen Beobachtungen langer progressionsfreier Verläufe bei wenigen Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung und die sehr seltenen dokumentierten Spontanremissionen führten zu der Vorstellung, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Kontrolle und potentiellen Therapie des metastasierten RCC spielen könnte und führten zu einer intensiven Erforschung möglicher Immuntherapien. Die ersten Berichte über die Gabe von rekombinantem Interferon- α mit Ansprechraten von 15-20 % über 6-10 Monate bestätigten die Möglichkeit einer immuntherapeutischen Behandlung [59]. Über die Anwendung Interleukin-2-basierter immunmodulatorischer Therapieansätze wurde von Rosenberg erstmalig 1985 berichtet. In seinen Untersuchungen wurden Patienten mit verschiedenen metastasierten Tumoren mit hochdosiertem IL-2 und Lymphokin-aktivierten Killerzellen (LAK-Zellen) in intravenöser Applikation behandelt. Die Summe der initialen Responserate (CR und PR) lag bei 44 %. [60]. Eine weitere von Rosenberg veröffentlichte Studie der Behandlung von Patienten mit metastasiertem RCC ergab eine Responserate von 33 % mit einer durchschnittlichen Responsedauer von 10 (CR) und 6 (PR) Monaten [61]. Verschiedene Applikationsformen und Kombinationen von IL-2 mit anderen Zytokinen, wie Interferonen und antineoplastischen Substanzen (Vinblastin, 5-Fluorouracil) wurden in den letzten Jahren entwickelt und fanden ihren Ausdruck in einer Vielzahl von klinischen Untersuchungen. Die ersten klinischen Anwendungen von IL-2 zeigten teilweise ein dramatisches Ansprechen mit Remissionen von teilweise großen Tumormassen. Die Möglichkeit der gentechnischen Herstellung der Zytokine führte zu einer Vielzahl von Studienprotokollen, welche langfristige Remissionen unter Immuntherapie bestätigen. Selektionierte Patientengruppen ohne wesentliche

internistische Begleiterkrankungen, welche eine hochdosierte intravenöse Gabe von IL-2 tolerieren konnten, demonstrierten einen Wendepunkt in der Behandlung einer Tumorerkrankung mit ansonsten äußerst schlechter Prognose [59]. Im Vergleich zu früheren immunmodulatorischen Therapieregimen, welche zum Teil auf der intravenösen Gabe von IL-2 basierten und dadurch teilweise intensivmedizinische Behandlungsbedingungen erforderlich machten, erweist sich die Immunochemotherapie durch die Senkung der Toxizität als eine für den Patienten tolerable und ambulant durchführbare Therapieform. Unter der Immunmodulation kommt es jedoch zu einer nicht zu vernachlässigenden Einschränkung der Lebensqualität der behandelten Patienten. Der Einfluss auf die Lebensqualität einerseits und der rein palliative Charakter der Immunochemotherapie sowie ihre hohe Kostenintensität andererseits, machen eine Patientenselektion erforderlich. Der physische Performance-Status des Patienten sowie die Anzahl und Art der Metastasenlokalisationen sind dabei von entscheidender Bedeutung. Obwohl anhaltende komplette Remissionen eine Seltenheit darstellen und bisher nur wenige Daten über das Langzeitüberleben vorliegen, erscheint momentan die Immunochemotherapie als einzige sinnvolle Therapieoption beim metastasierten RCC zu gelten, bei dem eine R0-Resektion der Metastasen technisch oder funktionell nicht realisierbar ist [62].

3.6.2 Immuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Aktiv-spezifische Immunisierung

Im adjuvanten und auch im palliativen Ansatz werden beim RCC seit ca. 20 Jahren immunologische Verfahren im Sinne einer unspezifischen Immuno(chemo)therapie als auch einer aktiv-spezifischen Vakzinierung eingesetzt. Von der aktiv-spezifischen Immunisierung spricht man, wenn versucht wird, die Immunreaktion des Patienten gegen seinen eigenen Tumor durch Vakzinierung mit biologisch oder chemisch modifizierten autologen bzw. allogenen Tumorzellen zu modulieren. Die Grundlage für die Immunisierung bilden hierbei tumorassoziierte Antigene und tumorspezifische Antigene.

Für das RCC konnte bisher nur eine beschränkte Zahl solcher Antigene identifiziert werden. Zur Tumorzellvakzinierung werden devitalisierte, autologe Tumorzellen oder auch Tumorzellmembranfragmente (Tumoronkolysate) verwendet. Eine ideale Tumorzellvakzine sollte infolge einer adäquaten Antigenpräsentation im Verbund mit MHC-Klasse-I / II-Molekülen zur Differenzierung zytotoxischer CD8 + -T-Lymphozyten führen. Dies kann durch Aktivierung im Verbund mit CD4 + -Helfer-T-Zellen und der Freisetzung von Zytokinen oder auch durch Vermittlung von antigenpräsentierenden Zellen, wie den dendritischen Zellen (DC), erfolgen. Um die Antigenität zu erhöhen, erfolgt die Beigabe von Adjuvantien wie Zytokinen, BCG, Candida-Antigen, *Corynebacterium parvum* oder apathogenen Viren. Durch diese Aktivierung des spezifischen körpereigenen Immunsystems können Antigene auf Tumorzellen erkannt und eine geeignete Immunantwort ausgelöst werden, um maligne Zellen zu eliminieren (Induktion von sekundären Zytokinen, gesteigerte zytotoxische Zellaktivität bzw. Helferzellaktivität als diskutierte Wirkmechanismen).

Die wichtige Voraussetzung für ein immunologisches Konzept wie der Vakzinierung ist eine möglichst geringe Tumorlast. Für die fehlende Effizienz der Vakzinierung wird eine eingeschränkte Immunkompetenz des Patienten bei großer Tumorlast diskutiert. Daneben wird diskutiert, ob Tumorzellen über auto- oder parakrine Sekretion von Modulatoren im Milieu des soliden Tumors spezifische tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) deaktivieren bzw. Resistenzmechanismen gegenüber den zytotoxischen Effekten von TIL entwickeln können. Die Behandlung von Patienten mit metastasiertem RCC erbrachte bezüglich der Vakzinierung keine signifikanten Remissionen. Im adjuvanten Einsatz der Vakzinierung finden sich in Phase-II-Studien erfolgversprechende Ergebnisse, die auch in prospektiv randomisierten Phase-III-Untersuchungen bestätigt werden konnten. Neue Konzepte wie Peptidvakzine, DC-Vakzine, Antikörpertherapien und Gentherapien haben einen rein experimentellen Charakter [63,64]. Für die von Jocham et al. [65] im Februar 2004 im Lancet publizierte GCP-konforme Phase III-Studie wurde die Wirksamkeit einer adjuvanten Tumorzellvakzine nach radikaler Tumornephrektomie nachgewiesen. Die Reduktion des Progressionsrisikos wurde erreicht. Nach 70 Monaten lag das progressionsfreie Überleben in der Vakzinegruppe bei 72% und in der Kontrollgruppe bei 59,3% ($p=0,0204$). Die Nebenwirkungen waren minimal und die Lebensqualität wurde durch die Vakzinierung nicht negativ beeinflusst.

Trotz aller publik gemachten Kritikpunkte an der Jochem- Studie kann die adjuvante Vakzinierung bei Patienten nach radikaler Tumornephrektomie für ein organbegrenzt RCC >2,5 cm in Betracht gezogen werden, weil das progressionsfreie Überleben in der behandelten Gruppe tendenziell besser war. In der palliativen Therapie jedoch kann die aktiv-spezifische Immunisierung nach der gegenwärtigen Datenlage nicht als Standardverfahren angesehen werden.

3.6.3 Immunochemotherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Kombinationsimmuntherapie mit Zytokinen und anderen Wachstumsfaktoren

Bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem RCC werden unterschiedliche Zytokine eingesetzt. Dabei haben die Interferone, vor allem Interferon- α und Interleukin-2 eine besondere Bedeutung. In der Prüfung befinden sich ebenfalls andere Zytokine wie Interleukin-4, Interleukin-6, Interleukin-10 und der hämatopoetische Wachstumsfaktor GM-CSF allein oder in Kombination mit Interleukin-2. Das Immuntargeting gilt als experimentelle Anwendung von Zytokinen, wobei man sich die Expression von Zytokinrezeptoren auf Nierenzellkarzinomzellen zunutze macht, um toxische Substanzen durch Kopplung an das entsprechende Zytokin an die Nierenzellkarzinomzellen zu lenken [66].

Interleukin-2 und aktivierte Lymphozyten

Interleukin-2 ist ein sehr potentes immunmodulierendes Zytokin und induziert sekundäre Mediatoren und zelluläre Reaktionen, welche gemeinsam die antitumorale Wirkung entfalten. Die nachgewiesene Wirksamkeit der hochdosierten intravenösen IL-2-Gabe beim metastasierten RCC hat 1992 in den USA zur Behandlungszulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) geführt. Die hierbei zugrundeliegende Studie beschrieb eine objektive Remission von 14 % (12 komplette und 24 partielle Remissionen bei 255 behandelten Patienten mit einer medianen Dauer von 30,6 Monaten). Unterschiedliche Applikationsformen von IL-2 wurden im weiteren Verlauf beschrieben. Rosenberg entwickelte die hochdosierte intravenöse Bolusgabe, welche

vor allem in den USA angewandt wird. Nach West erfolgt die mittel-hochdosierte/moderate kontinuierliche intravenöse Infusion von IL-2. In Europa wird die niedrigdosierte subcutane Injektion von IL-2 bevorzugt. Bei pulmonalen Metastasen wird IL-2 auch als inhalative lokale Therapie angewandt. Die Unterschiede bei den verschiedenen systemischen Anwendungen des IL-2 liegen in der Nebenwirkungsrate. Hinsichtlich der Wirksamkeit erbrachten die bisherigen Ergebnisse der verschiedenen IL-2 Applikationsformen beim metastasierten RCC keine signifikanten Unterschiede. Die kombinierte Anwendung der zellulären Therapie mit Lymphokin-aktivierten Killerzellen (LAK) und IL-2 zeigte keine Verbesserung der Behandlungsergebnisse [66].

Interferon- α und Interleukin-2

Schon vor der Ära der rekombinant hergestellten menschlichen Interferone mit aufgereinigten Präparationen wie dem Leukozyten-Interferon von Cantell oder dem partiell gereinigten lymphoblastoiden Interferon, welches von einer menschlichen Burkitt-Lymphom-Zelllinie stammte, wurden erste Behandlungen mit Interferonen beim metastasierten RCC durchgeführt. Die Wirksamkeit der Interferone, im besonderen von Interferon- α , liegt bei etwa 15 % objektiven Remissionen. Durch die Kombination von Interleukin-2 mit Interferon- α konnte das Behandlungsergebnis deutlich verbessert werden. IL-2 und IFN- α -haltige Behandlungsformen führen zu objektiven Tumorremissionen des fortgeschrittenen RCC von 36 % bei guter Gesamtverträglichkeit. Die immunmodulierende Therapie mit subkutan appliziertem rIL-2 und rINF- α konnte als De-facto-Standardtherapie des fortgeschrittenen RCC etabliert werden [66].

Zytokine und 13-cis-Retinsäure

Erste Ergebnisse zur kombinierten p.o. Gabe von 13-cis-Retinsäure mit Chemotherapie und Immunotherapie, bestehend aus rIL-2 und rINF- α , erschienen beim fortgeschrittenen RCC vielversprechend. Die alleinige Anwendung von 13-cis-Retinsäure erwies sich bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem RCC als

nicht wirksam. Klinische Studien bezüglich einer Kombinationsbehandlung von 13-cis-Retinsäure und einer Immuntherapie bestätigen, dass die 13-cis-Retinsäure keine Nebenwirkungen stärkerer Ausprägung verursachte und es zu keinen lebensbedrohlichen Komplikationen im Verlauf der potentiell synergistischen Biochemotherapie kam [66]. Die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung von Roigas et al. [67] ergaben keine Verbesserung der therapeutischen Effizienz der Kombination der Immunochemotherapie mit der 13-cis-Retinsäure bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Kombinierte Immunochemotherapie

Durch die Kombination chemotherapeutischer und immuntherapeutischer Konzepte wird ein additiver oder synergistischer Effekt bei zwei unterschiedlichen Wirkmechanismen ohne wesentliche Erhöhung der substanz eigenen Nebenwirkungen erzielt. Die Kombination von Interferon- α mit Chemotherapeutika wie Vinblastin oder 5-Fluorouracil ergab nur eine fragliche Verbesserung der Ergebnisse im Vergleich mit Interferon- α allein. Vielversprechende Ergebnisse zeigen Kombinationstherapien mit Interleukin-2, Interferon- α und 5-Fluorouracil [66,68]. Im Vergleich zu früheren immunmodulatorischen Therapieregimen, die zum Teil auf der intravenösen Gabe von Interleukin-2 basierten und dadurch intensivmedizinische Behandlungsbedingungen erforderlich machten, erweist sich die Immunochemotherapie als eine für den Patienten tolerable, ambulant durchführbare Therapieform. In den aus der Literatur bekannten Studien unter Anwendung des oben genannten immunmodulatorischen Schemas ergaben sich objektive Ansprechraten (CR+PR) von 29% [62]. Die von Hofmockel und Atzpodien angegebenen, etwas höheren Ansprechraten von 38% und 39% [69,70] könnten Ausdruck einer vergleichsweise besseren Patientenselektion sein. Atzpodien et al. berichteten bei einer Ansprechrate von 39% über ein progressionsfreies Intervall von 8 – 47 (CR) und 3 – 31 (PR) Monaten. Dabei zeigte sich besonders bei pulmonalen Metastasen ein gutes Ansprechen von 67% (CR,PR und SD) [69].

Inhalative Behandlung mit IL-2 beim pulmonal metastasierten RCC

Interleukin-2 ist nach Vernebelung redetektierbar und bleibt bioaktiv. Inhaliertes IL-2 induziert ein Ansteigen der immunkompetenten Zellen in der bronchoalveolären Lavage und erhöht die akzessorische Funktion der alveolären Makrophagen. Hierbei wurden bisher nur Patienten mit einer dokumentierten pulmonalen oder mediastinalen Tumorlast behandelt. Bei 61 % der behandelten Patienten konnte das Tumorwachstum entweder durch komplettes oder partielles Ansprechen oder Stabilisierung gestoppt werden. Die Gesamtansprechrage betrug hierbei 16 % (1% komplettes Ansprechen und 15 % partielles Ansprechen). Die mediane Ansprechzeit betrug 9,6 Monate. 45 % der behandelten Patienten hatten einen stabilen Krankheitsverlauf mit einer medianen Dauer von 6,6 Monaten [71]. Ein Vorteil der Inhalationstherapie ist, dass sie auch bei Patienten angewendet werden kann, die aufgrund internistischer Begleiterkrankungen für eine systemische Therapie nicht in Frage kommen. Ebenso profitieren aber auch Patienten, die mit einem guten Allgemeinzustand für eine systemische Therapie geeignet wären, von der inhalativen Therapie. Da eine Metastasierung immer Ausdruck einer systemischen Erkrankung ist, gibt es eine Rationale zur Behandlung mit einer Kombination aus systemischer und inhalativer Therapie. Dies trifft besonders für Patienten mit zusätzlicher Metastasenlokalisation außerhalb der Lunge zu. Beim Einsatz von niedrig dosiertem systemischen IL-2 in der Kombination mit der inhalativen Therapie waren die Nebenwirkungen tolerabel, was letztendlich eine Langzeittherapie ermöglichte. Unter einer Langzeittherapie kann es auch zu einem langanhaltenden klinischen Tumoransprechen kommen und somit das Überleben signifikant verlängert werden [71].

3.6.4 Komplikationen und Kontraindikationen der Immunochemotherapie

Für den Einsatz der Zytokine bestehen klar definierte Nebenwirkungsgrenzen, um die Patienten durch eine palliative Therapie nicht zu gefährden. Wegen der ausgeprägten Toxizität wurde statt der intravenösen Interleukin-Injektion zunächst die Dauerinfusion über 24 Stunden gewählt, welche mittlerweile in Europa von der subkutanen Injektion

abgelöst worden ist. Wesentliche Nebenwirkungen der Immunochemotherapie sind nachfolgend zusammengefasst:

| | |
|---|----------|
| - Fieber / Schüttelfrost | 100% |
| - Schwächegefühl / Müdigkeit | 100% |
| - Hypotonie | 60 – 80% |
| - Juckreiz / exfoliative Dermatitis | 60 – 80% |
| - trockener Mund / Geschmacksstörungen | 60 – 80% |
| - Muskel- / Gelenkschmerzen | 60 – 80% |
| - Kopfschmerzen | 60 – 80% |
| - Übelkeit / Erbrechen / Appetitlosigkeit | 30 – 40% |
| - Neurotoxizität / Verwirrtheit | 10 – 20% |
| - Dyspnoe (capillary leak bei IL-2) | 10 – 20% |
| - Durchfall | 10 – 20% |
| - Hustenreiz | 10 – 20% |
| - Myelosuppression | 5 – 10% |
| - Hyper- / Hypothyreose | <5% |

Als akute Nebenwirkung von Interleukin-2 kann das sogenannte „capillary leak syndrome“ zu Dyspnoe (cave: Lungenödem) und lebensbedrohlicher Hypotension, bedingt durch die Einlagerung von Flüssigkeit in das Interstitium infolge der erhöhten Kapillardurchlässigkeit, führen. Weiterhin können durch das „capillary leak syndrome“ kardiale Arrhythmien, Angina pectoris (schwere Rhabdomyolyse und Myokardschäden), gastrointestinale Blutungen, Niereninsuffizienz und eine veränderte Bewusstseinslage, ausgelöst werden. Die Intubation sowie eine intensivmedizinische Behandlung kann dadurch erforderlich werden. Depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle und Halluzinationen stellen Komplikationen des zentralen Nervensystems dar. In Abhängigkeit von der Serumkreatininkonzentration ist Interleukin-2 nephrotoxisch. Hepatotoxische Wirkungen der Zytokine äußern sich in einer Erhöhung der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase sowie der Laktatdehydrogenase. Gelegentlich tritt eine Erhöhung von Bilirubin auf. Während der Behandlung treten bei den meisten Patienten durch den suppressiven Effekt auf das Knochenmark eine

Lymphozytopenie sowie eine Eosinophilie, selten eine Hämorrhagie, auf. 24 – 48 Stunden nach Behandlungsende geht dieser Zustand jedoch in eine Rebound-Lymphozytose über, welche nicht als unerwünschte Begleitreaktion betrachtet wird und mit der antitumoralen Aktivität der Interleukine zusammenhängen könnte. Bezüglich der Haut und der Schleimhäute können Reaktionen an der Injektionsstelle wie Knötchenbildung, Erythem, Ausschlag und exfoliativer Dermatitis bis zur Nekrose auftreten. Störungen des endokrinen Systems können sich in Hypokalzämie, Hypo- und Hyperthyreose sowie einer Hyperglykämie äußern. Allgemeine Nebenwirkungen sind Fieber mit oder ohne Schüttelfrost, Arthralgien, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme sowie Gewichtsabnahme. Seltener treten Myalgien, Myasthenie, Hypothermie sowie Überempfindlichkeitsreaktionen bis zur Anaphylaxie auf. Die Nebenwirkungen der Zytokine sind gleichwertig, finden sich jedoch bei den Interleukinen in stärkerer Ausprägung als bei den Interferonen. Vor Therapiebeginn sollte eine Hirnmetastasierung ausgeschlossen sein, denn die Therapie der Hirnmetastase ohne Zytokineinsatz ist vorrangig. Bei bekannter Hirnmetastasierung führt eine Zytokintherapie zu einem erhöhten Risiko für Krampfanfälle und steigert die Ausprägung eines Hirnödems (Exazerbation der Krankheitssymptome). Akute Kreislauferkrankungen (z.B. instabile Angina pectoris, Zustand nach frischem Myokardinfarkt) sollten aufgrund der regelhaften Flüssigkeitsverschiebungen unter einer Zytokintherapie nicht vorliegen. Durch eine Niereninsuffizienz wird die zytokinbasierte Immuntherapie erheblich kompliziert. Eine Kontraindikation ist der Zustand nach einer Transplantation mit notwendiger immunsuppressiver Therapie, sowie alle anderen Formen der immunsuppressiven Therapie. Zytokinbasierte Immuntherapien sind bei Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Floride Infektionen sind vorher zu therapieren. Weitere Kontraindikationen für den Einsatz einer zytokinbasierenden Immuntherapie sind Patienten mit einem schlechten Performancestatus (ECOG>2), Patienten mit einem PaO₂ <60mm Hg sowie Patienten mit anderen schweren organischen Erkrankungen.

3.6.5 Lopez-Hänninen- Risiko-Score

Die Vergleichbarkeit klinischer Studien muss kritisch bewertet werden, denn das Therapieansprechen und die Prognose sind von Patient zu Patient unterschiedlich und von den verschiedensten klinischen Prädiktoren abhängig. Lopez-Hänninen, Atzpodien und Kirchner haben das mittlere Überleben von Interleukin-2 behandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom anhand einer prognostischen Stratifizierung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns untersucht. In einer retrospektiven Analyse von 215 konsekutiven Patienten, welche zwischen 1988 und 1993 mit IL-2 haltigen Immuntherapien behandelt wurden, erstellten Lopez-Hänninen et al. eine Risikogruppen-Stratifizierung durch die Anwendung von einfachen klinischen Parametern. In der multivariaten Analyse erwiesen sich eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und ein erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Wert als unabhängige prognostische Faktoren. Ein hoher Neutrophilenwert, niedriges Hämoglobin, extrapulmonale Metastasen sowie das Vorhandensein von Knochenmetastasen waren statistisch unabhängig mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert. Durch den kumulativen Risikoscore, welcher aus der Summe der sechs genannten unabhängigen Variablen besteht, werden drei Risikogruppen unterschieden, welche sich signifikant im medianen Überleben ab Therapiebeginn unterscheiden. Sie unterteilten die Patienten in eine low-risk-Gruppe, welche signifikant länger überlebte (Median m=39,4 Monate), in eine Gruppe mit intermediärem Risiko (Median m=15 Monate) und in eine high-risk-Gruppe (Median m=6,2 Monate) [72]. Die Parameter und die prognostische Stratifizierung ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

| | |
|----------------------------------|----------|
| BKS > 70 mm/1.h | 2 Punkte |
| LDH > 280 U/l | 2 Punkte |
| Hb < 10 g/dl | 1 Punkt |
| Neutrophile > 6 G/l | 1 Punkt |
| nur extrapulmonale Manifestation | 1 Punkt |
| Knochenmetastasen | 1 Punkt |

| | | |
|-------------|--------------------|------------|
| Gruppe I: | gute Prognose | 0 Punkte |
| Gruppe II: | mittlere Prognose | 1-3 Punkte |
| Gruppe III: | schlechte Prognose | > 3 Punkte |

Tabelle 3 / Prognostische Stratifizierung [72]