

4 Patienten und Methode

4.1 Patientenerfassung

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden alle 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- α 2a/VBL, Gruppe 1) oder Interferon-alpha2a/Interleukin-2/ 5-Fluorouracil (IFN- α 2a/IL-2/5-FU, Gruppe 2) behandelt wurden. Dabei handelt es sich um 105 Patienten, deren Krankheitsverläufe von der Tumorerstdiagnose bis zum 31.09.2003 (bzw. bis zum Todeszeitpunkt) nachuntersucht und analysiert wurden. Patienten, in deren Behandlung bereits eine Immuntherapie vorausgegangen war, wurden von dieser Untersuchung ausgeschlossen. Grundlage der Verlaufsanalyse waren die Auswertung der Krankenakten der Klinik und die Unterlagen des den Patienten betreuenden ambulanten Urologen oder des Hausarztes in der Niederlassung sowie erhobener Daten des Tumorzentrums Cottbus. Diese enge Zusammenarbeit sicherte bei allen Patienten die Aufzeichnung jener Parameter, die in dieser retrospektiven Untersuchung Berücksichtigung finden. Es gab keinen Fall, in dem Nachsorgedaten nicht erhoben werden konnten. Somit muss keine „lost-case“-Gruppe angegeben werden. Zur Determinierung der onkologischen Ausgangssituation erfolgte bei allen Patienten vor Beginn der Immunochemotherapie (ICT) ein Ganzkörper-CT (Cranium, Thorax, Abdomen, Becken) und eine Skelettszintigrafie. Bei 96% der Patienten ging der ICT eine Tumornephrektomie voraus und somit war hier das RCC histologisch gesichert. In allen Fällen lagen Metastasen als messbare Markerläsionen vor. Vorbedingungen für eine ICT wurden in einem Patientenalter < 75 Jahren, einem Karnofsky-Index oberhalb von 50 % (ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von 0 – 2) sowie einer Mindestlebenserwartung von 3 Monaten definiert. Darüber hinaus wurden in allen Fällen Hirnmetastasen, Zweitmalignome, eine HIV- und eine floride Hepatitis-Infektion ausgeschlossen. Bei den Patienten mit Zustand nach Tumornephrektomie konnte der pTNM-Status (5.Auflage, 1997) und das Grading

erfasst werden, in allen Fällen wurde die Lokalisation der Metastasen, der Gewichtsverlust und der Kalzium-Blutwert vor Beginn der ICT dokumentiert. Gemäß des Risikoscores nach Lopez-Hänninen erfolgte die Einordnung der Patienten anhand klinischer Parameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit, LDH-Blutwert, Neutrophilenanzahl im Blut, Hb-Blutwert, Metastasierungsort).

Folgende Daten wurden aufgezeichnet und bei der Auswertung berücksichtigt:

- Geburtsdatum
- Patientenalter
- Geschlecht
- Gewicht/ Body-Mass-Index
- Datum der Tumornephrektomie
- Seitenlokalisierung des RCC
- ECOG-Performance-Status
- Startdatum der Immunochemotherapie
- Zeitabstand der Nephrektomie zum Beginn der Immunochemotherapie
- Zeitabstand der Metastasensicherung zum Beginn der Immunochemotherapie
- Nierentumorembolisation
- Metastasen Chirurgie vor Immunochemotherapie
- Radiatio vor Immunochemotherapie
- Ausschluß vorausgegangener ICT bzw. Hormontherapien
- ICT-Schema
- ICT-Therapieziel
- ICT-Dauer
- Nephrektomie (pTNM-Kategorie, pG-Status, pR-Status, Zugangsweg und Therapieziel)
- Metastasenlokalisierung
- Gesamtzahl metastatisch befallener Organsysteme
- Metastasenchronus
- Laborparameter
- Lopez-Hänninen-Risikoscore

- Gewichtsverlust
- Therapieergebnisse
- Remissionsdauer
- Vitalstatus/ Überlebenszeit ab Beginn der Immunochemotherapie
- Progressionsstatus ab Beginn der Immunochemotherapie
- Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse

4.2 Behandlung

Die Therapieschemata der Gruppen 1 (IFN- α 2a/VBL) und 2 (IFN- α 2a/ IL-2/ 5-FU) sind in Tabelle 4 dargestellt. Für jeden Patienten war die Applikation von einem Zyklus avisiert, bei Nachweis eines Therapieansprechens (Komplette und Partielle Remission sowie gegebenenfalls bei Krankheitsstillstand) wurde bis zur dokumentierten Tumorprogression eine Erhaltungstherapie mit IFN- α 2a 5 Millionen IE/m² s.c. (3x/Woche fortlaufend) durchgeführt. In den Fällen einer Tumorprogression wurde ausschließlich symptomorientiert weitertherapiert.

Therapiegruppe 1 (IFN- α 2a/ VBL)	Therapiegruppe 2 (IFN- α 2a/ IL-2/ 5-FU)
IFN-α2a 10 MU/m ² s.c. 3x/ Woche über 6 Wochen	IFN-α2a 6 MU/m ² s.c. d 1 der Wochen 1 u. 4 sowie d 1,3,5 der Wochen 2 u. 3 IFN-α2a 9 MU/m ² s.c. d 1,3,5 der Wochen 5-8
VBL 0,1 mg/kg i.v. als Bolus d 1 u. 22	IL-2 10 MU/m ² s.c. 2x/ Tag d 3,4,5 der Wochen 1 u. 4 IL-2 5 MU/m ² s.c. d 1,3,5 der Wochen 2 u. 3
	5-FU 1000 mg/m ² i.v. als Bolus d 1 der Wochen 5-8
Stationäre Therapie: Woche 1 und Tag 22	Stationäre Therapie: Wochen 1-4 und d1 der Wochen 5-8

Tabelle 4 / Darstellung der Therapieschemata in den Therapiegruppen 1 und 2
(MU = Millionen Einheiten)

4.3 Verlaufskontrolle und statistische Analyse

Generell wurden die Reevaluierungsuntersuchungen, bestehend aus Ganzkörper-CT (Thorax, Abdomen, Becken) und Skelettszintigrafie mit entsprechendem Zielröntgen, in der 9. Woche nach Beginn der ICT durchgeführt. Eine Computertomografie des Craniums erfolgte nur bei klinischen Auffälligkeiten. Die Bewertungen des Therapieerfolges wurde nach den Empfehlungen der WHO-Kriterien vorgenommen. In Fällen der objektiven Tumorremission bestätigte ein unabhängiger Zweitradiologe das Ergebnis. Bei Patienten mit Therapiereponse wurde die Remissionsdauer jeden 3. Monat kontrolliert. Die Erfassung der Remissionsdauer richtete sich ebenfalls nach den Empfehlungen der WHO. Laborchemische Parameter, bestehend aus Hämoglobin, Leukozyten mit Differentialblutbild, Thrombozyten, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, LDH, Kreatinin, Kalzium, Blutsenkungsgeschwindigkeit und einer Urinanalyse, wurden während der ICT und gegebenenfalls der IFN- α 2a-Erhaltungstherapie einmal wöchentlich bestimmt. Die Klassifizierung der Toxizität erfolgte nach den Kriterien des National Cancer Institute (Common Toxicity Criteria). Der primäre Startpunkt dieser Untersuchung war der Beginn der ICT, den Endpunkt stellte der Todeszeitpunkt des Patienten oder der 30.09.2003 dar. Sowohl die Zeit bis zur Tumorprogression als auch das Gesamtüberleben des einzelnen Patienten wurden gemäß dem Startpunkt kalkuliert. Die Berechnung des Gesamtüberlebens erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode, Unterschiede zwischen den Einzelgruppen stellte der Log-rank-Test dar. Mit Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox wurde die prognostische Aussagekraft diverser Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens bewertet. Unterschiede der Patientenverteilung in den Therapiegruppen konnten anhand des Chi²- oder ANOVA-Tests angegeben werden. Bei einem p-Wert <0,05 wurde statistische Signifikanz angenommen.