

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Patientendemografie und Erkrankungscharakteristiken**

#### **5.1.1 Patientenverteilung**

Insgesamt 105 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60 (39-75) Jahren erhielten zwischen Februar 1992 und November 2002 eine Immunochemotherapie (ICT) aufgrund eines metastasierten Nierenzellkarzinoms. Hierbei erfolgt die ICT gemäß dem IFN- $\alpha$ 2a/VBL-Schema (n=70, Gruppe 1) oder dem IFN- $\alpha$ 2a/ IL-2/ 5-FU-Schema (n=35, Gruppe 2). Das durchschnittliche Follow-up der Gesamtstudiengruppe betrug 22,1 (1-119) Monate. Die Verteilung diverser demografischer und erkrankungsbezogener Parameter in der Gesamtstudiengruppe sowie in den einzelnen Therapiegruppen wird in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt. Hinsichtlich der Ausprägung der nachfolgend aufgeführten Kriterien waren die Therapiegruppen nahezu identisch.

**Alters- und Geschlechtsverteilung zu ICT-Beginn**

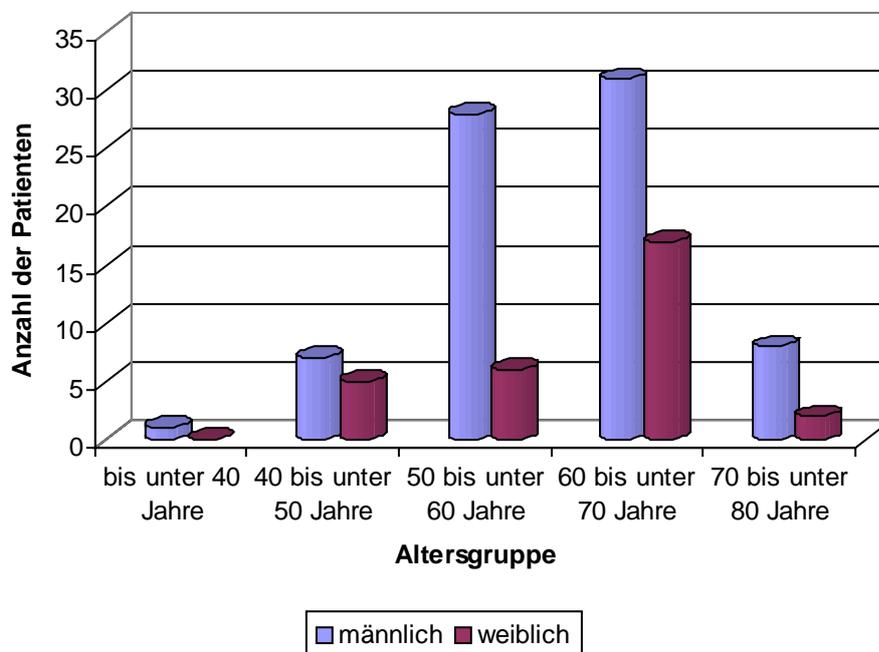


Abbildung 1/ Alters- und Geschlechtsverteilung zu Beginn der ICT

Die Gesamtpatientenzahl teilt sich in 75 männliche (71,4%) und 30 weibliche (28,6%) Patienten auf. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,5 : 1. Zum Beginn der ICT betrug das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe (n=105) 60 Jahre (Median 61 Jahre, Range 39 – 75 Jahre). Bezogen auf die Therapiegruppen (Gruppe 1, n=70, IFN- $\alpha$ 2 $\alpha$ /VBL), (Gruppe 2, n=35, IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU) ergibt sich folgende Altersverteilung. Das Durchschnittsalter der Gruppe 1 betrug 61,2 Jahre (Median 62 Jahre, Range 42 – 75 Jahre), das Durchschnittsalter der Gruppe 2 betrug 57,2 Jahre (Median 58 Jahre, Range 39- 71 Jahre). Im Patientenalter ( $p=0,013$ ) waren somit signifikante Unterschiede evident (Abbildung 1).

### Alters- und Geschlechtsverteilung zu ICT-Beginn

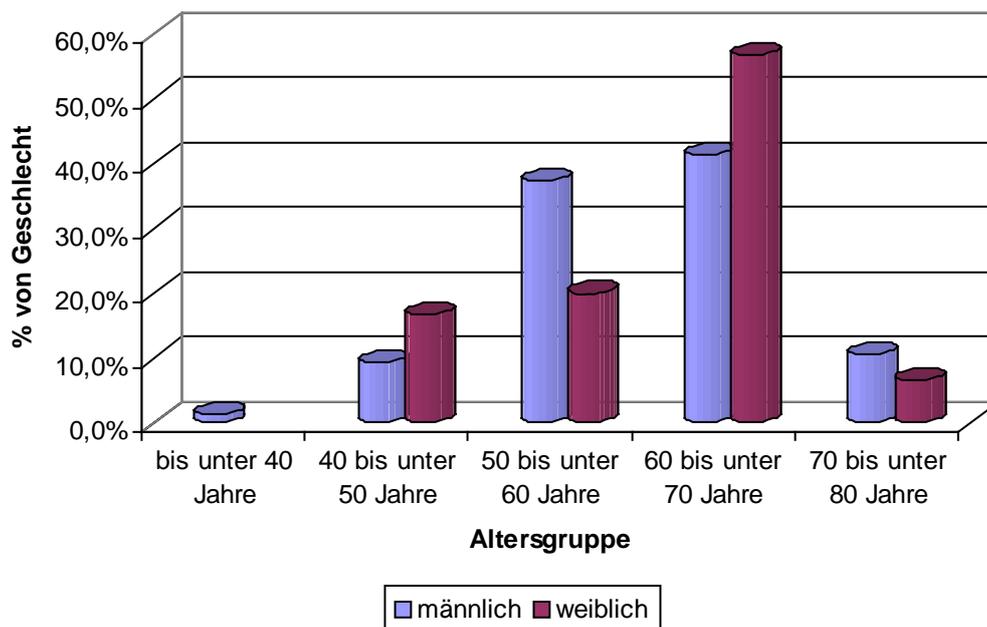


Abbildung 2/ prozentuale Geschlechtsverteilung innerhalb der Altersgruppen

Bezogen auf die angegebenen Altersgruppen findet sich folgende Geschlechtsverteilung innerhalb der Altersgruppen (Abbildung 2,3). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Patienten der Therapiegruppe 2 signifikant jünger waren.

### Alters- und Geschlechtsverteilung zu ICT-Beginn

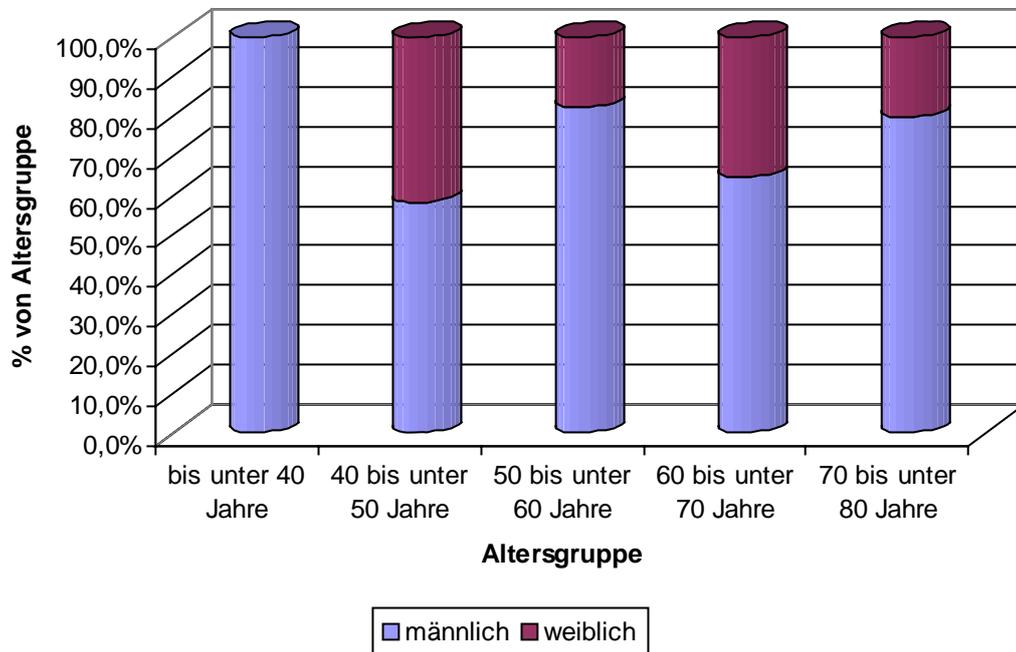


Abbildung 3/ prozentualer Anteil der Geschlechtsverteilung innerhalb der Altersgruppen

#### 5.1.2 Erkrankungscharakteristiken

Bezüglich des durchschnittlichen Follow-up der Gesamtgruppe ( $p=0,555$ ) von 22,1 Monaten (median 17 Monate, Range 1 - 245 Monate) ergibt sich folgende Verteilung für die einzelnen Therapiegruppen. Die Nachbeobachtungszeit für die Gruppe 1 lag im Durchschnitt bei 21,3 Monaten (Median 18 Monate, Range 1 – 119 Monate), die Nachbeobachtungszeit für die Gruppe 2 im Durchschnitt bei 23,9 Monaten (Median 17 Monate, Range 1 – 97 Monate). Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,55$ ).

Die Gewichtsverteilung der Gesamtgruppe betrug im Durchschnitt 81,1 kg (Range 50 – 115 kg). Bezogen auf die Gruppe 1 ließ sich ein Durchschnittsgewicht von 81,6 kg (Range 55 – 115 kg), auf die Gruppe 2 ein Durchschnittsgewicht von 82,3 kg (Range 50 – 115 kg) ermitteln ( $p=0,815$ ). In der Gesamtgruppe wurde ein durchschnittlicher BMI von 27,6 (Range 20,1 – 38,6) ermittelt.

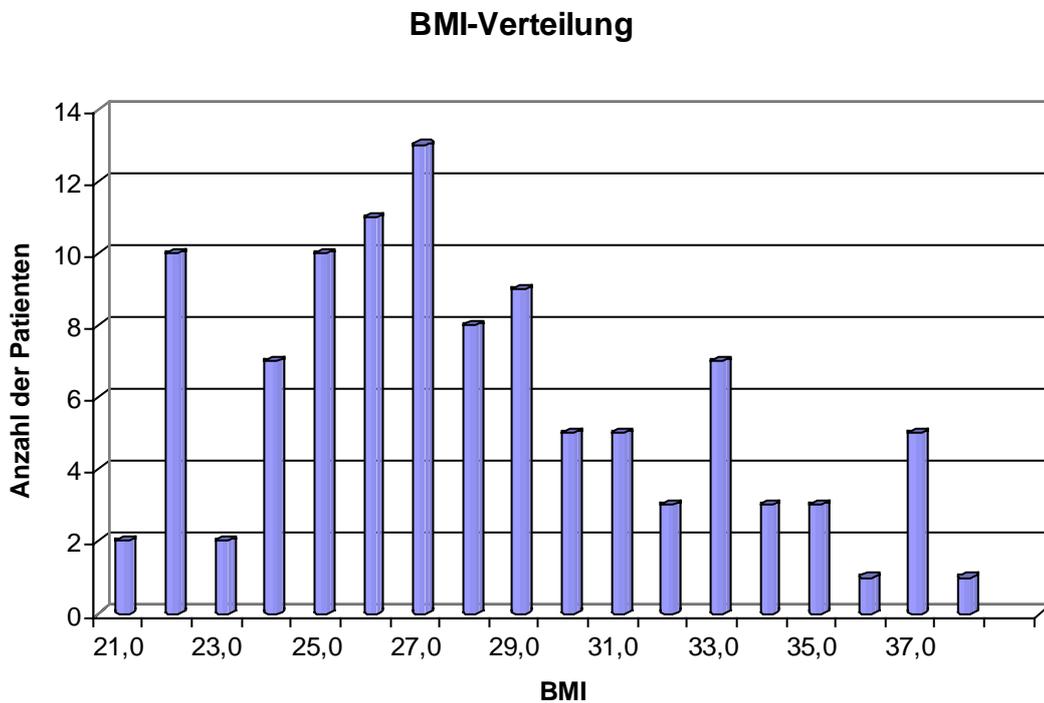


Abbildung 4/ BMI-Verteilung vor ICT-Beginn

Für die Gruppe 1 betrug der durchschnittliche BMI 27,9 (Range 21,3 – 38,6), für die Gruppe 2 betrug der BMI 27,1 (Range 20,1 – 37,6), ( $p=0,376$ ). Die Verteilung der BMI zu Beginn der ICT ist in Abbildung 4 dargestellt.

Der Unterschied der Therapiegruppen gemäß dem ECOG-Perfomancestatus war nicht signifikant ( $p=0,335$ ). Rein deskriptiv sind die Patienten mit der Dreierkombination in einem schlechteren Leistungszustand (ECOG-PS von 2 : 5,8 vs. 14,2%). Innerhalb der Gesamtgruppe findet sich folgende Verteilung des ECOG-Perfomancestatus. Status 0 wiesen 48 Patienten (45,71%), den Status 1 48 Patienten (45,71%) und den Status 2 9 Patienten (8,57%) auf (Abbildung 5). Bezogen auf die einzelnen Therapiegruppen findet sich die folgende Verteilung des ECOG-Perfomancestatus. Innerhalb der Gruppe IFN- $\alpha$ 2a/VBL wiesen 33 Patienten (47,14%) den Status 0 auf, 33 Patienten (47,14%) den Status 1, und 4 Patienten ( 5,71%) den Status 2 auf (Abbildung 6).

### ECOG-Performancestatus

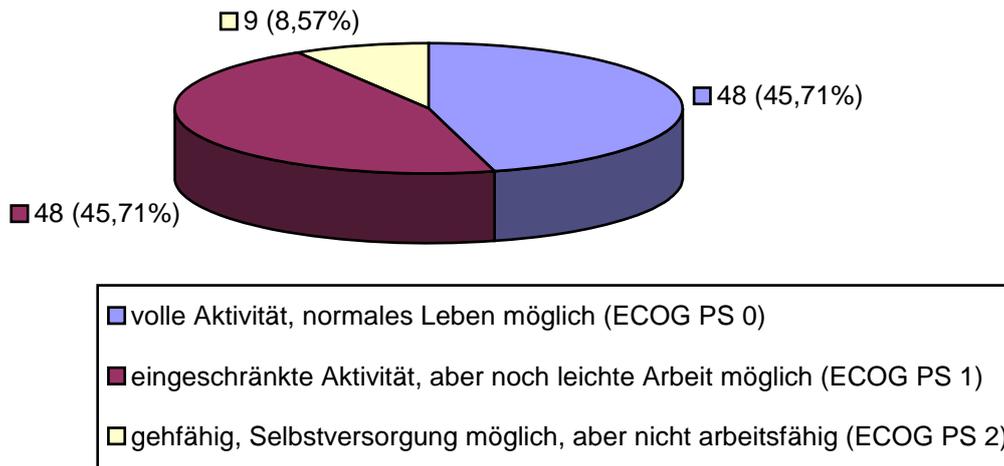


Abbildung 5/ ECOG-Performancestatus der Gesamtgruppe

Innerhalb der Therapiegruppe IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU wiesen 15 Patienten (42,86%) den Status 0, 15 Patienten (42,86%) den Status 1 sowie 5 Patienten (14,29%) den Status 2 auf (Abbildung 7).

Bezüglich der Therapieformen wurde bei 70 Patienten (66,67%) die Immunochemotherapie nach dem IFN- $\alpha$ 2a/VBL-Schema, und bei 35 Patienten (33,33%) nach dem IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU-Schema durchgeführt.

Innerhalb der Gesamtgruppe ergibt sich die folgende Verteilung betreffend des Nephrektomiezieles. Die Nephrektomie als kurativer Therapieansatz wurde bei 69 Patienten (65,71%), als palliativer Therapieansatz bei 32 Patienten (30,48%) durchgeführt. Bei 4 Patienten (3,81%) wurde keine Nephrektomie durchgeführt (Abbildung 8).

### ECOG-Performance-Status, Art der ICT = IF/Vinblastin

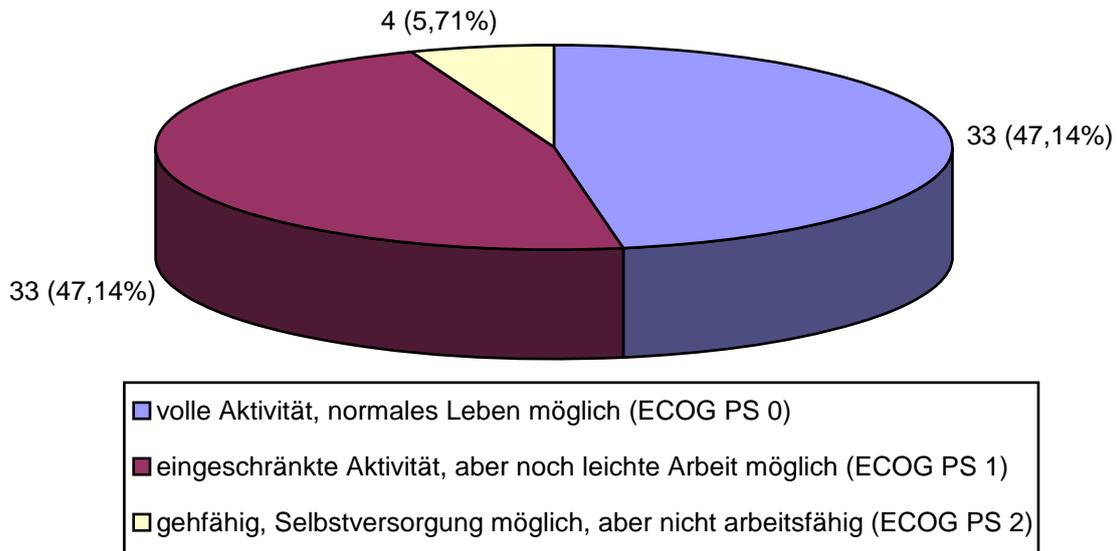


Abbildung 6/ ECOG-Performancestatus der Gruppe IF/Vinblastin

### ECOG-Performance-Status, Patienten mit ICT-Schema IF/IL/5-FU

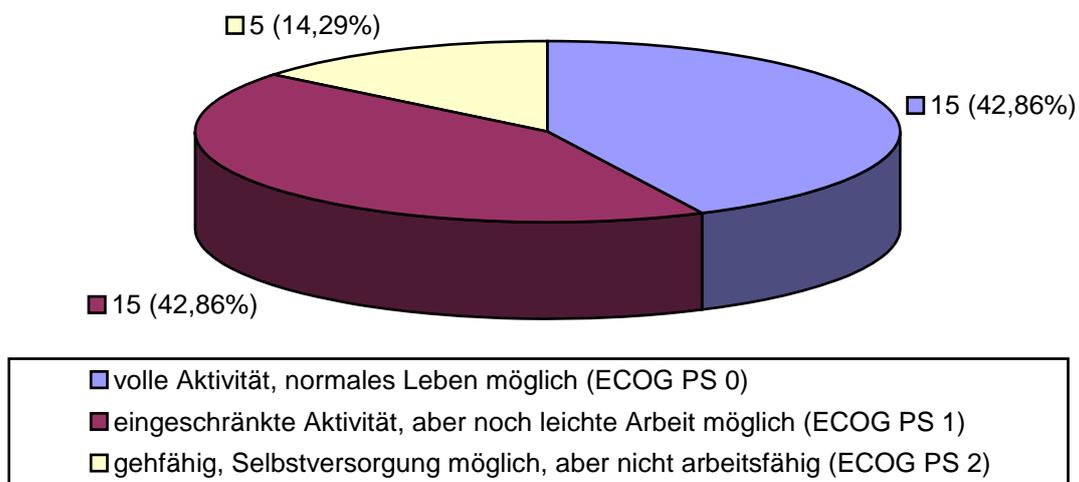


Abbildung 7/ ECOG-Performancestatus der Gruppe IF/IL/5-FU

### Ziel der Nephrektomie

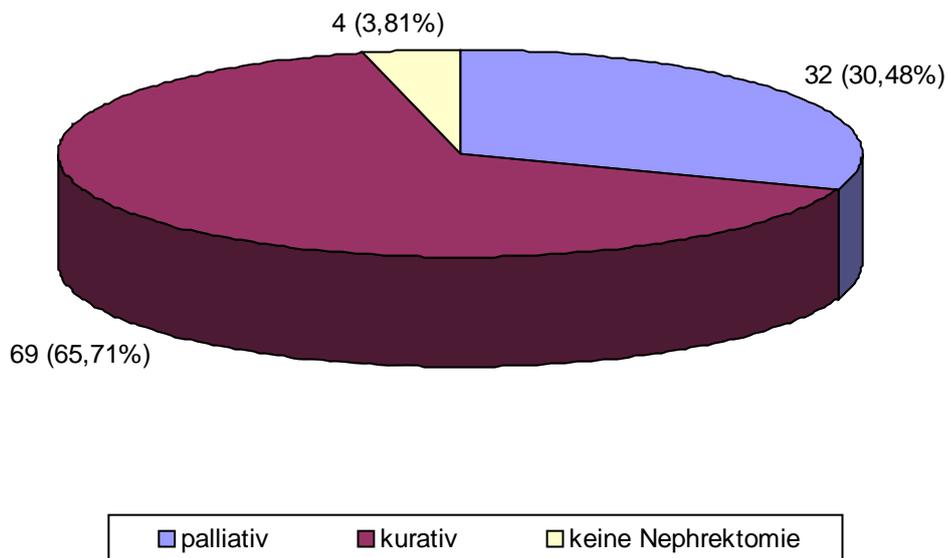


Abbildung 8/ Ziel der Nephrektomie innerhalb der Gesamtgruppe

### 5.1.3 Histologische Klassifikation der Tumoren

Es wurden alle Patienten der Untersuchungsgruppe bezüglich der TNM-Kategorie sowie des Differenzierungsgrades, der Metastasenverteilung sowie des Metastasierungstypes klassifiziert. Der klinische Nachweis von Metastasen ist in allen Fällen erbracht worden. Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Primärtherapie findet sich folgende Verteilung der pT-Kategorie innerhalb der Untersuchungsgruppe. 15 Patienten (14,29%) weisen die Kategorie T1 auf, 35 Patienten (33,33%) die Kategorie T2, 28 Patienten (26,67%) die Kategorie T3a, 20 Patienten (19,05%) die Kategorie T3b und 3 Patienten (2,86%) die Kategorie T4. Bei 4 Patienten (3,01%) konnte die T-Kategorie aufgrund der nicht durchgeführten Tumornephrektomie nicht bestimmt werden (Abbildung 9,10).

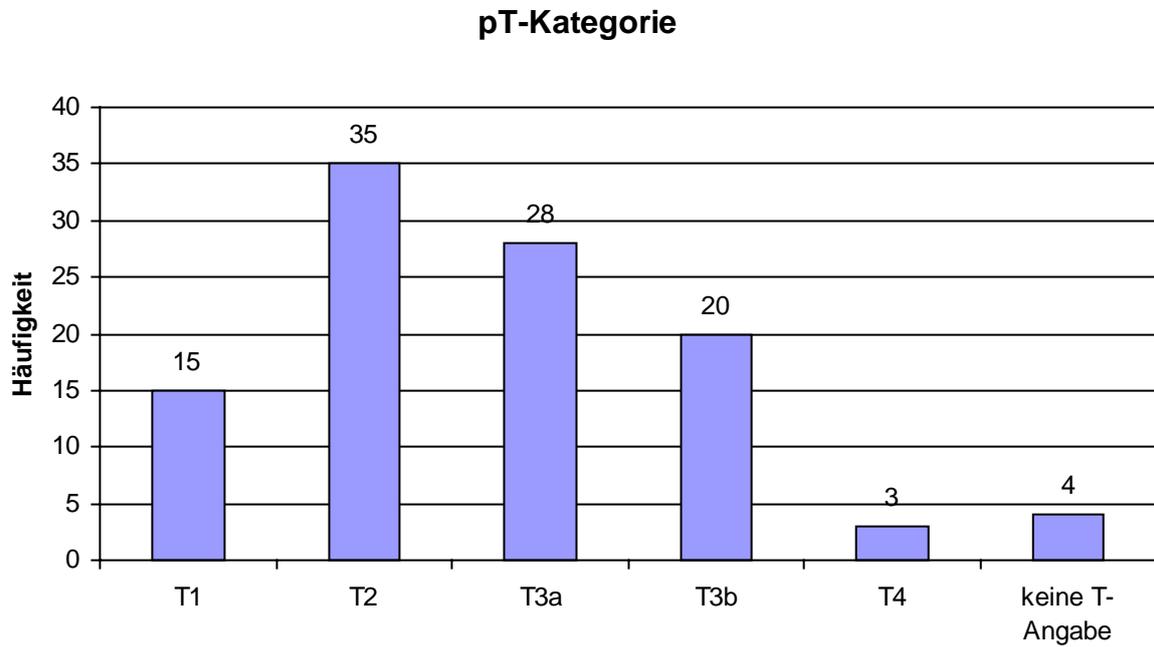


Abbildung 9/ Verteilung der pT-Kategorie innerhalb der Gesamtgruppe

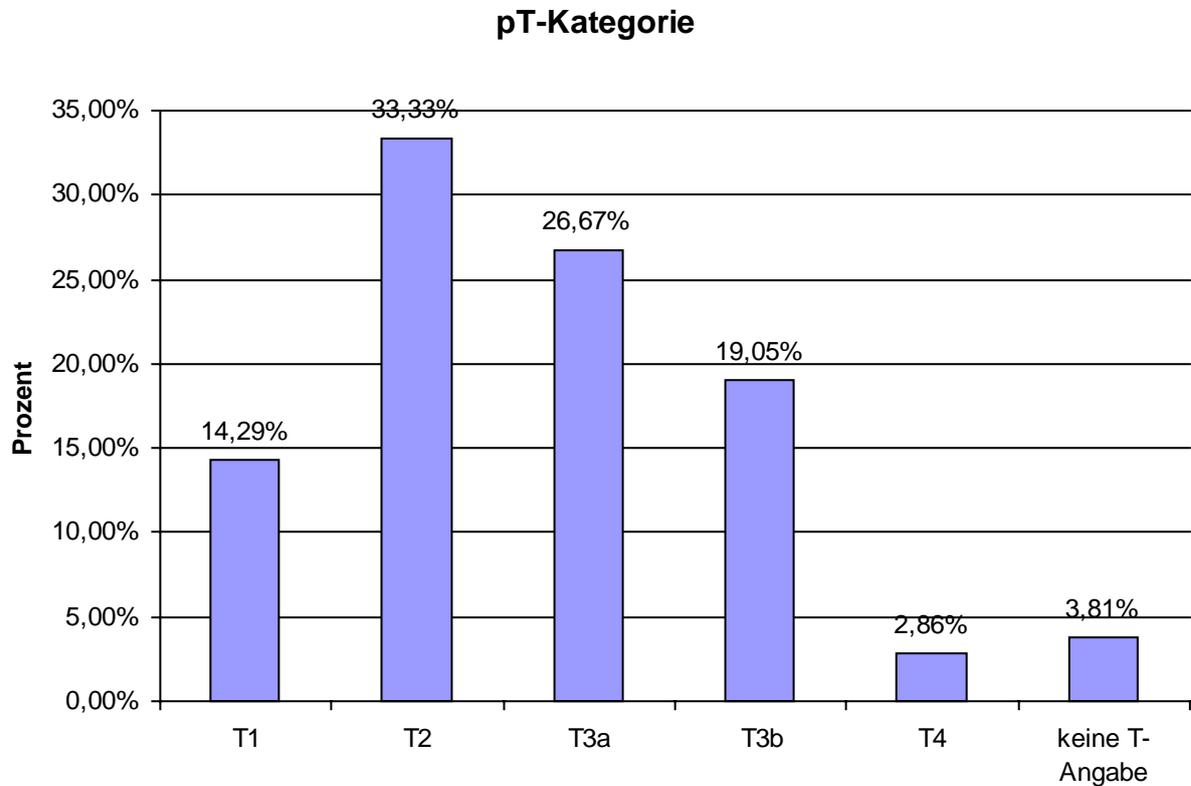


Abbildung 10/ prozentuale Verteilung der pT-Kategorie innerhalb der Gesamtgruppe

Die Verteilung des Gradings der Gesamtgruppe ist in Abbildung 11, die Verteilung der R-Kategorie in Abbildung 12 dargestellt.

Zusammenfassend ergibt sich die nachfolgende Darstellung der Verteilung der Tumorstadien der Gesamtgruppe. Im Stadium pT1,N0,M0 befanden sich nach Abschluss der Primärtherapie 6 Patienten (5,94%), im Stadium pT2,N0,M0 27 Patienten (26,73%), im Stadium pT3,N0-1,M0 36 Patienten (35,64%), im Stadium pT4,N0-1,M0 32 Patienten (31,68%). Bei 4 Patienten konnte kein histopathologisches Staging erfolgen (Abbildung 13).

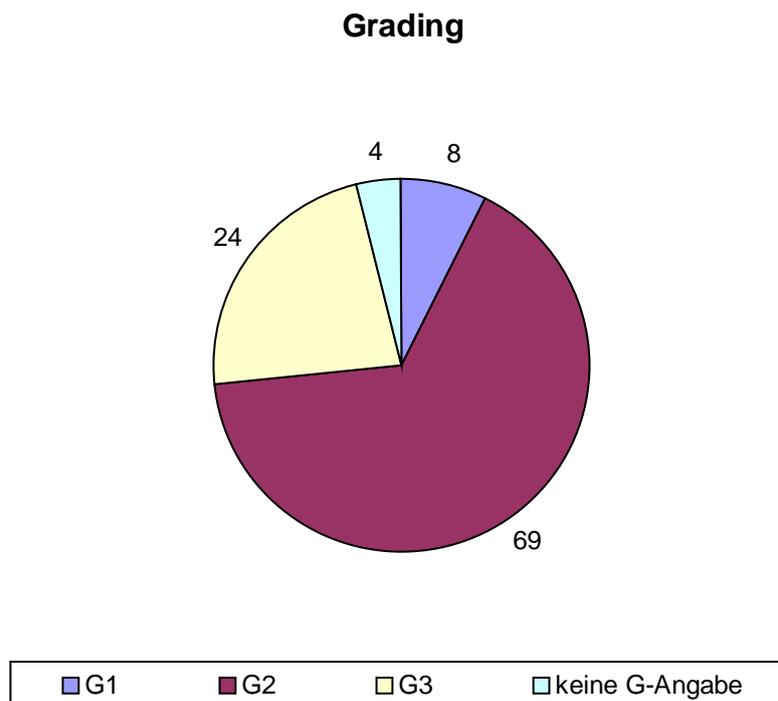


Abbildung 11/ Verteilung des Gradings der Gesamtgruppe

### R-Kategorie

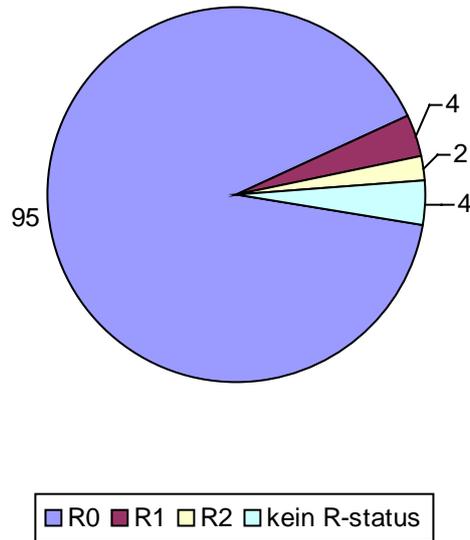


Abbildung 12/ Verteilung des R-Kategorie der Gesamtgruppe

### Stadium der Erkrankung

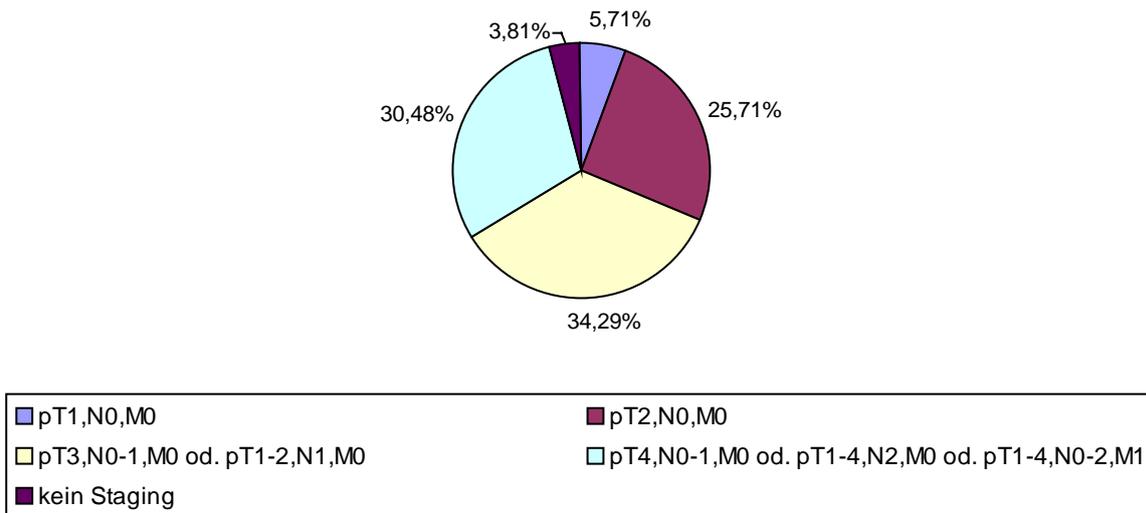


Abbildung 13/ Verteilung der Erkrankungsstadien der Gesamtgruppe

Werden die beiden Therapiegruppen verglichen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Tumorstadien ( $p=0,699$ ). Nach Abschluss der Primärtherapie (Nephrektomie) befinden sich in der Gruppe 1 (IFN- $\alpha$ 2a/VBL) 4 Patienten (5,9%) vs. Gruppe 2 (IFN $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU) 2 Patienten (6,1%) im Tumorstadium pT1,N0,M0. Für die Verteilung des Tumorstadiums pT2,N0,M0 ergibt sich für die Gruppe 1 ein Anteil von 19 Patienten (27,9%) vs. Gruppe 2 8 Patienten (24,2%). Im Tumorstadium pT3, N0-1,M0 od. pT1-2,N1,M0 hat die Gruppe 1 einen Anteil von 26 Patienten (38,2%) vs. Gruppe 2 einen Anteil von 10 Patienten (30,3%). Im Tumorstadium pT4,N0-1,M0 od. pT1-4,N2,M0, od. pT1-4,N0-2,M1 hat die Gruppe 1 einen Anteil von 19 Patienten (27,9%) vs. Gruppe 2 einen Anteil von 13 Patienten (39,4%).

#### **5.1.4 Metastasenverteilung**

Bezüglich des Metastasierungstyps traten in der Gesamtgruppe bei 34 Patienten (32,38%) die Metastasen synchron, bei 71 Patienten (67,62%) die Metastasen metachron auf. Bezogen auf die Art der Immunochemotherapie war der Metastasierungstyp der Gruppe 1 bei 21 Patienten synchron sowie bei 49 Patienten metachron. Für die Gruppe 2 ergibt sich der synchrone Metastasierungstyp für 13 Patienten sowie der metachrone Metastasierungstyp für 22 Patienten ( $p=0,461$ ). Die durchschnittliche Anzahl der metastatisch befallenen Organe betrug in der Gesamtgruppe ( $p=0,933$ ) 2,13, für die Gruppe 1 2,2 und für die Gruppe 2 2,0. Im weiteren Verlauf wird die Verteilung der Metastasen innerhalb der beiden Therapiegruppen tabellarisch aufgelistet (Tabelle 5).

### Metastasenverteilung

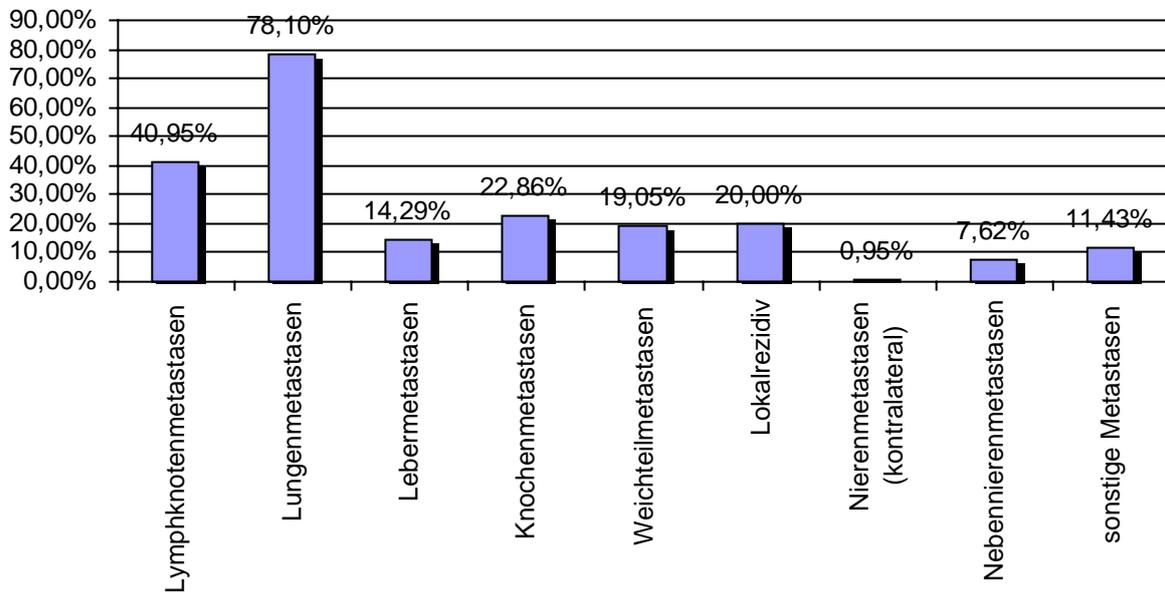


Abbildung 14/ Metastasenverteilung innerhalb der Gesamtgruppe

#### 5.1.5 Vorbehandlung

Die Tumornephrektomie wurde bei 101 Patienten (96,19%) durchgeführt. Eine Tumorembolisation erfolgte bei 44 Patienten (41,90%). Bei 32 Patienten (30,47%) erfolgte eine chirurgische Entfernung der Metastasen, 26 Patienten (24,76%) erhielten eine Radiatio. Eine Hormontherapie erhielten 12 Patienten (11,42%) (Abbildung 15).

Parameter	Gesamtgruppe (n=105, Gruppen 1 + 2) n (ggf. %)	IFN-α2a/ VBL (n= 70, Gruppe 1) n (ggf. %)	IFN-α2a/ IL-2/ 5-FU (n= 35, Gruppe 2) n (ggf. %)	p-Value
<b>Geschlecht</b>				
Mann	75	50	25	= 1,000
Frau	30	20	10	
<b>Alter (in Jahren)</b>				
Median	61	62	58	= 0,013
Durchschnitt	60	61,2	57,2	
Range	39-75	42-75	39-71	
<b>Follow-up (in Monaten)</b>				
Median	17	18	17	= 0,555
Durchschnitt	22,1	21,3	23,9	
Range	1-245	1-119	1-97	
<b>Gewicht (in kg)</b>				
Durchschnitt	81,8	81,6	82,3	= 0,815
Range	50-115	55-115	50-115	
<b>BMI (in kg/m²)</b>				
Durchschnitt	27,6	27,9	27,1	= 0,376
Range	20,1-38,6	21,3-38,6	20,1-37,6	
<b>ECOG-Performance S.</b>				
Durchschnitt	0,63	0,59	0,71	=0,335
0	48 (45,7)	33 (47,1)	15 (42,9)	
1	48 (45,7)	33 (47,1)	15 (42,9)	
2	9 (8,6)	4 (5,8)	5 (14,2)	
<b>Metastasierungstyp</b>				
metachron	71 (67,6)	49 (70)	22 (62,9)	= 0,461
synchro	34 (32,4)	21 (30)	13 (37,1)	
<b>vor ICT Nephrektomie</b>	101 (96)	68 (97)	33 (94)	= 0,471
<b>Tumor-Stadium (Nephrektomie)</b>				
1- pT1,N0,M0	6 (6)	4 (5,9)	2 (6,1)	= 0,699
2- pT2,N0,M0	27 (26,7)	19 (27,9)	8 (24,2)	
3- pT1-2,N1,M0 o. pT3,N0-1,M0	36 (35,6)	26 (38,2)	10 (30,3)	
4- pT4,N0-1,M0 o. pT1-4,N2,M0 o. pT1-4,N0-2,M1	32 (31,7)	19 (27,9)	13 (39,4)	
<b>Seitenlokalisation des RCC</b>				
rechts	46 (43,8)	34 (48,6)	12 (34,3)	= 0,088
links	55 (52,4)	32 (45,7)	23 (65,7)	
bilateral	4 (3,8)	4 (5,7)	0	
<b>Nephrektomie – ICT (Abstand in Monaten)</b>				
Median	19	19	22	= 0,390
Durchschnitt	33,1	30,5	38,2	
Range	0,5-312	0,5-143	0,5-312	
<b>Metastasennachweis – ICT (Abstand in Monaten)</b>				
Median	1,5	1,5	1,0	= 0,900
Durchschnitt	6,3	6,4	6,1	
Range	0,5-88	0,5-88	0,5-83	
<b>vor ICT Metastasen Chirurgie</b>	32 (30,5)	21 (30)	11 (31,4)	= 0,881
<b>vor ICT Radiatio</b>	26 (24,8)	18 (25,7)	8 (22,9)	= 0,749
<b>vor ICT Hormontherapie</b>	12 (11,4)	8 (11,4)	4 (11,4)	= 1,000
<b>Gewichtsverlust &gt;10%</b>	8 (7,6)	2 (2,9)	6 (17,1)	= 0,009
<b>Kalzium-Blutwert &gt;2,4 mmol/l</b>	44 (41,9)	28 (40)	16 (45,7)	= 0,576
<b>Metastasen</b>				
Durchschnittliche Organanzahl	2,13	2,2	2,0	= 0,933
Range	1-6	1-6	1-6	
Lunge	82 (78,1)	55 (78,6)	27 (77,1)	= 0,867
Lymphknoten	45 (41)	29 (41,4)	14 (40)	= 0,888
Leber	15 (14,3)	9 (12,9)	6 (17,1)	= 0,554
Weichteilgewebe	20 (19)	15 (21,4)	5 (14,3)	= 0,380
Nebenniere	8 (7,6)	8 (11,4)	0	= 0,037
Kontralaterale Niere	1 (1)	0	1 (2,9)	= 0,155
Sonstige Lokalisation	12 (11,4)	6 (8,6)	6 (17,1)	= 0,193
Lokalrezidiv	21 (20)	16 (22,9)	5 (14,3)	= 0,301
Knochen (LHRS: 1)	24 (22,9)	17 (24,3)	7 (20)	= 0,622

Tabelle 5/ Patientendemografie und Erkrankungscharakteristiken

### Darstellung der Behandlung vor ICT

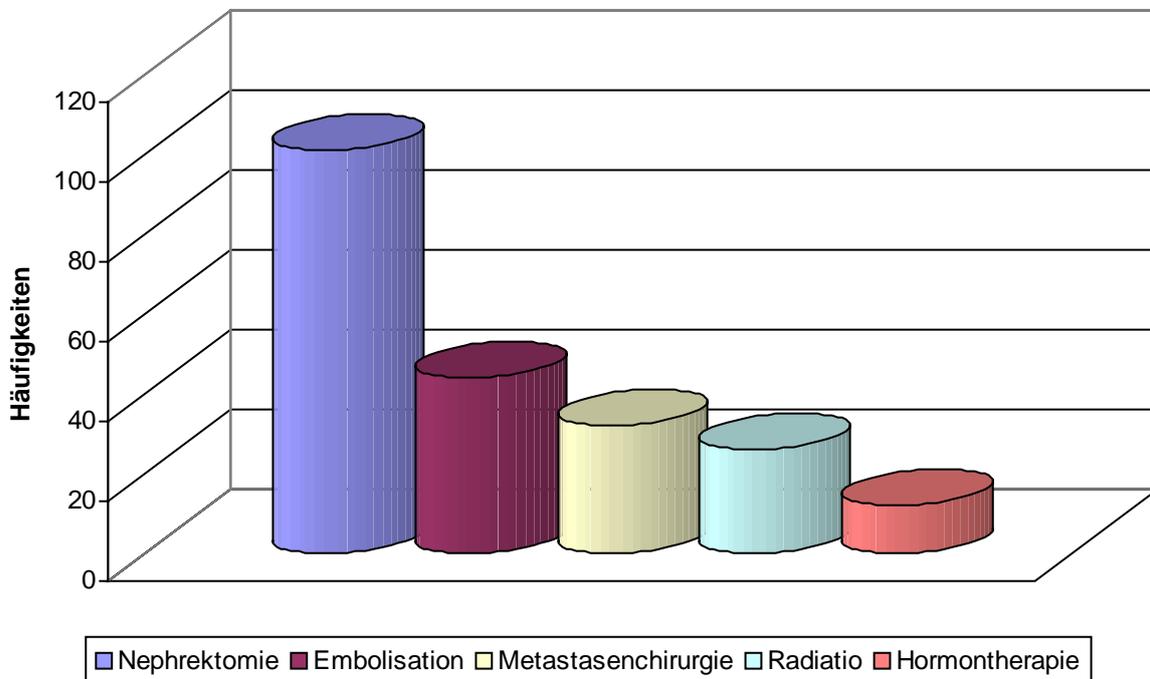


Abbildung 15/ Verteilung der Vorbehandlung der Gesamtgruppe

#### 5.1.6 Patienteneinteilung nach dem Lopez-Hänninen-Risiko-Score (LHRS)

In dieser Arbeit werden die Remissions- und Überlebensdaten sowie das Toxizitätsprofil in den 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 (siehe Kapitel 3.6.5). Gemäß der Kriterien des LHRS ergibt sich für die Gesamtgruppe folgende Verteilung der Risikofaktoren: Ausschließlich extrapulmonale Metastasen (LHRS:1) wurden bei 23 Patienten (21,9%) ermittelt, eine BSG-Beschleunigung  $>70$  mm/h (LHRS:2) trat bei 54 Patienten (51,4%) auf, die LDH  $>280$  U/l, (LHRS:2) war bei 29 Patienten (28,4%) erhöht. Der Neutrophilenwert,  $>6000/\mu\text{l}$  (LHRS:1) wies bei 62 Patienten (59%) erhöhte Werte auf und 20 Patienten (19%) wiesen einen erniedrigten Hb-Wert ,Hb $<10\text{g/dl}$ , (LHRS:1) auf. Nach dem Punktsystem des LHRS ( Range 0-7) ist die Gesamtgruppe in Abbildung 16 und Tabelle 6 dargestellt.

Im Durchschnitt der Gesamtgruppe wurde ein Punktwert von 2,8 (Median 3, Range 0-7) ermittelt. Werden die Patienten in Risikogruppen geordnet (Abbildung 17, Tabelle 6), ergibt sich für 9 Patienten (8,6%) ein niedriges Risiko (kumulierter LHRS, KLHRS:0), für 61 Patienten (58,1%) ein intermediäres Risiko (KLHRS:1-3) und für 35 Patienten (33,3%) ein hohes Risiko (KLHRS>4).

Parameter	Gesamtgruppe (n=105, Gruppen 1 + 2) n (ggf. %)	IFN- $\alpha$ 2a/ VBL (n= 70, Gruppe 1) n (ggf. %)	IFN- $\alpha$ 2a/ IL-2/ 5-FU (n= 35, Gruppe 2) n (ggf. %)	p-Value
Nur extrapulmonale Metastasen (LHRS: 1)	23 (21,9)	15 (21,4)	8 (22,9)	= 0,867
BSG >70 mm/h (LHRS: 2)	54 (51,4)	33 (47,1)	21 (60)	= 0,214
LDH >280 U/l (LHRS: 2)	29 (28,4)	15 (22,1)	14 (41,2)	= 0,044
Neutrophile >6000/ $\mu$ l (LHRS: 1)	62 (59)	35 (50)	27 (77,1)	= 0,008
Hb <10 g/dl (LHRS: 1)	20 (19)	13 (18,6)	7 (20)	= 0,861
<b>Lopez-Hänninen-Risiko-Score</b>				
Median	3	2	3	
Durchschnitt	2,8	2,5	3,5	= 0,014
Range	0-7	0-7	0-7	
Niedriges Risiko (KLHRS:0)	9 (8,6)	8 (11,4)	1 (2,9)	
Intermediäres Risiko (KLHRS:1-3)	61 (58,1)	43 (61,4)	18 (51,4)	= 0,090
Hohes Risiko (LHRS: $\geq$ 4)	35 (33,3)	19 (27,2)	16 (45,7)	

Tabelle 6/ Darstellung der Patientendemografie und der Erkrankungscharakteristiken (LHRS = Lopez-Hänninen-Risiko-Score; KLHRS = kumulativer LHRS, bestehend aus der Summe der 6 Einzelvariablen, hierbei: Knochenmetastasen = 1 Punkt, nur extrapulmonale Metastasen =1 Punkt, BSG>70 mm/h = 2 Punkte, LDH>280 U/l = 2 Punkte, Neutrophile>6000/ $\mu$ l = 1 Punkt, Hb<10 g/dl = 1 Punkt)

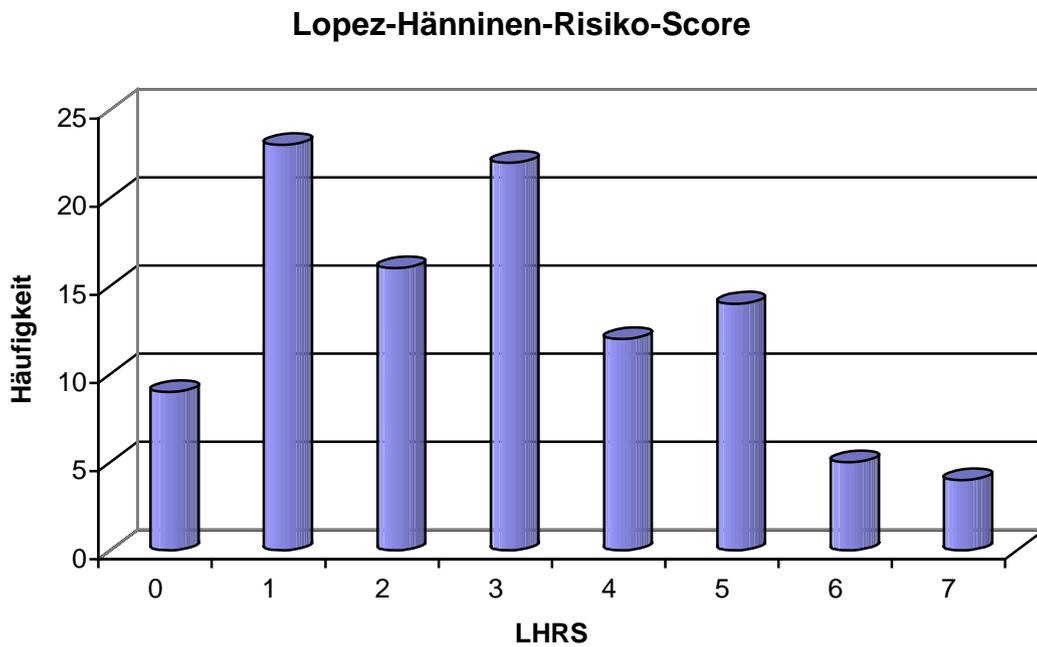


Abbildung 16/ LHRS-Gruppierung innerhalb der Gesamtgruppe

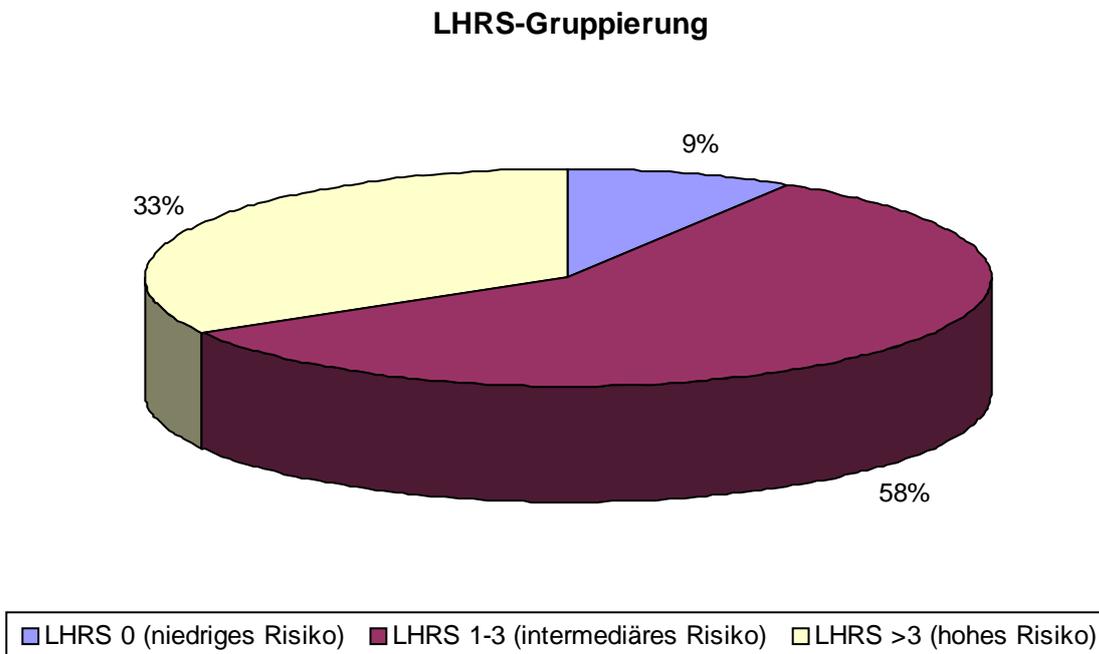


Abbildung 17/ kumulierte LHRS-Gruppierung der Gesamtgruppe

Für die einzelnen Therapiegruppen ergibt sich nach dem LHRS (Range 0-7) folgende Patientenverteilung: In der Gruppe 1 (IFN- $\alpha$ 2a/VBL) wurde ein durchschnittlicher Punktwert von 2,5 (Median 2, Range 0-7) ermittelt (Abbildung 18). Für die Gruppe 2 (IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU) konnte ein durchschnittlicher Punktwert von 3,5 (Median 3, Range 0-7) ermittelt werden (Abbildung 19). Kumuliert ergibt sich daraus für die Gruppe 1 ein Anteil von 8 Patienten (11,4%) mit einem niedrigen Risiko, ein Anteil von 43 Patienten (61,4%) mit einem intermediären Risiko sowie einem Anteil von 19 Patienten (27,2%) mit einem hohen Risiko (Abbildung 20). Kumuliert ergibt sich für die Gruppe 2 ein Anteil von einem Patienten (2,9%) mit einem niedrigen Risiko, ein Anteil von 18 Patienten (51,4%) mit einem intermediären Risiko sowie ein Anteil von 16 Patienten (45,7%) mit einem hohen Risiko (Abbildung 21). Abbildung 22 stellt den direkten Vergleich der Häufigkeiten der Verteilung der LHRS-Gruppen in Bezug auf die beiden Therapiegruppen dar.

### Lopez-Hänninen-Risiko-Score für ICT-Schema IF/Vinblastin

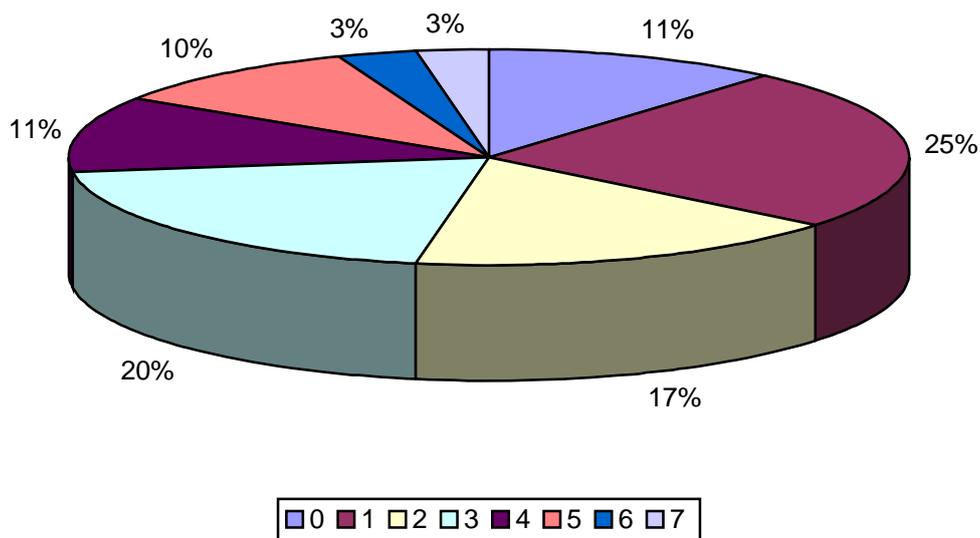


Abbildung 18/ LHRS-Gruppierung für Gruppe 1 (IFN- $\alpha$ 2a/VBL)

### Lopez-Hänninen-Risiko-Score für ICT-Schema IF/IL/5-FU

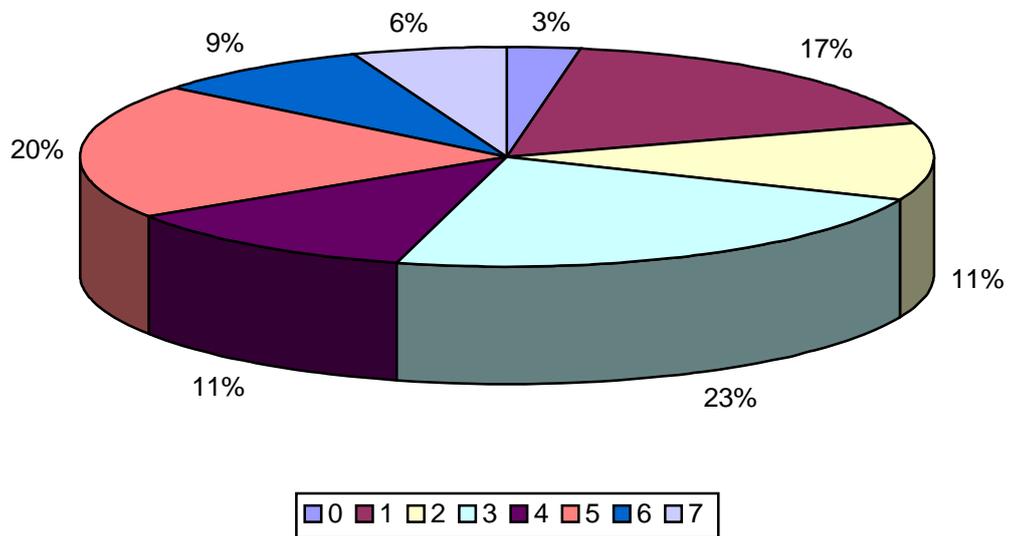


Abbildung 19/ LHRS-Gruppierung für Gruppe 2 (IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU)

### LHRS für IF/Vinblastin

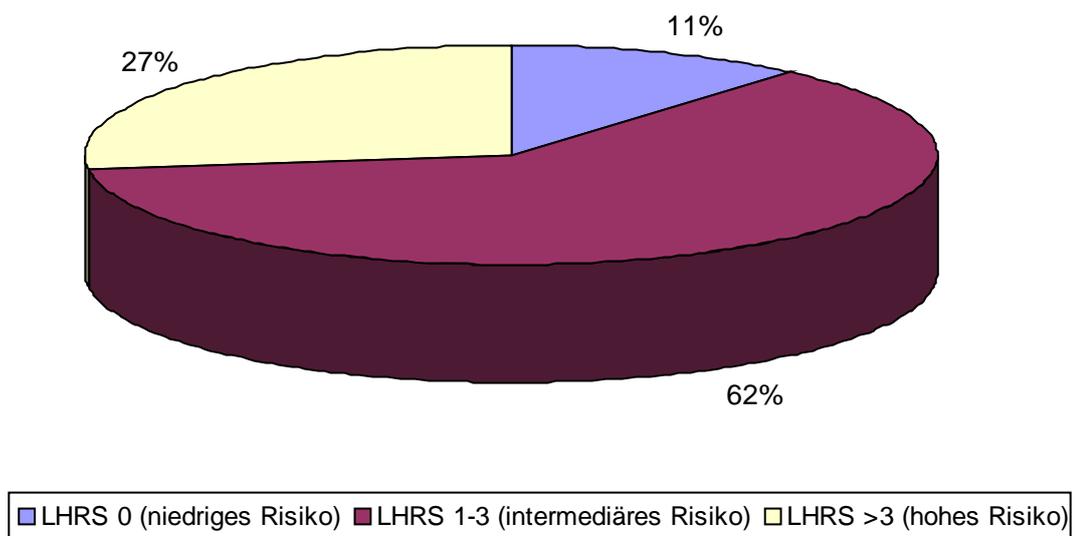


Abbildung 20/ kumulierte LHRS-Gruppierung für Gruppe 1 (IFN- $\alpha$ 2a/VBL)

### LHRS für IF/IL/5-FU

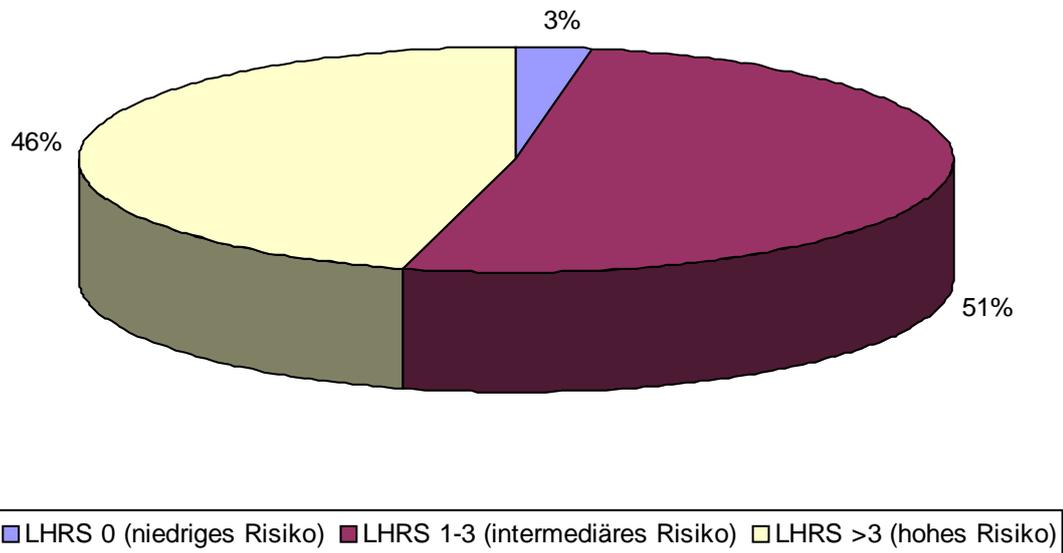


Abbildung 21/ kumulierte LHRS-Gruppierung für Gruppe 2 (IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU)

### LHRS im Bezug zur ICT-Art

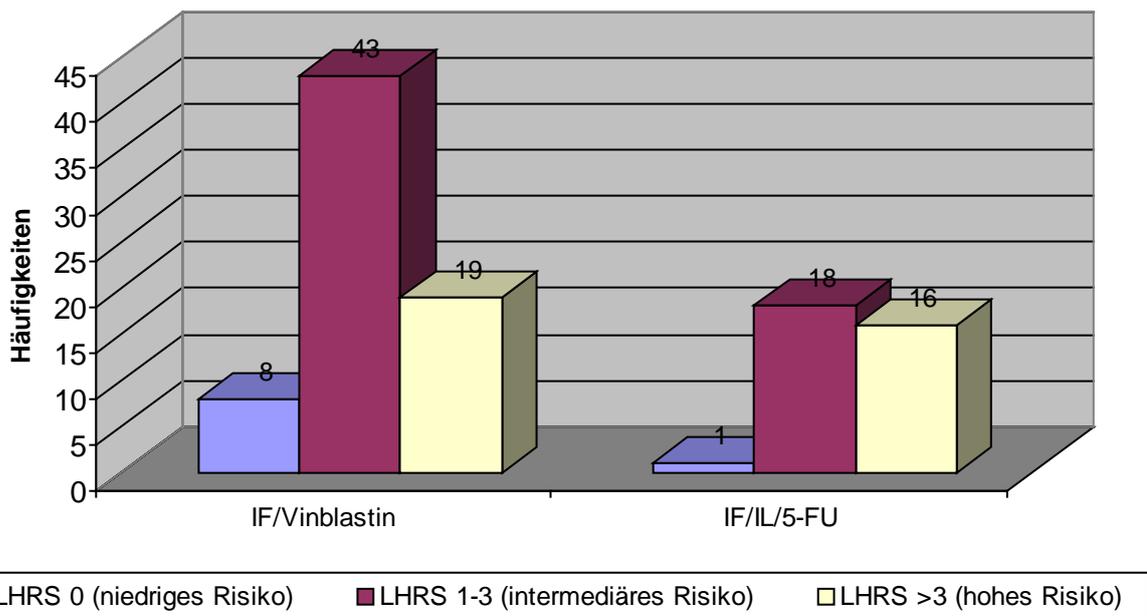


Abbildung 22/ Verteilung der LHRS-Gruppen bezogen auf die ICT-Art

### 5.1.7 Zeitabstände vor Beginn der Immunochemotherapie

Ermittelt wurde der Zeitabstand von der Nephrektomie bis zum Beginn der ICT. In der Gesamtgruppe betrug der durchschnittliche Abstand vom Datum der Nephrektomie bis zum Beginn der ICT 33,1 Monate (Median 19 Monate, Range 0,5 – 312 Monate). Innerhalb der Gruppe 1 war ein durchschnittlicher Abstand von 30,5 Monaten (Median 19 Monate, Range 0,5 – 143 Monate) zu ermitteln. Für die Gruppe 2 ergab sich ein Abstand von durchschnittlich 38,2 Monaten (Median 22 Monate, Range 0,5 – 312 Monate). Ermittelt wurde ebenfalls der Zeitabstand vom diagnostischen Metastasenachweis bis zum Beginn der ICT. Der Zeitabstand betrug hier für die Gesamtgruppe im Durchschnitt 6,3 Monate (Median 1,5 Monate, Range 0,5 – 88 Monate). Für die Gruppe 1 ergab sich ein durchschnittlicher Zeitabstand von 6,4 Monaten (Median 1,5 Monate, Range 0,5 – 88 Monate). Der durchschnittliche Zeitabstand für die Gruppe 2 betrug hierbei 6,1 Monate (Median 1,0 Monate, Range 0,5 – 83 Monate). Vor Beginn der ICT wurde bei 32 Patienten (30,5%) der Gesamtgruppe eine Metastasen Chirurgie durchgeführt. Innerhalb der Gruppe 1 erfolgte bei 21 Patienten (30%) die Metastasen Chirurgie, innerhalb der Gruppe 2 bei 11 Patienten (31,4%).

Betrachtet man zusammenfassend die demografischen und erkrankungsbezogenen Parameter der Gesamtstudiengruppe, so ist festzustellen, dass hinsichtlich der Ausprägung der aufgeführten Kriterien sich die einzelnen Therapiegruppen ungefähr identisch darstellen. Lediglich im Patientenalter ( $p=0,013$ ), in der Häufigkeit des prätherapeutischen Gewichtsverlustes  $>10\%$  ( $p=0,009$ ) und im Laborparameter LDH ( $p=0,044$ ) waren signifikante Unterschiede auffällig. Hierbei waren Patienten der Therapiegruppe 2 signifikant jünger, besaßen in höherem Maße einen Gewichtsverlust  $>10\%$  und eine LDH  $>280$  U/l sowie einen signifikant höheren LHRS ( $p=0,014$ ).

## 5.2 Therapieansprechen und Gesamtüberleben

### 5.2.1 Therapieergebnisse

Bei Berücksichtigung der Gesamtstudiengruppe war eine objektive Ansprechrates (CR+PR) von 24,8% feststellbar. Die Responderaten teilen sich innerhalb der Gesamtstudiengruppe (Abbildung 23) wie folgt auf: Die komplette Remission (CR) wurde bei 7 Patienten (6,7%), die partielle Remission bei 19 Patienten (18,1%), die Krankheitsfreiheit (NED) bei 1 Patienten (1,0%) ermittelt. Keine Änderung (NC) wurde bei 26 Patienten (24,7%) festgestellt, bei 52 Patienten (49,5%) war der Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der Erstevaluierung progredient (PD).

**Therapieergebnis der Gesamtstudiengruppe**

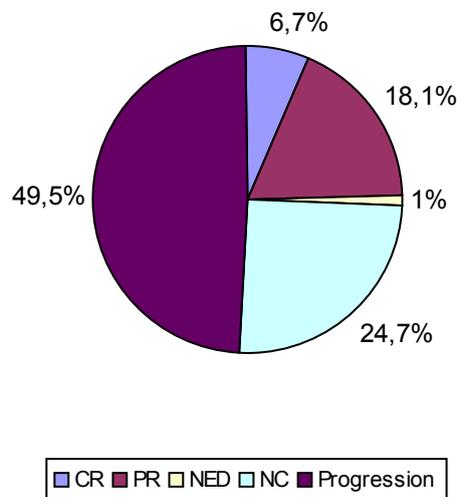


Abbildung 23/ Therapieergebnis der Gesamtstudiengruppe

Bezogen auf die einzelnen Therapiegruppen ergab sich für die Gruppe 1 eine Rate kompletter Remissionen bei 4 Patienten (5,7%) sowie partielle Remissionen bei 14 Patienten (20,0%). Die Krankheitsfreiheit war bei 1 Patienten (1,4%), keine Änderung bei 19 Patienten (27,2%) und die Progression bei 32 Patienten (45,7%) zu ermitteln (Abbildung 24).

**Therapieergebnis Gruppe 1 (IF/Vinblastin)**

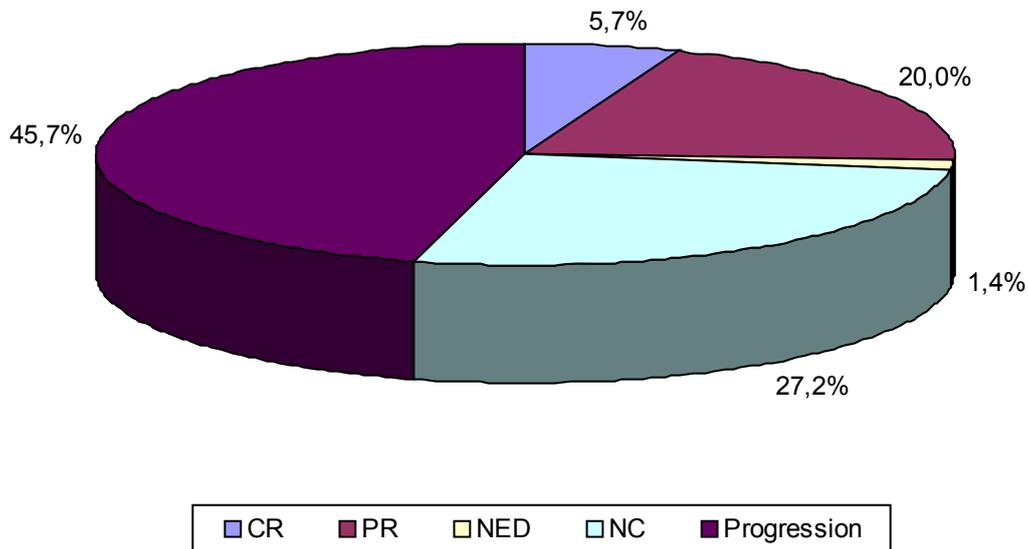


Abbildung 24/ Therapieergebnis der Gruppe 1 (IFN-α2a/VBL, n=70)

Innerhalb der Gruppe 2 waren bei 3 Patienten (8,6%) komplette Remissionen zu ermitteln. Partielle Remissionen wurden bei 5 Patienten (14,3%), das krankheitsfreie Stadium bei keinem Patient, keine Änderung bei 7 Patienten (20,0%) und ein progressiver Verlauf bei 20 Patienten (57,1%) beobachtet. In Abbildung 25 sind die Ergebnisse der Gruppe 2 dargestellt. Tabelle 7 fasst die Tumorresponseraten nochmals zusammen.

Tumorresponse	Gesamtstudiengruppe n (%)	Gruppe 1 n (%)	Gruppe 2 n (%)
Komplette Remission (CR)	7 (6,7)	4 (5,7)	3 (8,6)
Partielle Remission (PR)	19 (18,1)	14 (20,0)	5 (14,3)
Krankheitsfreiheit (NED)	1 (1,0)	1 (1,4)	0 (0)
No change (NC)	26 (24,7)	19 (27,2)	7 (20,0)
Progression (PD)	52 (49,5)	32 (45,7)	20 (57,1)

Tabelle 7/ Tumorresponseraten der 105 Patienten mit metastasiertem RCC im Zustand nach IFN-α2a/VBL (Gruppe 1, n=70) oder IFN-α2a/IL-2/5-FU Gruppe 2, n=35)

### Therapieergebnis Gruppe 2 (IF/IL/5-FU)

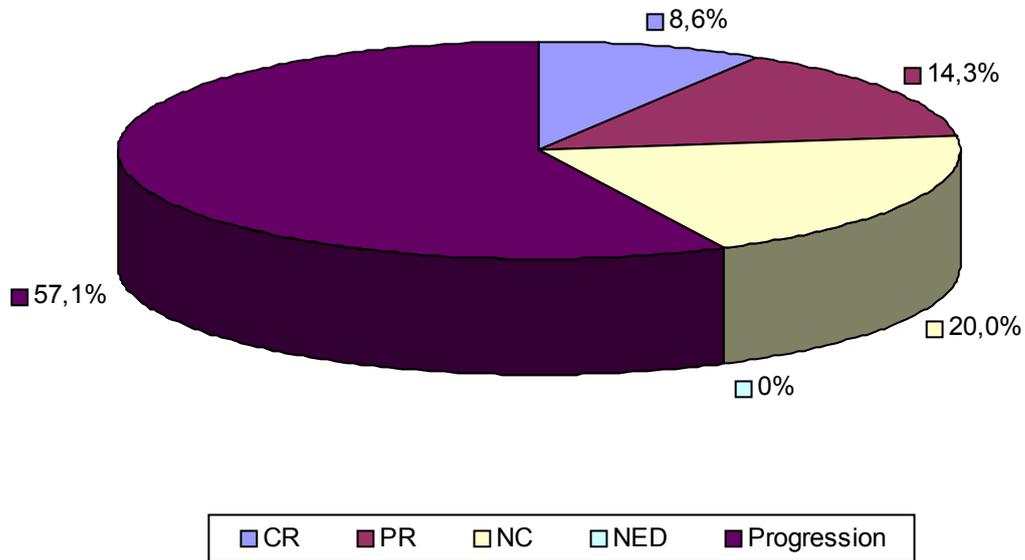


Abbildung 25/ Therapieergebnis der Gruppe 2 (IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU, n=35)

Aus den ermittelten Therapieergebnissen ergeben sich somit die objektiven Ansprechraten der Immunochemotherapie, welche in Responder (CR + PR) und Non-Responder (NED + NC + PD) unterteilt wurden. Bezogen auf die Gesamttherapiegruppe ergibt sich somit eine objektive Ansprechraten der Immunochemotherapie innerhalb des untersuchten Patientengutes von 24,8% (Abbildung 26). Übertragen auf die einzelnen Therapiegruppen ergibt sich für die Gruppe 1 (Abbildung 27) eine objektive Ansprechraten von 25,7% (18 Patienten), und für die Gruppe 2 (Abbildung 28) eine objektive Ansprechraten von 22,9 % (8 Patienten). Die Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen waren bezüglich der objektiven Ansprechraten (siehe Tabelle 7) nicht signifikant ( $p=0,680$ ).

### Objektive Ansprechrate der Gesamtgruppe

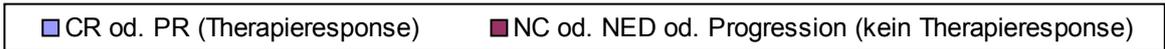
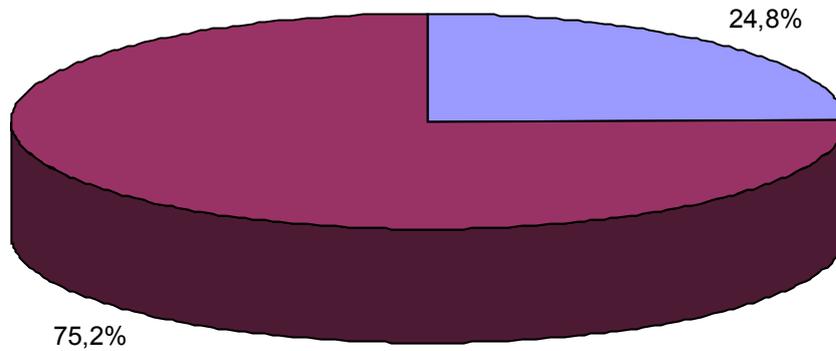


Abbildung 26/ Objektive Ansprechrate der Immunochemotherapie innerhalb der Gesamtgruppe

### Objektive Ansprechrate für Gruppe 1 (IF/Vinblastin)

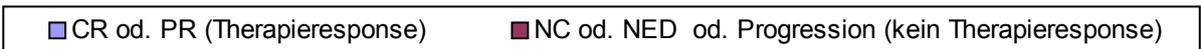
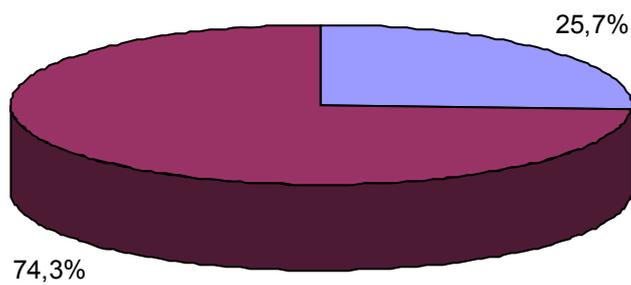


Abbildung 27/ Objektive Ansprechrate der Immunochemotherapie innerhalb der Gruppe 1 (IFN- $\alpha$ 2a/VBL)

### Objektive Ansprechrate für Gruppe 2 (IF/IL/5-FU)

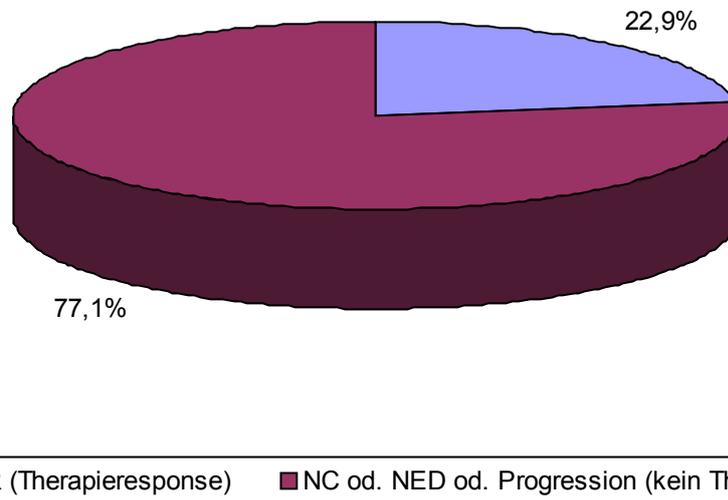


Abbildung 28/ Objektive Ansprechrate der Immunochemotherapie innerhalb der Gruppe 2 (IFN- $\alpha$ 2a/IL-2/5-FU)

#### 5.2.2 Therapieansprechen bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung

Untersucht wurde das Therapieansprechen der Gesamtgruppe sowie die Verteilung des Therapieansprechens in den einzelnen Therapiegruppen. Für den altersabhängigen Therapieansprechen (CR od. PR) ergibt sich kein Ansprechen der Immunochemotherapie innerhalb dieser Erfassung für die unter 40 jährigen Patienten. Bei den 40 bis 50 jährigen Patienten war ein Therapieansprechen von 16,7% (2 Patienten), bei den 50 bis 60 jährigen Patienten ein Therapieansprechen von 32,6% (11 Patienten), bei den 60 bis 70 jährigen Patienten ein Ansprechen von 25% (12 Patienten) und bei den über 70 jährigen Patienten ein Ansprechen der Immunochemotherapie von 10% (1 Patient) zu ermitteln. Analog dazu ergibt sich kein Therapieansprechen (NC od. NED od. Progression) für die unter 40 jährigen Patienten (1 Patient,1%), 83,3% (10 Patienten) der 40 – 50 jährigen Patienten, 67,4% (23 Patienten) der 50 – 60 jährigen Patienten, 75% (36 Patienten) der 60 – 70 jährigen Patienten sowie für 90% ( 9 Patienten) der über 70 jährigen Patienten (Abbildung 29).

### Therapieergebnis abhängig von der Altersgruppe

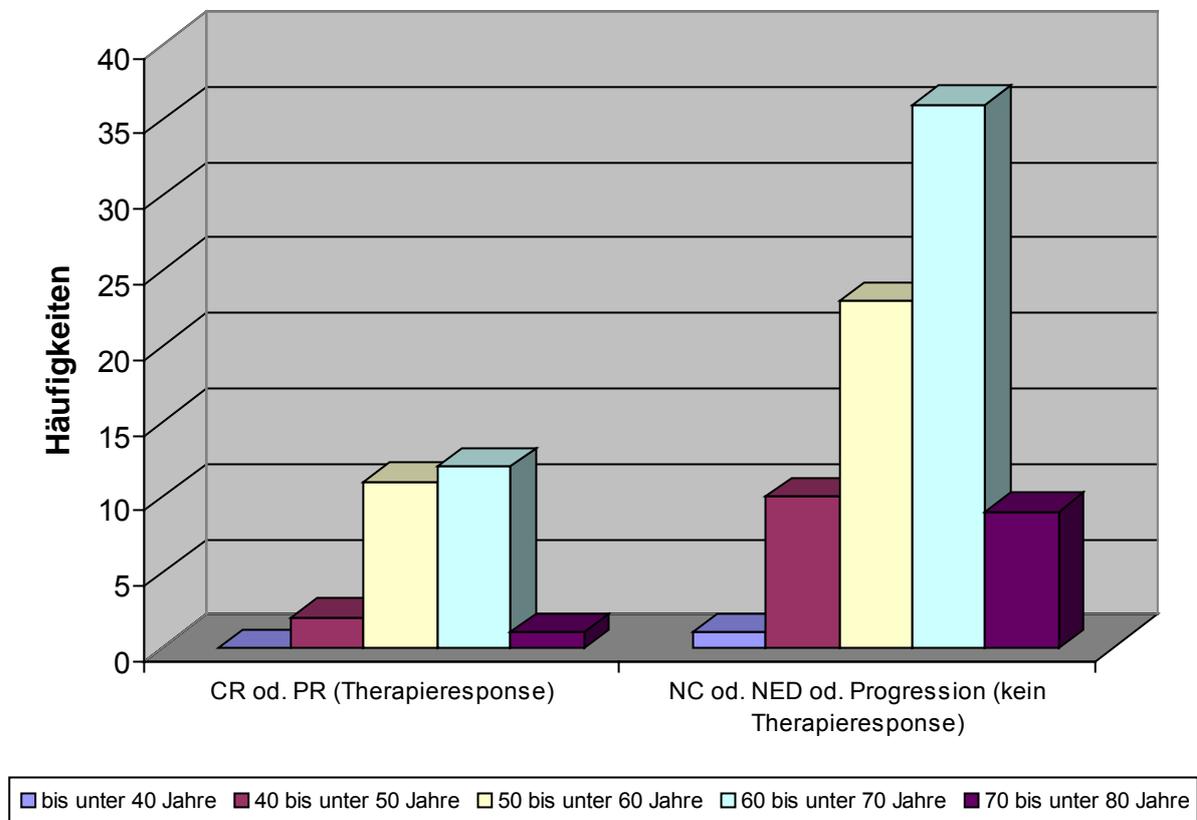


Abbildung 29/ Therapieansprechen bezüglich der Altersverteilung innerhalb der Gesamtgruppe

Im weiteren wurde das Therapieansprechen für die beiden Formen der Immunochemotherapie (Gruppe 1 und 2) bezüglich der Altersverteilung ermittelt. Die Ansprechraten (CR + PR) innerhalb der Therapiegruppe 1 verteilen sich wie folgt: Für die unter 40 jährigen war kein Therapieansprechen zu ermitteln. Bei den 40 – 50 jährigen Patienten war eine Ansprechrate von 16,7% (1 Patient), bei den 50 – 60 jährigen Patienten eine Ansprechrate von 31,8% (7 Patienten), bei den 60 – 70 jährigen Patienten eine Rate von 25% (8 Patienten) und bei den über 70 jährigen eine Ansprechrate von 22,2% (2 Patienten) zu ermitteln (Abbildung 30). Für die Therapiegruppe 2 ergeben sich nachfolgende Ansprechraten (CR + PR): Bei den unter 40 jährigen Patienten war kein Therapieansprechen zu ermitteln, bei den 40 – 50

jährigen Patienten eine Ansprechrate von 16,6% (1 Patienten), bei den 50 – 60 jährigen Patienten eine Ansprechrate von 41,7% (5 Patienten), bei den 60 – 70 jährigen Patienten eine Rate von 13,3% (2 Patienten) zu ermitteln. Bei den über 70 jährigen Patienten kam es zu keinem Therapieansprechen (Abbildung 31). Vergleicht man das Therapieansprechen bezüglich der Altersverteilung, so ergeben sich für beide Therapieformen in den Altersgruppen der 50 – 60 jährigen Patienten und der 60 – 70 jährigen Patienten die besten und etwa gleiche Ansprechraten. Signifikante Unterschiede diesbezüglich waren zwischen den einzelnen Therapiegruppen nicht zu eruieren.

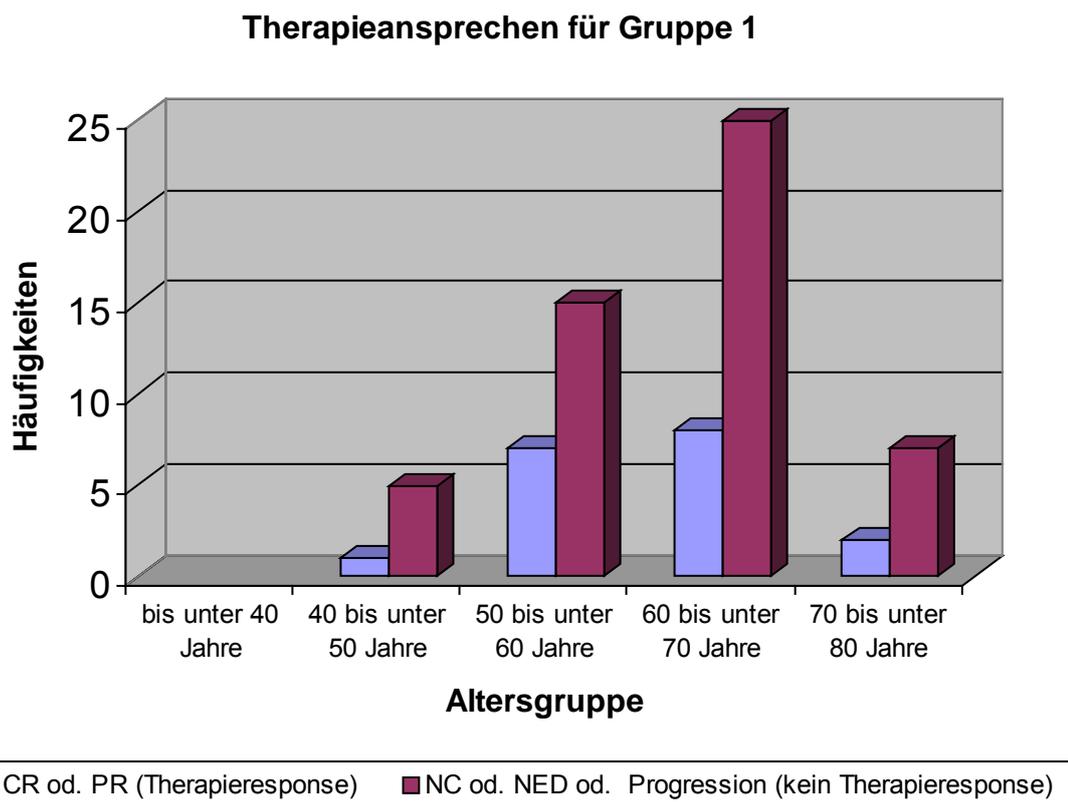


Abbildung 30/ Therapieansprechen innerhalb der Altersgruppen für Gruppe 1

### Therapieansprechen für Gruppe 2

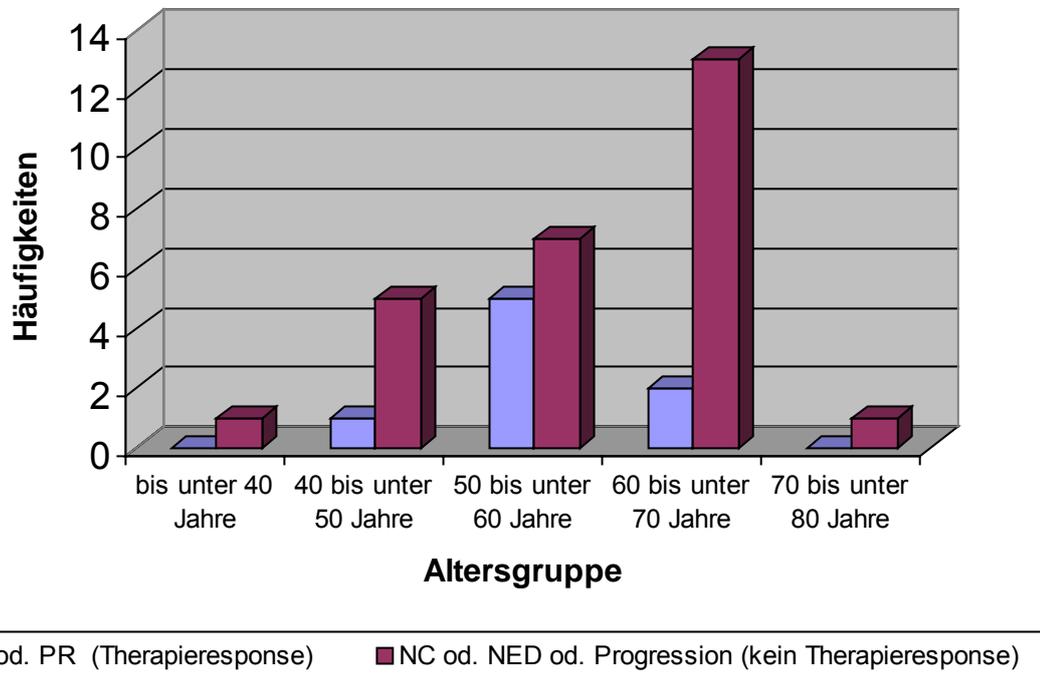


Abbildung 31/ Therapieansprechen innerhalb der Altersgruppen für Gruppe 2

Bei der Untersuchung des Therapieansprechens bezüglich der Geschlechtsverteilung waren keine signifikanten Unterschiede zu ermitteln. Für die Gruppe 1 ergab sich für die männlichen Patienten ein Therapieansprechen von 26% (13 Patienten) und für die weiblichen Patienten ein Therapieansprechen von 25% (5 Patienten). Für die Gruppe 2 war bei 5 männlichen Patienten (20%) und bei 3 weiblichen Patienten (30%) ein Therapieansprechen zu ermitteln (Abbildungen 32,33).

### Therapieergebnis für Gruppe 1 abhängig vom Geschlecht

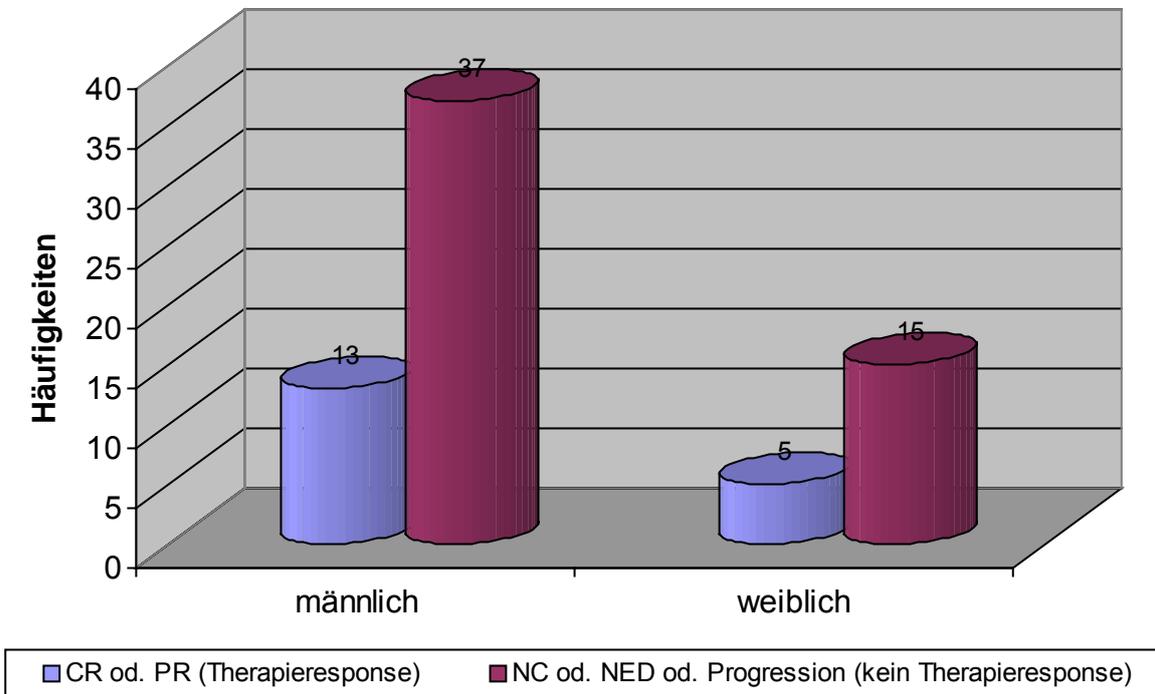


Abbildung 32/ Geschlechtsabhängige Ansprechraten innerhalb der Therapiegruppe 1

### Therapieergebnis für Gruppe 2 abhängig vom Geschlecht

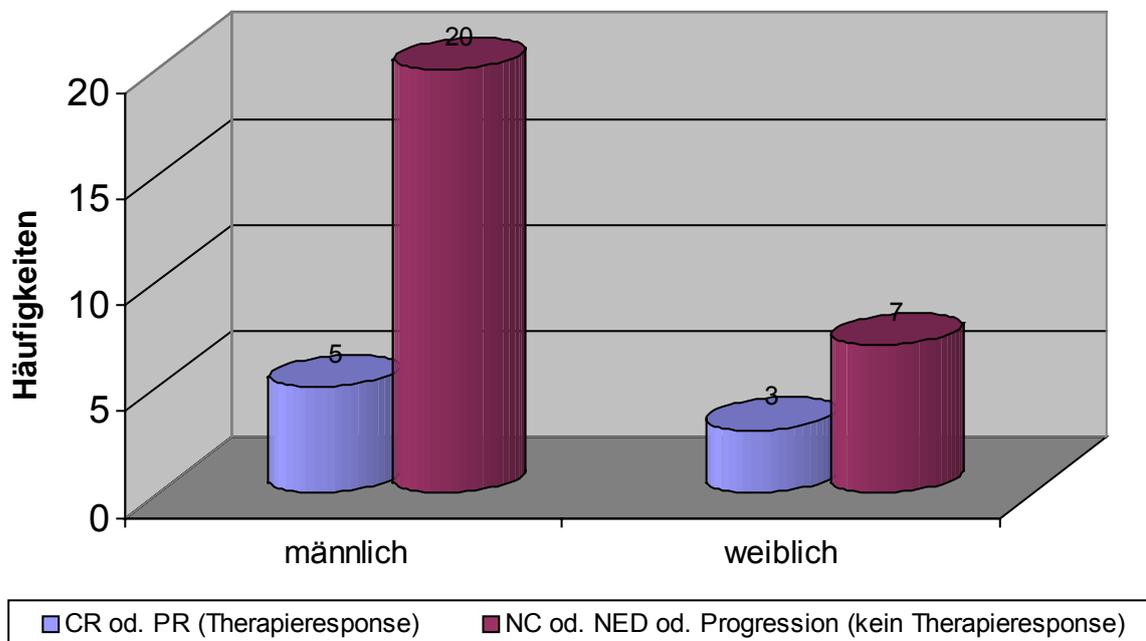


Abbildung 33/ Geschlechtsabhängige Ansprechraten innerhalb der Therapiegruppe 2

### 5.2.3 Remissionsdauer

Die mediane Remissionsdauer lag bei Patienten mit kompletter Remission (n=7) bei 48 (12 - 345) Wochen und bei Patienten mit partieller Remission (n=19) bei 57 (6 - 185) Wochen. Daraus ergibt sich für die Gesamtgruppe folgende prozentuale Verteilung der Remissionsdauer: Bei 68 Patienten (64%) war keine Remission zu ermitteln, für 7 Patienten (7%) wurde eine Remissionsdauer von 1 – 29 Wochen, für 14 Patienten (13%) eine Remissionsdauer von 30 – 59 Wochen, für 7 Patienten (7%) eine Remissionsdauer von 60 – 89 Wochen und für 9 Patienten (9%) eine Remissionsdauer von größer 90 Wochen ermittelt (Abbildung 34). Gemäß der erreichten kompletten und partiellen Remission zeigten Patienten der Gruppe 1 eine mediane Remissionsdauer von 46 (18 - 260) Wochen und 54 (6 - 160) Wochen, Patienten der Gruppe 2 wiesen hierbei eine Remissionsdauer von 56 (18 - 260) Wochen und 66 (16 - 185) Wochen auf. Innerhalb der Gruppe 1 wiesen 52 Patienten (74,3%) keine Remission auf, 5 Patienten (7%) erreichten eine Remissionsdauer von 1 – 29 Wochen, 11 Patienten (16%) erreichten eine Remissionsdauer von 30 – 59 Wochen, 6 Patienten (9%) erreichten eine Remissionsdauer von 60 – 89 Wochen und 6 Patienten (9%) erreichten eine Remissionsdauer von mehr als 90 Wochen (Abbildung 35). Innerhalb der Gruppe 2 ergab sich für 27 Patienten (77,1%) keine Remission, für 2 Patienten (6%) eine Remissionsdauer von 1 – 29 Wochen, für 3 Patienten (9%) eine Remissionsdauer von 30 – 59 Wochen, für einen Patienten (3%) eine Remissionsdauer von 60 – 89 Wochen und für 3 Patienten (9%) eine Remissionsdauer von größer 90 Wochen (Abbildung 36). Die Länge der Remissionsdauer bei Patienten mit Response unterschied sich zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant ( $p= 0,466$ ). Bei den Metastasenlokalisationen der 7 Patienten mit kompletter Remission handelte es sich bei 4 Patienten um reine Lungenmetastasen, bei 2 Patienten um Lungen- und Lymphknotenmetastasen und bei einem Patienten um Lungen- und Weichteilmetastasen. In Fällen der partiellen Remission (n=19) lagen bei 4 Patienten (21%) ausschließlich extrapulmonale Metastasen vor. Ein Patient der Gruppe 1 wies 2 Lungenmetastasen auf, die sich unter der Therapie größenidentisch verhielten. Nach 6 Monaten waren keine Markerläsionen hinzugekommen, so dass beide Lungenmetastasen operativ entfernt wurden. Der Patient ist seitdem 43 Monate ohne Hinweis auf ein Tumorrezidiv (NED). In der Gruppe

1 lebten nach einem Jahr noch 20,8% der Patienten in der Tumorremission verglichen mit 14,3% der Patienten in Gruppe 2 (p=0,406).

**Remissionsdauer der Gesamtgruppe (in Wochen)**

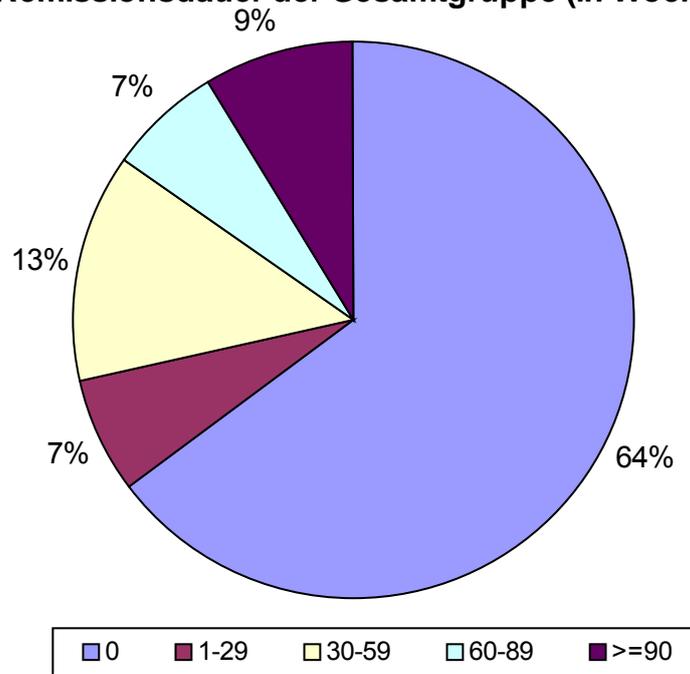


Abbildung 34/ Verteilung der Remissionsdauer der Gesamtgruppe

**Remissionsdauer in Wochen für IF/Vinblastin**

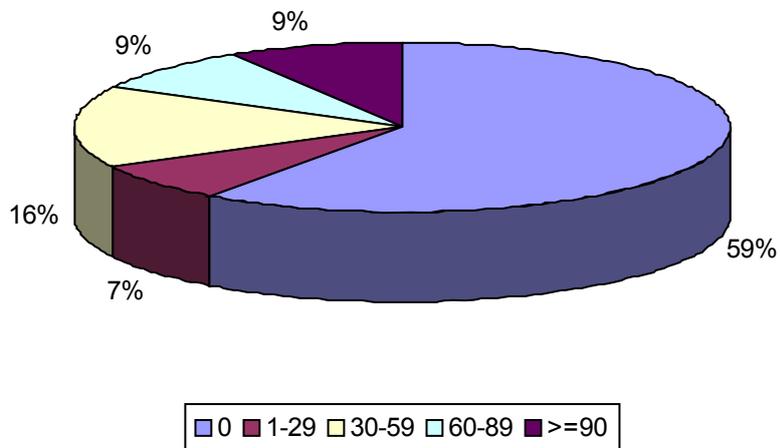


Abbildung 35/ Verteilung der Remissionsdauer innerhalb der Gruppe 1

### Remissionsdauer in Wochen für IF/IL/5-FU

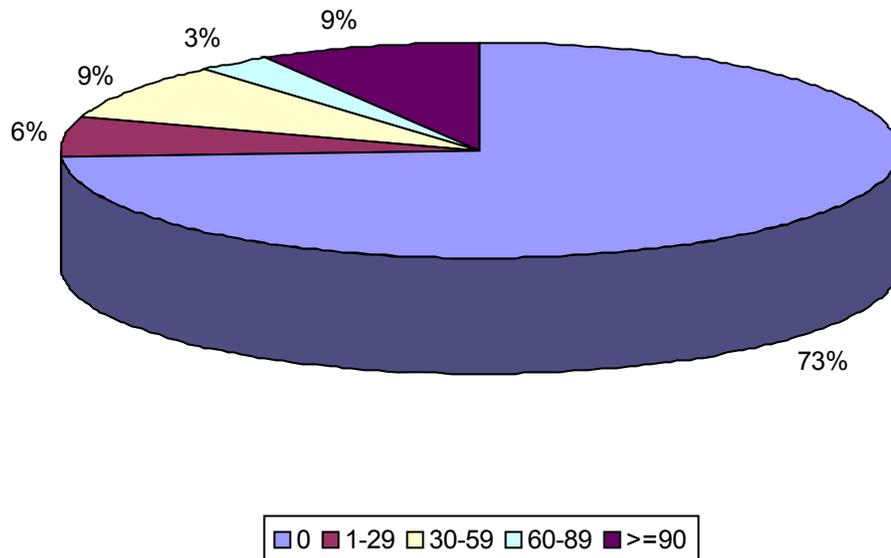


Abbildung 36/ Verteilung der Remissionsdauer innerhalb der Gruppe 2

#### 5.2.4 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 19 Monate bei einem 95%-Konfidenzintervall von 15,5 - 22,5 Monaten (SE: 1,8). Nach einem Jahr lebten 65%, nach zwei Jahren 37% und nach fünf Jahren 15% der Patienten. Bei Patienten der Therapiegruppe 1 war die mediane Überlebenszeit 20 Monate (95%-Konfidenzintervall: 15 - 24 Monate, SE: 2,2), die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 65%, 40% und 10%. Für Patienten der Therapiegruppe 2 bestand eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 10 - 24 Monate, SE: 3,6) bei einer 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate von 65%, 33% und 23%. Die Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen in den Überlebensraten waren nicht signifikant ( $p=0,850$ ; Abbildung 37). Patienten mit einem objektiven Therapieansprechen wiesen im Vergleich mit Patienten ohne Therapieansprechen eine signifikant bessere Überlebensrate auf (mediane Überlebenszeit: 36 vs. 10 Monate,  $p=0,0001$ ; Abbildung 38). 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 betragen die medianen Überlebenszeiten 42 Monate, 22 Monate und 7 Monate (Abbildung 39).

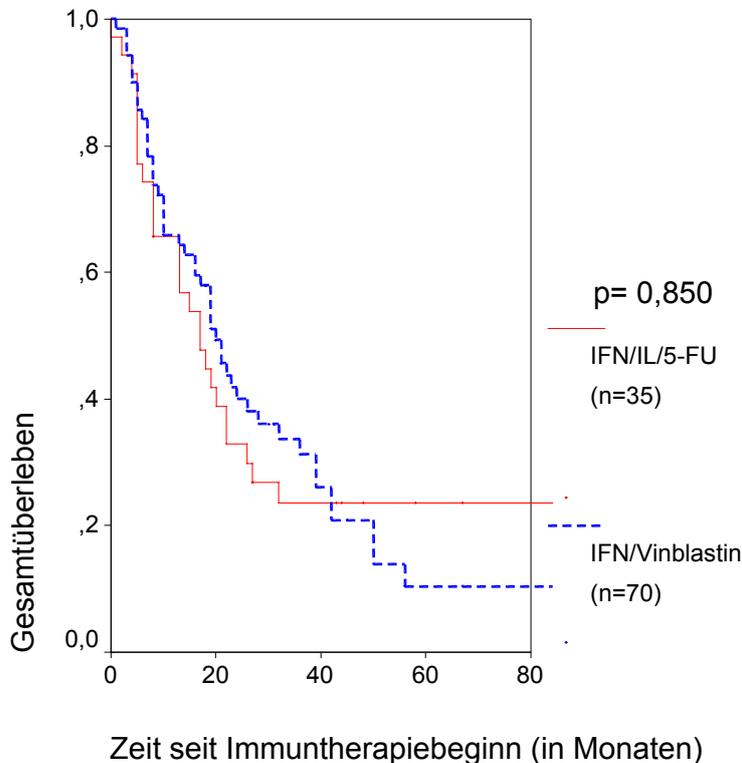


Abbildung 37/ Kaplan-Meier-Plots zur Darstellung der Gesamtüberlebensraten von 105 Patienten mit einem metastasierten NCC im Z.n. IFN- $\alpha$ /VBL (n=70) oder IFN $\alpha$ /IL-2/5-FU (n=35). Der p-Wert wurde als zweiseitiger Log-rank-Test determiniert.

Durch die multivariate Regressionsanalyse nach Cox wurden diverse Faktoren, die in vorangegangenen Studien identifiziert werden konnten, hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung für das Überleben der gesamten Studiengruppe überprüft (Tabelle 8). Nur ECOG-Perfomancestatus ( $p= 0,020$ ) und Lopez-Hänninen-Risiko-Score ( $p=0,001$ ) übten einen signifikant-unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben aus. Patienten mit einem LHRS  $> 3$  hatten hierbei durchschnittlich eine 2,6 fach schlechtere Überlebensprognose als Patienten mit einem LHRS $\leq 3$  (Tabelle 8). In der Bewertung der Einzelvariablen des Lopez-Hänninen-Risiko-Scores ließen sich jedoch nur für die Risikokonstellationen BSG  $> 70$  mm/h ( $p<0,0009$ ) und Hämoglobin  $< 10$  g/dl ( $p=0,008$ ) der unabhängige Einfluss auf das Gesamtüberleben bestätigen. Die laborchemischen

Variablen LDH >280 U/l ( $p=0,600$ ) und Neutrophilenzahl > 6000/  $\mu\text{l}$  ( $p= 0,984$ ) sowie die dem Score zugrundeliegende Metastasenlokalisierung (Knochenmetastasen mit  $p= 0,660$ ; nur extrapulmonale Metastasen mit  $p= 0,233$ ) waren ohne signifikant-unabhängige Verschlechterung der Überlebensrate.

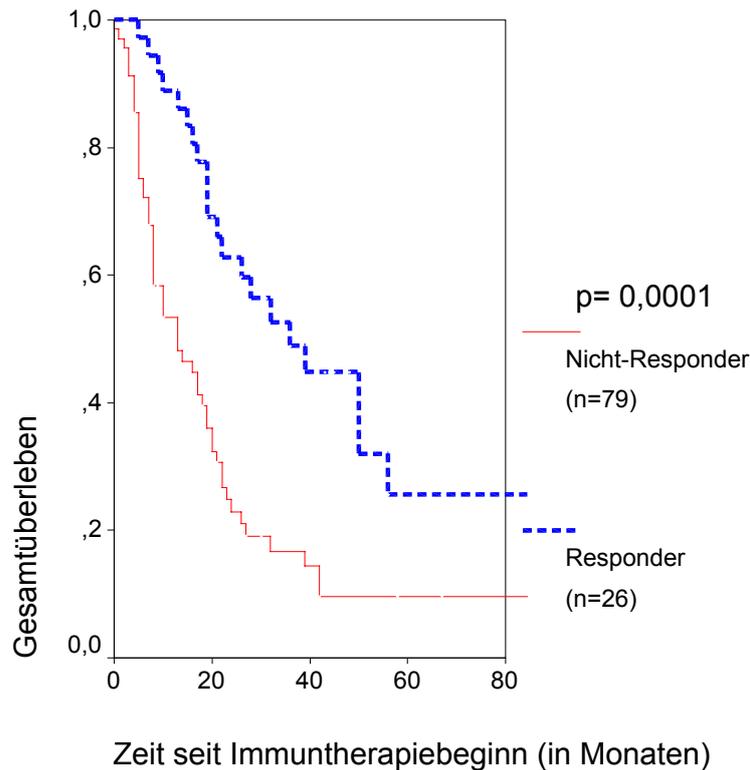


Abbildung 38/ Kaplan-Meier-Plots zur Darstellung der Gesamtüberlebensraten von 105 Patienten mit einem metastasierten NCC gemäß dem Therapieansprechen einer Immunochemotherapie. Der p-Wert wurde als zweiseitiger Log-rank-Test determiniert.

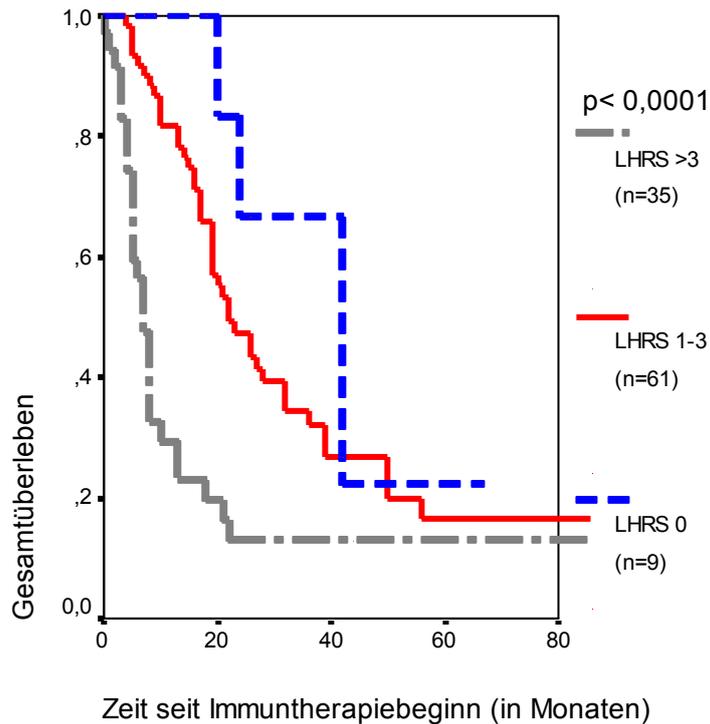


Abbildung 39/ Kaplan-Meier-Plots zur Darstellung der Gesamtüberlebensraten von 105 Patienten mit einem metastasierten NCC im Z.n. Immunochemotherapie gemäß dem gruppierten Lopez-Hänninen-Risiko-Score (LHRS). Der p-Wert wurde als zweiseitiger Log-rank-Test determiniert.

Prognostischer Faktor	p- Value	Risiko-Ratio (RR)	95%-KIV der RR
Männliches Geschlecht	0,265	1,42	0,76-2,65
Patientenalter >60 Jahre	0,182	1,39	0,86-2,24
Keine Nephrektomie	0,277	0,40	0,08-2,10
Synchrone Metastasierung	0,078	1,64	0,95-2,84
Abstand >12 Monaten	0,634	0,84	0,41-1,71
Gewichtsverlust >10%	0,519	1,31	0,58-2,99
Lebermetastasen	0,725	1,17	0,50-2,75
Metastasen in >2 Organen	0,057	1,68	0,99-2,86
Kalzium >2,4 mmol/l	0,261	1,27	0,79-2,18
ECOG-Performancestatus =2	0,020	2,18	0,82-5,84
LHRS >3	0,001	2,60	1,51-4,39

Tabelle 8/ Darstellung der Risiko-Ratio (RR) für das Gesamtüberleben von diversen prognostischen Faktoren unter Hilfe der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox (KIV = Konfidenzintervall; Abstand >12 Monate = Zeitintervall zwischen Erstdetektion der Metastasen und Beginn der Immunochemotherapie war größer als 12 Monate)

Die Remissionsdauer (in Wochen), auf die LHRG-Gruppierung (LHRG 0, LHRG 1-3, LHRG >3) bezogen, in Abhängigkeit von der Art der ICT wird in den Abbildungen 40 und 41 dargestellt.

### Remissionsdauer gekoppelt an LHRG für IF/Vinblastin

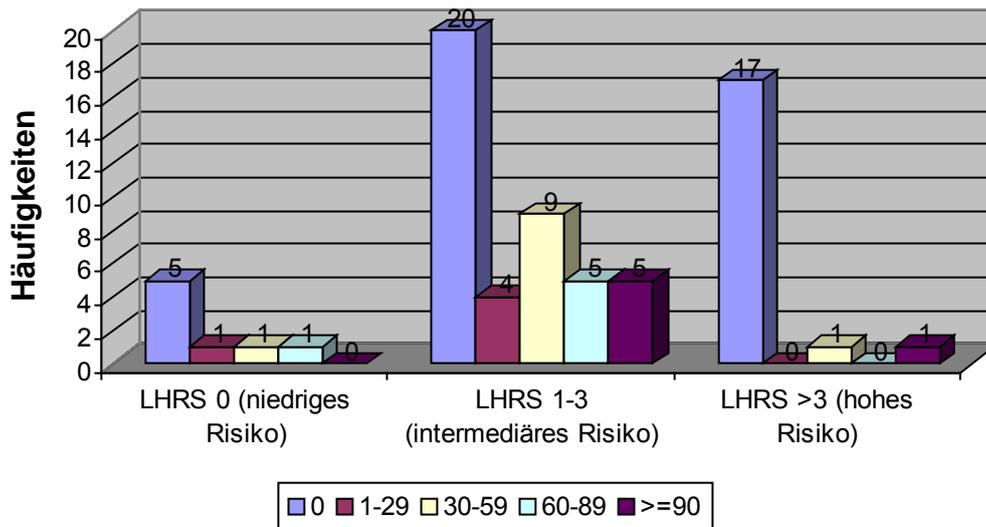


Abbildung 40/ Remissionsdauer in Wochen gekoppelt an den LHRG für Gruppe 1

### Remissionsdauer gekoppelt an LHRG für IF/IL/5-FU

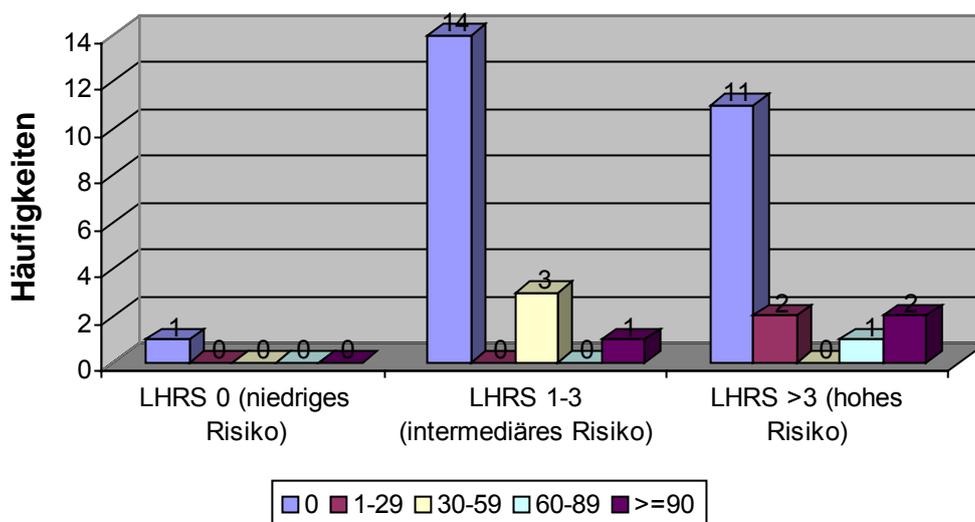


Abbildung 41/ Remissionsdauer in Wochen gekoppelt an den LHRG für Gruppe 2

### 5.2.5 Prognose

Durch die multivariate Regressionsanalyse nach Cox wurden diverse Faktoren, die in der vorangegangenen univariaten Analyse als prognoserelevant identifiziert werden konnten, hinsichtlich ihrer unabhängigen prognostischen Bedeutung für das Überleben der gesamten Studiengruppe überprüft (Tabelle 9). Nur das Auftreten eines Lokalrezidivs ( $p=0,004$ ), der zeitsynchrone Metastasennachweis zum Primärtumor ( $p=0,007$ ), das Vorhandensein von Knochenmetastasen ( $p=0,009$ ), der Hämoglobinwert ( $p=0,009$ ) sowie der ECOG-PS ( $p=0,047$ ) übten einen signifikant unabhängigen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben aus.

Risikofaktor	Vergleichsgruppen	Patientenzahlen	Medianes Überleben (Monate)	p- value (log-rank)
Geschlecht	Männlich vs. weiblich	75 vs. 30	19 vs. 19	<b>0,383</b>
Alter (in Jahren)	>60 vs. ≤60	55 vs. 50	19 vs. 19	<b>0,483</b>
Lokalrezidiv	Ja vs. nein	21 vs. 84	10 vs. 20	<b>0,004</b>
Knochenmetastasen	Ja vs. nein	24 vs. 81	12 vs. 20	<b>0,009</b>
Lebermetastasen	Ja vs. Nein	15 vs. 90	10 vs. 20	<b>0,329</b>
Lungenmetastasen	Ja vs. nein	82 vs. 23	21 vs. 17	<b>0,262</b>
Weichteilgewebe	Ja vs. nein	20 vs. 85	20 vs. 19	<b>0,756</b>
Nephrektomie	Ja vs. nein	101 vs. 4	19 vs. 5	<b>0,813</b>
Metastasierungstyp	Synchron vs. metachron	34 vs. 71	12 vs. 21	<b>0,007</b>
Metastasenorgane	>2 vs. ≤2	29 vs. 76	13 vs. 20	<b>0,184</b>
Gewichtsverlust (in %)	>10 vs. ≤10	8 vs. 97	15 vs. 19	<b>0,403</b>
Hämoglobin (in g/dl)	<10 vs. ≥10	20 vs. 85	8 vs. 21	<b>0,009</b>
Kalzium (in mmol/l)	>2,4 vs. ≤2,4	44 vs. 61	19 vs. 20	<b>0,873</b>
LDH (U/l)	>280 vs. ≤280	29 vs. 76	21 vs. 13	<b>0,097</b>
ECOG-PS	2 vs. <2	9 vs. 96	5 vs. 20	<b>0,047</b>

Tabelle 9/ Klinische Faktoren vor der Immunochemotherapie und ihre prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben gemäß einer univariaten Analyse

### 5.3 Toxizität

Bei mehr als 97% der Patienten (n=102) traten unerwünschte Ereignisse mit klinischer Relevanz (Fieber, Erschöpfung, Übelkeit, Grippe-ähnliche Symptome) auf, die jedoch von den meisten Patienten toleriert wurden. In 8 Fällen musste die Immunochemotherapie vor Ablauf des Zyklusendes abgebrochen werden (3x Gruppe 1, 4,3%, 5x Gruppe 2, 14,3%); p=0,069. Zwei Patienten verstarben innerhalb der Therapie (jeweils ein Patient jeder Therapiegruppe), wobei jedoch unklar bleibt, ob die Todesursache auf die Immunochemotherapie oder auf die begleitende Komorbidität zurückgeführt werden muss. In beiden Fällen wurde ein Myokardinfarkt als Todesursache festgestellt. Bei den anderen Patienten führte hohes Fieber vergesellschaftet mit Schüttelfrost (n=3), der Anstieg der Leberenzyme mit drohendem Leberversagen (n=2) oder ein ausgeprägtes Lungenödem (n=1) zum Therapieabbruch. Da alle Patienten mit vorzeitiger Beendigung der Therapie bereits mehr als 2/3 ihres Zyklus appliziert bekamen, wurden sie aus den Berechnungen zum Gesamtüberleben nicht entfernt. Bei einem dieser Patienten wurde sogar eine Tumorremission festgestellt, so dass später eine Weiterführung der Therapie im IFN- $\alpha$ 2a-Erhaltungsschema erfolgte. In der Tabelle 10 wurden alle Nebenwirkungen, gesamt und in den Therapiegruppen, dargestellt sowie die Signifikanz der Unterschiede ihres Auftretens angegeben. Es traten bei jeder der aufgeführten 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). Nicht signifikant waren die Nebenwirkungen betreffend Müdigkeit / Erschöpfung (72,9% vs. 88,6%; p=0,066), bei dem Auftreten von Fieber > 38,5°C (88,6% vs. 97,1%; p=0,139), bei der Grad 3 / 4 Neutropenie (5,7% vs. 8,6%; p=0,580), bei dem Auftreten einer Alopezie (0% vs. 2,9%; p=0,155), bei der Feststellung von ZNS- Symptomen (1,4% vs. 8,6%; p=0,088) sowie beim Auftreten von Polyneuropathien (12,9% vs. 14,3%; p=0,839).

Nebenwirkungen	Gesamtgruppe n (%)	Gruppe 1 n (%)	Gruppe 2 n (%)	p-Value
Vorzeitiger Abbruch	8 (7,6)	3 (4,3)	5 (14,3)	= 0,069
Müdigkeit/ Erschöpfung	82 (78,1)	51 (72,9)	31 (88,6)	= 0,066
Fieber >38,5°C	96 (91,4)	62 (88,6)	34 (97,1)	= 0,139
Flu-like-symptoms	70 (66,7)	40 (57,1)	30 (85,7)	= 0,003
Grad3/4- Neutropenie	7 (6,7)	4 (5,7)	3 (8,6)	= 0,580
Grad 3/4- LEE	6 (5,7)	1 (1,4)	5 (14,3)	= 0,007
Alopezie	1 (1)	0	1 (2,9)	= 0,155
Übelkeit/ Erbrechen	61 (58,1)	35 (50)	26 (74,3)	= 0,017
Erytheme	33 (31,4)	7 (10)	26 (74,3)	< 0,001
ZNS- Symptome	4 (3,8)	1 (1,4)	3 (8,6)	= 0,088
Lungenödem	8 (7,6)	2 (2,9)	6 (17,1)	= 0,009
Polyneuropathien	14 (13,3)	9 (12,9)	5 (14,3)	= 0,839

Tabelle 10/ Darstellung der Nebenwirkungen der Immunochemotherapie in den Gruppen 1 (IFN- $\alpha$ /VBL, n=70) und 2 (IFN- $\alpha$ /IL-2/5-FU, n=35)  
(LEE = Leberenzym erhöhungen; Flu-like-symptoms = Grippe-ähnliche Symptome)