

Klaus Ludwig  
Dr. med.

## **Prognostischer Aussagewert des löslichen Interleukin-2-Rezeptors beim metastasierten und immuntherapierten Nierenzellkarzinom**

Geboren am 25.03.1965 in Mosbach  
Reifeprüfung am 23.05.1985 in Mosbach  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis WS 1994  
Physikum am 19.03.1989  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 24.11.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Pomer

Ein Metastasennachweis hat beim Nierenzellkarzinom (RCC) den wesentlichsten prognostischen Einfluß; innerhalb der M1- Klassifizierung konnte durch Einbeziehung einer Reihe klinischer Merkmale eine prognostische Differenzierung erleichtert werden. Hierzu gehören Allgemeinzustand, Gewichtsverlust und Alter der Patienten und die Anzahl der Metastasenorte. Mit unterschiedlicher Gewichtung dieser Kriterien wurden Prognosescores gebildet.

Ein allgemein anerkannter Laborparameter, der eine prognostische Aussage zuläßt, ist nicht bekannt. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie ein Beitrag geleistet, die Wertigkeit des löslichen Interleukin-2-Rezeptors im Serum zur Prognosebeurteilung bei Patienten mit metastasiertem und immuntherapierten Nierenzellkarzinom zu evaluieren. Darüber hinaus wurde dieser Parameter als Prädiktor des Ansprechens auf eine Kombinationsimmuntherapie mit Interleukin-2, Interferon- $\alpha$  und aktiver spezifischer Immunisierung überprüft.

Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte ein erhöhter Mittelwert und bei 17 von 32 Patienten ein oberhalb des Normbereich liegender Wert des löslichen Interleukin-2-Rezeptors ermittelt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit normalwertigem Spiegel des löslichen Interleukin-2-Rezeptors. Eine höhere Lebenserwartung zeigte sich auch für Patienten mit gutem gegenüber eingeschränktem Allgemeinzustand und bei solitärem Organbefall gegenüber mehreren betroffenen Organsystemen.

Beim metastasierten und immuntherapierten Nierenzellkarzinom werden Remissionsraten von bis zu 30% beobachtet. In dieser Studie konnten sowohl nach 3 Monaten als auch nach 1 Jahr bei 22% (7 von 32) der tumornephrektomierten und immuntherapierten Patienten Remissionen beobachtet werden. Ein signifikanter Zusammenhang bestand mit gutem Allgemeinzustand, solitärem Organbefall und Normalwerten des Interleukin-2-Rezeptors.

Zwischen löslichem Interleukin-2-Rezeptorwert, Allgemeinzustand und Multiorganbefall bestand keine Korrelation. Zu den anderen untersuchten Parametern wie Tumorstaging, Patientenalter, Geschlecht und synchroner/ metachroner Metastasierung konnte ebenfalls keine Korrelation nachgewiesen werden.

Um die Wertigkeit und Unabhängigkeit des löslichen Interleukin-2-Rezeptors als Faktor für die Überlebensprognose einschätzen zu können wurde eine multivariate Überlebensanalyse mittels des Proportional-Hazards-Regressionsmodells von Cox durchgeführt, wobei sämtliche Parameter zu Indikatorvariablen transformiert worden waren.

In schrittweisen Regressionsverfahren, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,1$ , konnten wiederum Anzahl des Organbefalls, Allgemeinzustand und löslicher Interleukin-2-Rezeptorwert als signifikante Kovariablen identifiziert werden. Damit konnte in dieser Studie die Interleukin-2-Rezeptordichte als unabhängiger prognostischer Parameter für die Überlebenswahrscheinlichkeit herausgestellt werden. Anhand des relativen Risikos der 3 signifikanten Prognoseparameter wurde ein Score gebildet, wobei 4 Punkte für einen reduzierten Allgemeinzustand, 3 Punkte für den Befall mehrerer Organsysteme und 2 Punkte für eine erhöhte Interleukin-2-Rezeptordichte vergeben wurde. Patienten mit 0-2 Scorepunkten hatten eine signifikant höhere Lebenserwartung als Patienten mit  $>5$  Scorepunkten ( $p=0,0001$ ).