

Aus dem Zentrum für operative Medizin

Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. H. Huland

**Interleukin-2 Therapie eines biochemischen
Prostatakarzinomrezidivs nach radikaler Prostatektomie**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

im Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Katrin Fiebiger

aus Bremen

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 03.02.2005

Veröffentlicht mit der Genehmigung des
Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende: Frau Professor Dr. Dr. E. Hulan

Prüfungsausschuss 2. Gutachter/in: Herr PD Dr. H. Heinzer

Prüfungsausschuss 3. Gutachter/in: Herr PD Dr. H.-E. Laack

Meiner lieben Mami

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Ziel der Arbeit	7
1 Einleitung	8
1.1 Epidemiologie	8
1.2 Ätiologie	8
1.3 Pathologie.....	9
1.3.1 Allgemein	9
1.3.2 Tumorgrading.....	10
1.3.3 Tumorstaging	10
1.4 Diagnostik.....	12
1.4.1 Allgemein	12
1.4.2 Klinische Untersuchung	12
1.4.3 Bildgebende Diagnostik	13
1.4.4 Invasive Diagnostik	13
1.4.5 PSA und andere Tumormarker	14
1.5 Therapie.....	16
1.5.1 Allgemein	16
1.5.2 Radikale Prostatektomie.....	16
1.5.3 Strahlentherapie	17
1.5.4 Hormontherapie	17
1.5.5 Chemotherapie.....	18
1.5.6 Gentherapie	18
1.5.7 Immuntherapie	19
2 Patienten, Material und Methodik.....	21
2.1 Patienten.....	21
2.1.1 Voraussetzungen	21
2.1.2 Patientenaufklärung	22
2.1.3 Patientencharakteristika.....	23
2.1.4 Tumoreigenschaften	24
2.2 Material	25
2.2.1 Eigenschaften von Interleukin-2	25
2.2.2 Aldesleukin.....	26
2.2.3 Nebenwirkungen von Interleukin -2	26

2.2.4	Begleitmedikation	27
2.3	Methoden	27
2.3.1	PSA Bestimmungsverfahren	27
2.3.2	Therapieplan	28
2.3.3	Monitoring	29
2.3.4	Einteilung der Therapieergebnisse	30
2.3.5	Statistische Methoden	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Auswertung der Wirksamkeit von Interleukin-2	31
3.1.1	PSA Werte	31
3.1.2	Auswertung der einzelnen Patientenverläufe	33
	Einteilung der Therapieergebnisse	46
3.2	Auswertungen der Nebenwirkungen	49
3.2.1	Allgemeine Symptome	49
3.2.2	Hämatologische und immunologische Auswirkungen	50
4	Diskussion	54
5	Zusammenfassung	60
6	Literatur	62
7	Liste der verwendeten Abkürzungen	67

Danksagung

Lebenslauf

Erklärung

Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung der Frage, welchen Effekt eine intravenöse Interleukin-2 Therapie bei prostatektomierten Patienten mit einem frühzeitig diagnostizierten PSA-Rezidiv haben kann. Im Rahmen dieser klinischen Studie wurden insgesamt 14 Patienten zyklisch mit Interleukin-2 behandelt. Welche kurz- und langfristige Wirkung dieser immuntherapeutische Ansatz bei den einzelnen Patienten erzielen konnte ist Inhalt dieser Studie. Neben den PSA-Bestimmungen während der Interleukintherapie eruierten wir die Verträglichkeit des von uns gewählten Therapieschemas.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Malignom des Mannes. Das Statistische Bundesamt registrierte im Jahr 1995 25.000 Neuerkrankungen. Mit einer Wachstumsrate von 2 bis 3% pro Jahr ist diese Zahl mittlerweile auf ca. 40.000 Neuerkrankungen angestiegen. Mit etwa 12 000 Verstorbenen pro Jahr ist das Prostatakarzinom inzwischen von Platz drei der Krebstodesursachen bei Männern in Deutschland auf den zweiten Platz gerückt (Bundesamt 1998). In der Altersgruppe von 45 bis 49 Jahren liegt die Inzidenz bei 4/100 000, zwischen 50 und 54 Jahren bei 17/100 000, und bei den 75 bis 79jährigen bei 459/100 000 (Greenlee et al. 2000). Im internationalen Vergleich zeigen sich große Unterschiede bezüglich der Inzidenz. Dies liegt zum einen an einer unterschiedlichen Früherkennungsdiagnostik zum anderen auch an unterschiedlichen ethnografischen Verteilungsmustern. Das gestiegene Bedürfnis nach Früherkennung und das daraufhin neu eingeführten PSA-Screening in den USA, führten in der Zeit von 1979 bis 1995 zu einem Inzidenzanstieg um den Faktor 4. In den Ländern ohne PSA-Screening, z. B. in Skandinavien, stieg die Inzidenz nur langsam an (Hölzel 1995).

1.2 Ätiologie

Der Mechanismus der Karzinogenese des Prostatakarzinoms ist weitgehend unbekannt. Diskutiert werden genetische, endogene und exogene Einflüsse, die an der Entstehung des Prostatakarzinoms beteiligt sind (Meikle und Smith 1990; June et al. 1998). Bezüglich einer familiären Häufung konnte gezeigt werden, dass ein Mann dessen Vater oder Bruder an einem Prostatakarzinom erkrankt ist, doppelt so gefährdet ist wie die Vergleichsgruppe (Spitz et al. 1991). Ethnische Unterschiede gehören zu den erwiesenen Risikofaktoren. Es zeigte sich ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko in den westlichen Ländern verglichen mit dem asiatischen Raum. Afroamerikaner leben mit einem fast doppelt so hohen Risiko zu erkranken wie im

Vergleich Kaukasier, wohingegen die Schwarzen in Afrika eine sehr niedrige Erkrankungsrate aufweisen. Interessanterweise konnte in Immigrationsstudien nachgewiesen werden, dass das Erkrankungsrisiko der in die USA immigrierten Japanern und Chinesen in der nachfolgenden Generation anstieg (Bartha et al. 1996). Als mögliche Ursachen dieser Studienergebnisse vermutet man den Einfluss der Ernährungsgewohnheiten auf die Entstehung von Prostatakarzinomen. Der um 15 % erhöhte Serumtestosteronspiegel bei Afroamerikanern könnte allein durch spezielle Nahrungsgewohnheiten bedingt und eine signifikante Ursache für die hohe Inzidenz sein (Ross und al. 1986). Das Alter des Patienten ist derzeit der sicherste Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms. Nur 0,8% der klinisch manifesten Karzinome treten vor dem 50. und 92% nach dem 60. Lebensjahr auf (Gronberg et al. 1994). Medizinische Ursachen wie der Zusammenhang mit der benignen Prostatahyperplasie (BPH), oder der Zustand nach Vasektomie konnten nicht bewiesen werden (Bostwick et al. 1992; Giuvannucci et al. 1993). Einen sicheren Anhalt für eine infektiöse Genese gibt es nicht.

1.3 Pathologie

1.3.1 Allgemein

Bei einem Prostatakarzinom handelt es sich in ca. 95 % der Fälle um ein azinöses Adenozellkarzinom. Sehr selten können es auch andere histopathologische Formen wie Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Karzinoide oder nicht näher klassifizierbare undifferenzierte Karzinome sein (Hautmann und Huland 1997). Klinisch lassen sich folgende Manifestationsformen unterscheiden.

- Latentes Karzinom: Bei einer Autopsie zufällig entdecktes Prostatakarzinom, dass langjährig und ohne Symptome bestanden hat.
- Inzidentes Karzinom: Bei histologischer Aufarbeitung zufällig entdeckter, beschwerdefreier Tumor.
- Okkultes Karzinom: Klinisch unentdeckter, durch Metastasen sich manifestierender Tumor.
- Klinisches Karzinom: Manifeste Tumor mit klinischem Erscheinungsbild.

1.3.2 Tumorgrading

Die Tumordifferenzierung wird in der Klinik durch ein einheitlich verwendetes Gradingssystem ausgedrückt. Dieses beinhaltet alle morphologischen Veränderungen des Tumorgewebes, woraus sich ein Zusammenhang zwischen der Malignität des Tumors und der Prognose ergibt. Zwei Gradingssysteme haben sich zur Differenzierung des Prostatakarzinoms bei uns bevorzugt durchsetzen können. Nach dem pathologisch-urologischen Arbeitskreis wird aus der Tumorhistologie und dem Kernatypiegrad ein Score berechnet; je höher der Differenzierungsgrad, desto höher der Score-Wert. Ein weiteres klinisch relevantes Gradingssystem zur Beurteilung des Differenzierungsgrades der Tumorzellen ist das Gleason-Schema. Gleason hat die Wachstumsmuster 1 bis 5 bestimmt, wobei 1 für sehr gut differenziert und 5 für sehr niedrig differenziert steht. Der Gleason-Score ist die Summe aus dem Grad, der das häufigste Differenzierungsmuster innerhalb des Tumors ausmacht und einem weiteren, welcher das zweithäufigste Differenzierungsmuster repräsentiert (Gleason 1977). Der wesentliche Vorteil dieses Einteilungsschemas ist, dass die meist intratumorale Heterogenität des Prostatakarzinoms berücksichtigt wird. Die Grenze zwischen günstigerer und schlechterer Prognose liegt zwischen den Graden 3 und 4 (Wullbrand et al. 2000).

1.3.3 Tumorstaging

Das TNM-System ist das international angewandte Stagingssystem maligner Tumore. Die von der UICC veröffentlichte Klassifizierung erleichtert die Dokumentation, die Vergleichbarkeit und den Informationsaustausch über einen Tumorpatienten (Grignon und Sakr 1996). Die aktualisierte Version wurde verfasst, um die Korrelation zwischen Stadium und Prognose zu optimieren (Hermanek et al. 1992). Sofern die Klassifikation der Operationspräparate nach der alten Einteilung dokumentiert war, sind diese entsprechend den histologischen Befunden in die aktuellen Versionen umgeändert worden.

Tabelle 1: 1997 von der UICC neu aufgestellte TNM-Klassifikation

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht nachweisbarer Tumor
T1a	Inzidentieller Tumor in 5 % oder weniger des histologischen Resektionspräparates
T1b	Inzidentieller Tumor in mehr als 5 % des histologischen Resektionspräparates
T1c	Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor
T2	Auf die Prostata begrenzter Tumor
T2a	Tumorerinfiltration in einem Lappen
T2b	Tumorerinfiltration in beiden Lappen
T3	Extrakapsuläre Tumorerinfiltration
T3a	Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Tumorerinfiltration
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumorerinfiltration benachbarter Strukturen

N0	Kein Anhalt für eine Tumorausbreitung in regionäre Lymphknoten
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
NX	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar

M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar

1.4 Diagnostik

1.4.1 Allgemein

Die 5 Jahres-Überlebensrate des behandelten, nicht metastasierten Prostatakarzinoms liegt bei etwa 84% (Altwein und Rübber 1991). Voraussetzung dafür ist eine frühzeitige Entdeckung des Tumors, was bislang nur in 10-15% der Fall ist (Faul 1990). Verbessern kann man die Früherkennungsrate nur durch eine geeignete Vorsorgeuntersuchung bei Männern. Das zuverlässigste Screeningverfahren ist derzeit die Kombination aus der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) und der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) (Catalona et al. 1991; Partin und Oesterling 1994; Hammerer und Huland 1995). Laut amerikanischen Studien sollten Männer mit familiärer Vorbelastung eines Prostatakarzinoms diese Vorsorgeuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr in Anspruch nehmen, alle anderen ab dem 50. Lebensjahr (Andriole und Catalona 1994). Der Prozentsatz der Männer, die eine solche Vorsorgeuntersuchung wahrnehmen, ist nach Angaben der kassenärztlichen Vereinigung immer noch minimal. Außerdem hat sich die regelmäßige PSA-Bestimmung noch nicht als fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen etabliert, so dass eine verbesserte Aufklärung und eine optimale Kooperation mit den Krankenkassen, die Früherkennungsrate des Prostatakarzinoms in Zukunft steigern könnten.

1.4.2 Klinische Untersuchung

Die **digital rektale Palpation der Prostata** ist das einfachste und preisgünstigste Untersuchungsverfahren. Sie beurteilt Größe, Konsistenz und Homogenität der Prostata sowie ihre Abgrenzbarkeit dem angrenzenden Gewebe gegenüber. Allerdings ist die DRU eine sehr subjektive Untersuchung, da sie einige Erfahrung des Untersuchers voraussetzt. Als suspekt sollten knotige Veränderungen, Asymmetrie und Induration gelten und bioptisch abgeklärt werden. Zu 50-95% kann es sich um ein Karzinom handeln. Allerdings sind nur bis zu 44% der organbegrenzten Tumoren dem tastenden Finger zugänglich (Stamey 1992), dabei wird die tatsächliche, lokale Ausbreitung des Tumors oft unterschätzt (O'Dowd et al. 1997).

1.4.3 Bildgebende Diagnostik

Der **transrektale Ultraschall (TRUS)** ermöglicht mittels hochfrequenter bipolarer Sonden ein hohes Auflösungsvermögen zur genauen Beurteilung der Organgröße, der Außenkontur der Prostata, sowie der umliegenden Strukturen. Karzinomverdächtig ist jeder echoarme Bereich, welcher trotz niedriger Spezifität biopsiert werden sollte. Der Hauptvorteil der TRUS liegt in der Möglichkeit ultraschallgesteuerte Biopsien zu entnehmen, wodurch die Treffsicherheit optimiert und das Komplikationsrisiko verringert werden kann (Hautmann und Huland 1997).

Die **Computertomografie** spielt in der Prostatakarzinomdiagnostik eine untergeordnete Rolle. Die Dichteverhältnisse können nicht zwischen normalem und malignem Gewebe unterscheiden (Eickenberg und Engelmann 1990).

Die **Magnetresonanztomografie** als nicht strahlenbelastendes Verfahren kann im Gegensatz zum CT etwas über die Tumorausdehnung aussagen. Allerdings ist auch dieses Verfahren der DRU oder TRUS nicht überlegen, so dass die Kosten-Nutzen-Relation streng zu bedenken ist. Die Entwicklung transrektaler Sonden speziell für die Magnetresonanztomografie konnte die intraprostatiche Auflösung erheblich verbessern.

Die **Skelettszintigrafie** wird mit ^{99m}Tc durchgeföhrt und hat eine hohe Sensitivität. Sie ist allerdings nicht spezifisch für Metastasen, sodass die Unterscheidung von Metastasen und chronisch-degenerativen oder traumatischen Gelenkveränderungen durch andere diagnostische Verfahren abgeklärt werden muss. Tumormetastasen des Prostatakarzinoms treten meist in Brust- und Lendenwirbelsäule, Beckenschaufeln und den Rippen auf. Szintigrafisch nachweisbare Veränderungen können anderen radiologischen Verfahren sechs Monate voraus sein (Weingärtner et al. 1994).

1.4.4 Invasive Diagnostik

Die **transrektale Prostatabiopsie** gehört zur Standarddiagnostik bei Prostatakarzinomverdacht. Es gibt inzwischen verschiedene Verfahren, wovon die ultraschallgesteuerte, transrektale Biopsie die bevorzugte Methode ist (Catalona et al.

1993; Lange 1993). Mit Hilfe von Stanzpistolen werden der Prostata Gewebestanden entnommen, die dann histologisch und gegebenenfalls zytometrisch untersucht werden. Es handelt sich um die so genannte Sextantenbiopsie, die hier mittels einer Feinnadel sechs systematisch platzierte Stenzen für die histologische Untersuchung entnehmen kann. Neuerdings werden regulär zehn Biopsien entnommen, um die Trefferquote zu erhöhen. Ein tastbarer Knoten mit bioptisch negativem Befund und erhöhtem PSA-Wert sollte innerhalb von sechs Monaten nachuntersucht werden (Altwein und Rübber 1991). Ein Risiko der Tumorzellverschleppung durch die Biopsie konnte nicht bewiesen werden, und auch eine folgende Prostatektomie wird nicht erschwert.

1.4.5 PSA und andere Tumormarker

Tumormarker sind Substanzen, die durch eine spezifische Konzentrationserhöhung im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten einen Hinweis auf das Vorhandensein einer geweblichen Veränderung geben können. Sie werden überwiegend vom Tumor selbst produziert. Es kann sich dabei um Enzyme, Hormone oder Glykoproteine handeln. Keiner der diagnostisch eingesetzten Tumormarker ist wirklich tumorspezifisch sondern nur tumorassoziiert. Tumormarker können zur Verbesserung der Stadieneinteilung, der Prognosestellung und der Therapieplanung, sowie zur frühen Erkennung von Therapieresistenzen oder Rezidiven beitragen (Wetterauer et al. 1995). Für das Prostatakarzinom war die saure Phosphatase bis Mitte der 80er Jahre der am häufigsten bestimmte Laborparameter. 1979 gelang es Wang und seinen Mitarbeitern ein prostataspezifisches Antigen in normalem, hypertrophem und malignem Prostatagewebe zu bestimmen., welches in sonst keinem anderen Gewebe nachzuweisen war. Das prostataspezifische Antigen ist eine einkettige Glykoprotein-Serin-Protease. Das Gesamtgewicht beträgt 34.000 Dalton, der isoelektrische Punkt liegt bei 6,9. Das prostataspezifische Antigen zählt zur Gruppe der humanen Kallikreingene und zeigt ähnliche Wirkungen wie Chymotrypsin. Das 6 Kilobasen lange Gen, welches das PSA-Molekül kodiert, konnte dem Chromosom 9 zugeordnet werden. Im Jahre 1973 wurde das prostataspezifische Antigen bereits von Li und Beling erstmals im Seminalplasma nachgewiesen. 1978 wurde es von Sensabaugh und Crim weiter charakterisiert und ein Jahr später gelang es Wang et al das

prostataspezifische Antigen mittels Immunpräzipitation im menschlichen Prostatagewebe endgültig zu isolieren (Wang et al. 1979). 1980 wurde PSA von Papsidero und Mitarbeitern auch im menschlichen Serum nachgewiesen. Die Hauptaufgabe des PSA besteht in der Verflüssigung des Seminalplasmas (Papsidero et al. 1980). Synthetisiert wird das prostataspezifische Antigen in den Epithelialzellen der Acini und Ducti der Prostata. Die normale Plasmakonzentration beträgt dort zwischen 1,9 ng/ml und 2,5 ng/ml. Reguliert wird die PSA-Ausschüttung durch die Hormone Testosteron und Dihydrotestosteron, die an den epithelialen Androgenrezeptoren der Prostata wirken. Ein Mangel an Testosteron bedeutet den Untergang dieser Zellen und somit die Einstellung der Syntheseleistung. PSA gilt als organspezifisch, da es außerhalb der Prostata nur in verschwindend geringen Mengen in den periurethralen Drüsen, in Brustdrüsenepithel, Speichel, Endometrium und Analdrüsen gebildet wird. Das prostataspezifische Antigen wird innerhalb der Prostata sowohl von normalem, als auch von entzündetem, hyperplastischem und karzinomatösem Gewebe gebildet. Daher kann PSA als prostataspezifischer Marker, nicht aber als Tumormarker bezeichnet werden. Diagnostisch sollte die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) lediglich als zusätzliches Kriterium gesehen werden. Ein palpabler Tumor sollte, unabhängig von seinem PSA-Wert, biopsiert werden. Ebenso abklärungsbedürftig ist ein negativer Palpationsbefund und ein über 4ng/ml hoher PSA-Wert (Hammerer und Huland 1995; Huland 1995) Aufgrund der deutlichen Prognoseverbesserung der Prostatakarzinompatienten infolge von PSA-Kontrollen wird das prostataspezifische Antigen (PSA) inzwischen auch als Tumormarker des Prostatakarzinoms bezeichnet (Rübben 2001).

1.5 Therapie

1.5.1 Allgemein

Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms hat sich bis heute kein einheitliches Therapieschema etabliert. Es ist die Aufgabe des behandelnden Arztes, ein für den Patienten individuelles Therapiekonzept zu erstellen. Dabei muss er einerseits inkurable Karzinome von manifesten aber heilbaren trennen, und andererseits von denjenigen Karzinomen unterscheiden, mit denen der Patient auch unbehandelt leben kann. Wichtige Kriterien für den Arzt sind das Tumorstadium, Lebenserwartung und Allgemeinzustand des Patienten. Die Tumorstadien T1 und T2 gelten als kurabel. Die Tumore der Stadien T3 und T4 können meist nur noch palliativ behandelt werden. Ist die Lebenserwartung eines Patienten vermutlich unter 10 Jahren, hält man sich mit einer Therapie beobachtenderweise zurück, da die eigentliche Todesursache oft nicht das Prostatakarzinom ist (Chodak 1994). Der Erfolg bzw. Nutzen einer speziellen Therapieform für den Patienten, wird optimalerweise an seiner Überlebensdauer bemessen. Aber auch die Verträglichkeit der Therapie und Dauer der PSA-freien Zeit spielen eine wichtige Rolle.

1.5.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie gilt heute als das operative Standardverfahren bei Prostatakarzinompatienten, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen: Sie sollten nicht älter als 70 Jahre sein, das Tumorstadium sollte die Organgrenzen nicht überschreiten, es sollten keine Metastasen nachweisbar sein, und die Lebenserwartung sollte bei mindestens 10 Jahren liegen. Bei diesem Patientengut kann die radikale Prostatektomie eine tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von 90 % erreichen (Frohmüller et al. 1995). Der Eingriff ist über einen retropubischen oder einen perinealen Zugang möglich. Diese kurative Operation umfasst die Entfernung der Prostata mit Kapsel, dem Blasen Hals, den Samenblasen und den umfassenden Faszien (Walsh und Jewett 1980). Bei günstigem Differenzierungsgrad des Tumors ist eine nerverhaltende Operation heute möglich. Die Mortalität der Operation liegt bei 0 bis 0,4% (Catalona et al. 1999). Zu den möglichen Komplikationen der radikalen Prostatektomie zählen Blutverluste über den dorsalen Venenplexus,

Rektumperforationen, Harnleiterverletzungen und Nervenläsionen. Postoperativ kann es, abgesehen von Infektionen und Thrombosen, zu erektilen Dysfunktionen und Harninkontinenz kommen. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 10 Jahren nach einer kurativen Prostatektomie, einen Wiederanstieg des PSA zu haben, liegt zwischen 25-50% (Wirth und Fröhner 2000).

1.5.3 Strahlentherapie

Zu den weiteren möglichen Therapieoptionen zählt die externe oder interstitielle Strahlentherapie. Diese Behandlungsalternative bietet sowohl den Patienten, die einen operativen Eingriff ablehnen, als auch alten und multimorbiden Menschen eine Alternative zur Operation mit ebenfalls kurativem Behandlungsziel der Tumorstadien T1 und T2. Außerdem ist die Strahlentherapie ein palliativer Therapieansatz für Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Die Brachytherapie wird synonym auch als Interstitielle - oder Kontakttherapie bezeichnet. Bei der Brachytherapie werden zum Beispiel mithilfe des transrektalen Ultraschalls so genannte Seeds in die Prostata implantiert (Palladium-103, Jod-125, Gold-198, Iridium-192). Der Vorteil der Brachytherapie ist, dass die Nebenwirkungen überwiegend lokal begrenzt bleiben und das umliegende Gewebe kaum geschädigt wird. Erste Langzeitstudienresultate zeigten, dass die Brachytherapie bei den Niedrigrisikogruppen ähnliche Therapieergebnisse erreichen konnten wie die radikale Prostatektomie (Deger et al. 2001).

1.5.4 Hormontherapie

Die Hormontherapie ist eine palliative Therapieform des Prostatakarzinoms. Die wichtigste Indikation einer Hormonbehandlung ist ein lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom. Das Prostatakarzinom und auch das gesunde Prostatagewebe haben androgensensible Rezeptoren, die bei einem Androgenentzug mit einer Rückbildung reagieren. 1966 erhielt der Urologe Charles Huggins für diese Erkenntnis den Nobelpreis für Medizin (Rathert 1987). Ziel der Androgendeprivation einer Zelle ist deren Wachstumshemmung. Hierfür stehen sowohl die operative Orchiektomie als auch diverse antiandrogene Medikamente zur Verfügung. Das Ansprechen auf eine medikamentöse Hormontherapie korreliert mit dem

Differenzierungsgrad des Tumors sowie seiner Hormonrezeptordichte (Gropp und Burk 1985; Merkle 1997). Reiner und Mitarbeiter konnten 1979 in einer Langzeitstudie zeigen, dass 10 % seiner palliativ hormonbehandelten Patienten länger als 10 Jahre überlebten. In vielen Fällen konnte jedoch nach zwei bis drei Jahren eine erneute Tumorprogression beobachtet werden, was auf das Problem der zunehmenden Hormonrefraktarität bei Zustand nach Hormonbehandlung zurückzuführen ist (Reiner et al. 1979).

1.5.5 Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eine untergeordnete Rolle. In Therapiestudien konnten fast nur partielle Remissionen beobachtet werden. Eine Vielzahl von Nebenwirkungen wurden bei der oft altersbedingten eingeschränkten Nierenfunktion der Patienten beschrieben und hinsichtlich der Überlebenszeit konnten keine Vorteile gegenüber einer Hormontherapie verzeichnet werden (Wirth und Altwein 1991). Eine Kombinationstherapie verschiedener Zytostatika ist der Monotherapie nicht überlegen (Classen et al. 1991; Schwarmborn und Pfreundschuh 1992).

1.5.6 Gentherapie

Das Prinzip der Gentherapie beruht auf dem Transfer von fremdem genetischem Material in die Zellen der Patienten. Die therapeutisch wirksame DNA kann dort einzelne Defekte oder nicht vorhandene Gene ersetzen andererseits aber auch die Wirkung spezifischer Gene blockieren. Dabei basieren die gentherapeutischen Verfahren zur Zeit auf vier verschiedenen Strategien.

1. Durch gentechnische Stimulation der eigenen Immunzellen dringen diese in das Tumorgewebe ein, um lokal eine Immunantwort auszulösen.
2. So genannte Suizidgene könnten in einer Tumorzelle den Zelltod induzieren.
3. Durch eine Antisense-Gentherapie können Onkogene, die die Tumorpheriferation unterstützen, ausgeschaltet werden und 4. umgekehrt genetisch hergestellte Tumorsuppressorgene genutzt werden.

Für den Einsatz dieser neuen Therapieformen im klinischen Alltag bedarf es allerdings noch Verbesserungen in der Gentechnologie und weiterer Erforschung der molekularen Zusammenhänge der Prostatakarzinogenese (Fiedler und Wirth 2001).

1.5.7 Immuntherapie

Immuntherapeutische Ansätze haben das Ziel, das patienteneigene Immunsystem für das gezielte Abtöten der Tumorzellen zu aktivieren. Das Immunsystem bietet hierfür unterschiedliche Angriffspunkte. Mit Hilfe von Bakterienextrakten wie z. B. BCG wurde schon früh versucht durch eine unspezifische Stimulation des Immunsystems, eine lokale Entzündungsreaktion, auszulösen, die sekundär eine Tumorregrression erzielte. Über den Einsatz von Zytokinen, die eine entscheidende Rolle der Immunantwort spielen, berichteten 1985 die Therapieprotokolle von Rosenberg. Er applizierte Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren hoch dosiertes, systemisches Interleukin-2 und konnte ebenfalls von einer Tumorregrression berichten (Rosenberg 1988). Aufgrund der toxischen Nebenwirkungen war es seither Ziel zahlreicher experimenteller und klinischer Studien, den Einsatz dieser immunstimulierenden Substanzen zu optimieren. Applikationsform und -menge der Zytokine, aber auch Kombinationsversuche von Interleukin-2 mit Interferonen, Tumornekrosefaktor Alpha oder LAK Zellen wurden in den letzten Jahren Inhalt onkologischer Forschung. Die intravenöse IL-2 Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms, die lokale Applikation von Interleukin-2 als Inhalativum bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom (Heinzer et al. 2002), sowie die intravesikale, langfristige IL-2 Therapie des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms, konnten im eigenen Zentrum (Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf) bereits erfolgreich getestet werden. Andere Arbeitsgruppen berichteten über Therapieerfolge unter Einsatz von immunstimulierenden Zytokinen bzw. der Kombination mit Interferonen, Tumornekrosefaktor-alpha oder LAK-Zellen bei malignen Melanomen (Whitehead et al. 1991). Hautmann (Hautmann et al. 1999) untersuchte in einer Studie die Bedeutung der lokalen Interleukin-2-Applikation auch für das Prostatakarzinom. In einem Tiermodellversuch konnten sie durch eine kontinuierliche, lokal applizierte IL-2 Gabe die Antitumoreffektivität zeigen. Die tierexperimentellen Ergebnisse, erfolgreiche Daten und Erfahrungen aus dem eigenen Zentrum mit der Interleukin-2-Behandlung

bei metastasierten Nierenzellkarzinomen sowie das Fehlen einer Alternative zur Hormontherapie bei einem Prostatakarzinomrezidiv nach bereits erfolgter radikaler Operation bewogen uns, die Immuntherapie mit Interleukin-2 auch bei Prostatakarzinompatienten anzuwenden.

Neben der unspezifischen Immunstimulation und der zytokinvermittelten Immuntherapie seien an dieser Stelle kurz weitere wichtige immuntherapeutische Ansätze wie z.B. die aktive spezifische Immunisierung mit modifizierten Tumorantigenen, die passive spezifische Immunisierung durch Antikörper sowie die dendritische Zelltherapie erwähnt.

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Voraussetzungen

In die Studie wurden insgesamt 15 Patienten mit Zustand nach radikaler Prostatektomie aufgenommen. Innerhalb der Verlaufskontrollen wurde bei den Patienten ein wieder ansteigender PSA-Wert als Ausdruck eines erneuten Tumorprogresses festgestellt. Metastasen oder ein Lokalrezidiv waren mittels bildgebender Diagnostik zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbar, sodass wir von einem sehr frühen Rezidivstadium ausgingen. Dieses Frühstadium war eine entscheidende Voraussetzung für die Studie. Einer der 15 Studienteilnehmer erfüllte bei Therapiestart wesentliche Einschlusskriterien nicht mehr, sodass 14 Studienteilnehmer ausgewertet wurden. Zwei der 14 Patienten mussten den Therapieversuch vorzeitig abbrechen, sodass nur 12 der 14 Patienten das Interleukin-2 wie geplant erhielten. Folgende Kriterien (Einschlusskriterien) mussten bei allen Studienteilnehmern erfüllt sein:

wieder ansteigender PSA Wert $>0,2$ ng/ml

Männliches Geschlecht

Alter zwischen 40 und 75 Jahren

Radikale Prostatektomie nach stanzbiologisch gesichertem Prostatakarzinom

Staging (T2-T4)

Guter Allgemeinzustand (ASA Status 1-2)

Leukozytenzahl $> 2,5$ Mrd/l

Thrombozytenzahl > 100 Mrd/l

Hämatokrit > 30 %

Fehlen einer Therapiealternative

Folgende Punkte galten als Ausschlusskriterien:

Nichterfüllen von einem der Einschlusskriterien

Immunsuppressive Therapie

Non-Compliance

Schwere kardiovaskuläre, hämatopoetische, pulmonale, hepatische oder renale
Erkrankung in den letzten 6 Monaten

Schwere oder chronische Infektion

Zustand nach Organtransplantation

Autoimmunerkrankung

Andere maligne Erkrankungen

Diagnostisch nachweisbare Metastasen in Knochen, Lunge, oder Gehirn

Dokumentierte IL-2 Unverträglichkeit

Teilnahme an anderen klinischen Studien

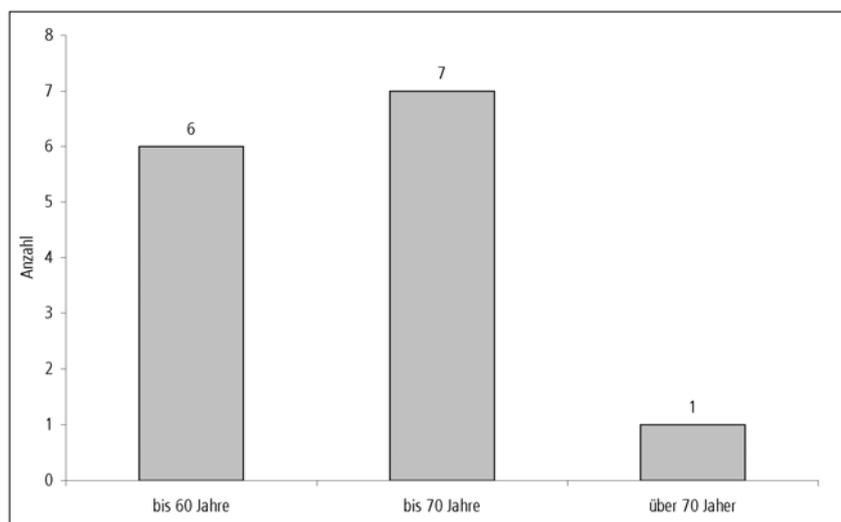
2.1.2 Patientenaufklärung

Die Patienten wurden über Art und Ziel der Studie sowie über die Therapie und ihre Nebenwirkungen ausführlich aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis war Voraussetzung für die Teilnahme. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

2.1.3 Patientencharakteristika

Die 14 Patienten wiesen eine Altersspanne von 51 bis 71 Jahren auf (Mittelwert $62,1 \pm 5,4$) und zeigten die in Abbildung 1 dargestellte gruppierte Altersverteilung. Bei den Studienteilnehmern war die Prostatektomie bei gesichertem Prostatakarzinom in dem Zeitraum von Juli 1995 bis Mai 1999 erfolgt. Der Therapiebeginn für die Behandlung mit IL-2 bewegte sich im Zeitraum von März 1999 bis März 2000. Dabei variierte die Anzahl der erfolgten Therapie-Zyklen zwischen zwei und vier. Der gesamte Therapiezeitraum von Beginn des ersten Therapiezyklus bis zum Abschluss bzw. Abbruch der Therapie zeigte eine Spanne von 18 bis 112 Tagen (Mittelwert $57,4 \pm 27,2$). Einen zusammenfassenden Überblick über die Basisdaten der Patienten gibt Tabelle 2.

Abbildung 1: Patientencharakteristika/Altersverteilung



2.1.4 Tumoreigenschaften

Bei allen Patienten wurde präoperativ bioptisch die Diagnose eines Prostatakarzinoms gestellt und durch die radikale Prostatektomie bestätigt. Beim Staging wurden die Tumoren nach der neuen TNM-Klassifikation der UICC (1997) in unterschiedliche Ausbreitungsgrade eingestuft. Der Gleason Score charakterisiert das Differenzierungsmuster des Karzinoms.

Die Patienten zeigten Tumoren im Stadium pT2b N0 bis pT4 N1. Fernmetastasen konnten bei keinem der Patienten nachgewiesen werden. Den größten Anteil bildete die Staging-Kategorie pT3b N0 M0, das heißt Tumoren mit histologisch infiltrierendem Ausmaß. Nur zwei Patienten hatten zum Operationszeitpunkt noch einen lokal begrenzten Tumor (T2a/b).

Abbildung 2: prozentuale Verteilung der TNM-Kategorien

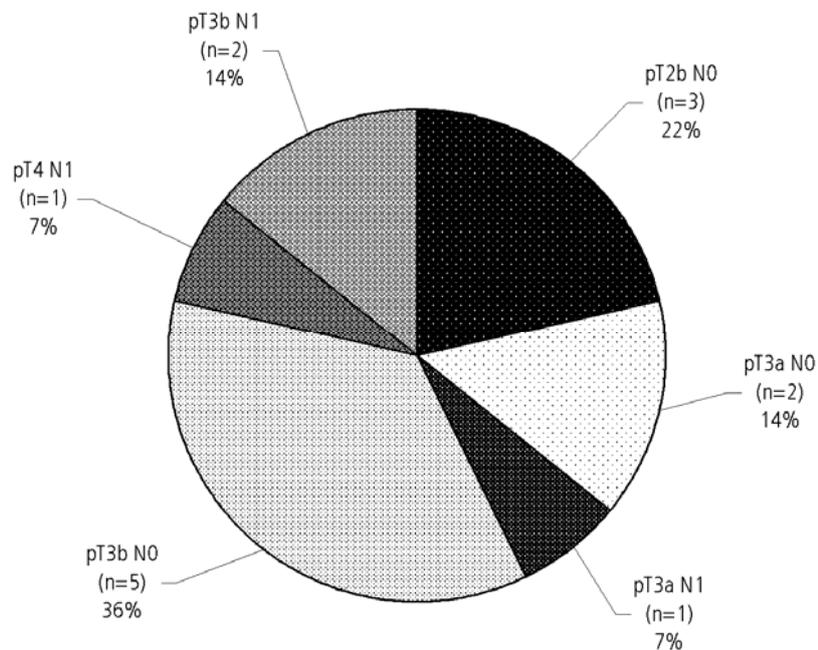


Tabelle 2: Patientencharakteristika/Tumoreigenschaften: Übersicht

n	ID	Alter	Besonderheiten	TNM	Gleason
1	14	58	keine	T2b N0 M0	3+4
2	15	51	Chemotherapie	T4 N1 M0	5+3
3	18	67	keine	T3a N0 M0	3+4
4	20	58	keine	T3b N0 M0	3+4
5	21	61	keine	T3b N1 M0	5+4
6	22	65	keine	T3a N1 M0	3+4
7	23	64	keine	T2b N0 M0	3+4
8	25	60	keine	T3b N0 M0	4+5
9	26	61	Radiatio	T3b N0 M0	3+4
10	28	71	keine	T3a N0 M0	3+4
11	30	60	keine	T3b N0 M0	4+3
12	31	58	Hormontherapie	T3b N1 M0	3+5
13	19	69	keine	T3b N0 M0	3+4
14	27	67	keine	T2b N0 M0	3+3

2.2 Material

2.2.1 Eigenschaften von Interleukin-2

Interleukin-2 wurde 1976 erstmalig von Morgan, Gallo und Ruscetti beschrieben. Es wurde als „T-Cell Growth Factor“ bezeichnet, da man zunächst nur die T-Lymphozyten stimulierenden Eigenschaften entdeckt hatte (Morgan et al. 1976). Nach eingehender Forschung wurde der TCGF als pluripotente, immunologische Mediators substanz definiert und in die Reihe der Interleukine klassifiziert. Interleukin-2 hat ein Molekulargewicht von 15 kilo Dalton und ist ein wichtiges Produkt von stimulierten T-Zellen. Interleukin-2 hat autokrine und parakrine Funktionen. Autokrin stimuliert es die Proliferation und Differenzierung der T-Zellen. Parakrin stimuliert es verschiedene andere Zelltypen, wie z.B. Suppressor-Zellen, zytotoxische T-Zellen und aktivierte B-

Zellen. Die Stimulation dieser aktivierten Zellen ruft sekundär die Induktion anderer Lymphokine hervor. Eine weitere sehr wichtige Rolle spielt Interleukin-2 durch seine Eigenschaft, die Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK) zu steigern und die Aktivität von lymphokin-aktivierten Killer-Zellen (LAK-Zellen) zu induzieren. Die LAK Zellen sind zur Zerstörung von Tumorzellen befähigte Zellen. Ihre Vorstufen lassen sich weder T- noch B-Zellen zuordnen und gehören somit zu einem unspezifischen Abwehrsystem. Natürliche Killerzellen (NK) bzw. deren Vorstufen können unter IL-2 Einfluss zur Proliferation und Bildung von Gamma-Interferon führen und erlangen im Endeffekt ein hohes tumorlysierendes Potenzial. Beide Zelltypen spielen eine wichtige Rolle in der Abwehr von Virus- und Tumorerkrankungen. Interleukin-2 besitzt somit die Eigenschaft, Makrophagen, T-, B-, NK- und LAK-Zellen in ihrer Funktion und Aktivität zu stimulieren (Lotze et al. 1986).

2.2.2 Aldesleukin

Das humane Interleukin-2 kann heute mittels rekombinanter DNA Technologie als Aldesleukin hergestellt werden. Das Gen für dieses Präparat wurde ursprünglich aus einer humanen lymphoblastoiden T-Zelllinie (Jurkat) isoliert und in E. coli exprimiert. Dieses rekombinante Präparat unterscheidet sich vom natürlich vorkommenden IL-2 dadurch, dass die erste Aminosäure Alanin fehlt, und dass das Cystein in der Position 125 durch Serin ersetzt ist. Das rekombinante IL-2 ist nicht glykolisiert. Seine spezifische Aktivität liegt bei 18 Millionen I.E. pro mg Protein. Durch den Austausch der Aminosäuren konnte ein homogeneres IL-2 Produkt produziert werden. Die biologische Aktivität von Aldesleukin und dem natürlich vorkommenden IL-2 ist identisch. Aldesleukin wird von dem biopharmazeutischen Unternehmen „Chiron“ als Proleukin® vertrieben. Proleukin® ist in Europa und in den USA zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen.

2.2.3 Nebenwirkungen von Interleukin -2

Bei der vorgesehenen Applikationsart und Dosierung sind für Proleukin folgende Nebenwirkungen beschrieben: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pruritus, Arthralgien, Fieber, Schüttelfrost, vaskuläres „leakage syndrome“, Flüssigkeitsretention, Hypotension, Diarrhoe, Anämie, Kopfschmerzen,

Myokardschäden, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Hauterkrankungen. Die Kombination von Proleukin® und Arzneimitteln mit nierenschädigenden, knochenmarks- und herzscheidigenden Eigenschaften, können die Nebenwirkungen in diesen Organen steigern. Die gleichzeitige Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen kann die Wirksamkeit von Proleukin verringern. Wechselwirkungen mit Röntgenkontrastmitteln und damit verbundene allergische Wechselwirkungen sind beschrieben. Die Durchführung der Behandlung erfordert geeignete (auch intensivmedizinische) Einrichtungen. Äußerste Vorsicht und sorgfältige Überwachung ist geboten bei Patienten mit bereits bestehenden Herzkreislauf- und Lungenerkrankungen, mit veränderter Bewusstseinslage, oder mit eingeschränkter Funktion von Leber und Niere. Es ist nicht bekannt, ob Proleukin® sich nachteilig auf die Fruchtbarkeit auswirkt und sollte daher nicht bei Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter verabreicht werden. Die Toxizität der Behandlung wurde nach WHO Kriterien bewertet.

2.2.4 Begleitmedikation

Vitamin C 1 g pro Tag über die Therapiedauer

Paracetamol/ Novalminsulfon bei Bedarf

Metamizol bei Bedarf

2.3 Methoden

2.3.1 PSA Bestimmungsverfahren

Für die PSA Bestimmung sind inzwischen zahlreiche, verschiedene Tests entwickelt worden. Die Vergleichbarkeit ist daher eingeschränkt und es ist klinisch von großer Bedeutung das Ergebnis in Kenntnis des verwendeten Testsystems zu beurteilen (Semjonow et al. 1995). Das PSA Nachweisverfahren beruht auf der Technik eines Enzymimmunoassays. Dabei wird das PSA nach dem Prinzip der Antikörper-Antigen-Komplexbildung nachgewiesen. PSA Werte die unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml liegen werden bei diesem Testverfahren nicht erfasst und zählen als negatives Ergebnis. An dieser Stelle wird im Labor der urologischen Universitätsklinik Eppendorf

ein so genanntes supersensitives Testverfahren verwendet. Durch Gefriertrocknung wird der Serumprobe, die auf eine PSA-Konzentrierung untersucht werden soll, der Wasseranteil entzogen und so eine maximale Konzentrierung der Bestandteile erreicht. Anschließend wird die Gefrierprobe 2-, 3- und 4-fach verdünnt, so dass im Endeffekt der hochkonzentrierte PSA-Wert, multipliziert mit dem entsprechenden Faktor, eine deutlich niedrigere PSA-Nachweisgrenze erzielen kann (Huland et al. 1996).

2.3.2 Therapieplan

Bei der Konzeption unserer Therapiestudie stützten wir uns auf die Ergebnisse und Erfahrungen mit der für das metastasierte Nierenzellkarzinom zugelassenen Dosierung von Proleukin®. Aufgrund der uns bekannten, teilweise sehr beeinträchtigenden Nebenwirkungen unter dieser Dosierung entschieden wir, bei unserem Patientenkollektiv die Dosis zu halbieren. Für die intravenöse Applikation wurde den Patienten statt 18 Mio I.E. pro m² Körperoberfläche nur 9 Mio I.E. pro m² Körperoberfläche Proleukin® appliziert. Diese wurden in 500ml 5% Glucose und 50 ml Humanalbumin 20% aufgelöst und wurden über einen zentral venösen Katheter über 24 Stunden kontinuierlich infundiert. Für alle 14 Patienten waren mindestens 3 Zyklen vorgesehen, wobei bei klinischem Ansprechen und guter Verträglichkeit ein 4. Zyklus empfohlen werden sollte.

Die Patienten wurden mit folgendem zyklischen Therapieschema behandelt:

Zyklus 1:

Tag 1-5: Jeweils 9 Mio IU/m² KOF/Tag Proleukin® über 24 Stunden unter stationären Bedingungen über einen zentralen Venenkatheter als Dauerinfusion.

Tag 6: Therapiepause: Mindestens 7 Tage.

Zyklus 2:

wie 1. Zyklus, Tag 1-5: Jeweils 9 Mio IU/m² KOF/Tag Proleukin® über 24 Stunden unter stationären Bedingungen über einen zentralen Venenkatheter als Dauerinfusion.

Tag 6: Therapiepause: Mindestens 7 Tage.

weitere Zyklen nach gleichem Schema

2.3.3 Monitoring

Die PSA-Werte während der Immuntherapie sollten bei jedem 5-tägigen Infusionszyklus unmittelbar vor Beginn, am 3. und 5. Tag sowie 1 bis 3 Tage nach Zyklusende durchgeführt werden. Nach Therapieende wurden Follow-up Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Ein einheitlicher und somit vergleichbarer Messzeitpunkt war der 45. Tag (1,5 Monate) und der 135. Tag (4,5 Monate) nach Therapiebeginn. Außerdem wurden parallel dazu die Nebenwirkungen der Therapie anhand von klinischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen kontrolliert. Es wurde ein kleines Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt. Außerdem wurden zu Beginn eines Zyklus Gerinnung, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte sowie Schilddrüsenwerte kontrolliert. Nach Therapieende kamen die Patienten zur regelmäßigen Nachsorge in die Prostatasprechstunde der urologischen Poliklinik am UKE.

2.3.4 Einteilung der Therapieergebnisse

Der Therapieerfolg wurde in Anlehnung an die World Health Organisation definiert (World Health Organisation 1979).

Komplette Remission (CR) verlangt das vollständige Verschwinden des biochemischen Rezidivs für mindestens 4 Wochen, das heißt ein Absinken des PSA unter die Nachweisgrenze.

Partielle Remission (PR): Hier liegt eine Reduktion des PSA Wertes um mind. 25% im Vergleich zum Ausgangswert vor.

Stable Disease (SD) entspricht einem gleich bleibenden PSA-Wert bzw. einem Abfall oder Anstieg von weniger als 25% im Vergleich zum Ausgangswert.

Progression (PD) bedeutet die Zunahme der PSA-Werte im Vergleich zum Ausgangswert.

2.3.5 Statistische Methoden

Die Zusammenstellung des Datenmaterials erfolgte über Abfrage des Prostatanachsorgeprogramms in „Urol Data“ der Datenbank der urologischen Universitätsklinik Hamburg Eppendorf. Zunächst wurde das erhobene Datenmaterial in eine dafür erstellte Microsoft Access® Datenbank überführt, um dann anonymisiert in der Tabellenkalkulation Microsoft Excel® zur deskriptiven Darstellung und Auswertung bereitgestellt werden zu können. Im Zuge dieser Anonymisierung wurden die Felder mit zurückverfolgbaren Daten durch eine Nummerierung (ID) ersetzt.

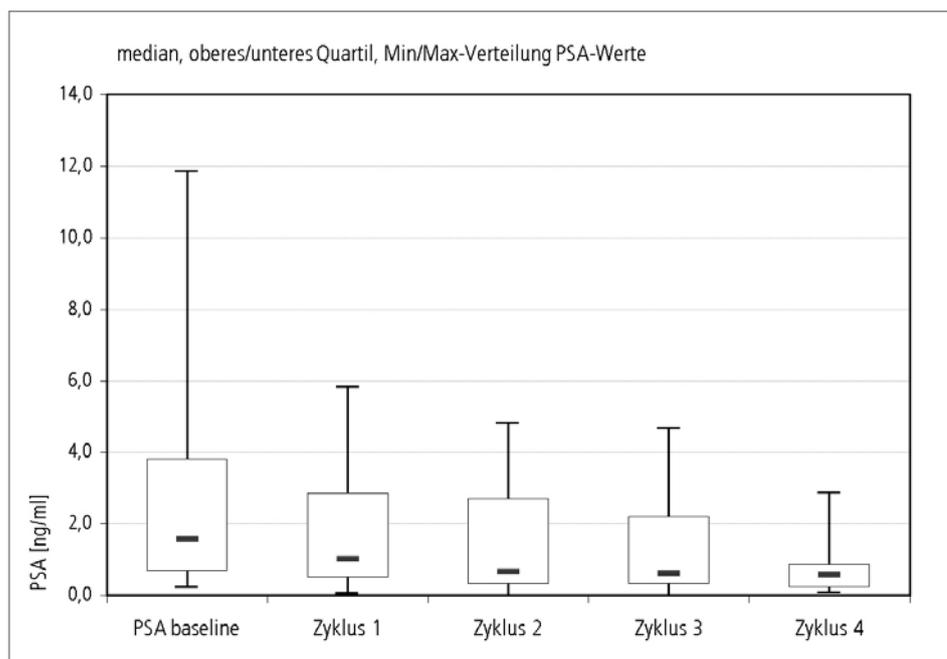
3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der Wirksamkeit von Interleukin-2

3.1.1 PSA Werte

Bei der Auswertung der PSA-Verläufe unter dem Einfluss von Interleukin-2 zeigte sich ein positiver Effekt von Interleukin 2 auf das prostataspezifische Antigen. Bereits nach dem ersten Zyklus konnte eine Suppression der PSA-Werte festgestellt werden, was bei tolerablen Nebenwirkungen zu einem Fortsetzen der Therapie führte. Das folgende Diagramm stellt den weiteren Effekt des IL-2 Präparates dar.

Abbildung 3



Die folgende Tabelle demonstriert den PSA -Ausgangswert der Patienten, das heißt den zuletzt gemessenen PSA-Wert vor Therapiebeginn. Außerdem zeigt die Tabelle die PSA-Wert nach Abschluss der einzelnen IL-2 Zyklen sowie die Werte an den gemeinsamen und vergleichbaren Messzeitpunkten 45 Tage (1,5 Monate) und 135 Tage (4,5 Monate) nach Therapiebeginn. 45 Tage nach Therapiebeginn befanden sich, mit Ausnahme der zwei Studienabbrecher, noch alle Patienten in der Therapiephase, wohingegen 135 Tage nach Therapiestart bereits alle Studienteilnehmer die Zyklen abgeschlossen hatten. Bei den mit Sternchen markierten Werten wurde ergänzend die supersensitive PSA-Bestimmung durchgeführt.

Tabelle 2

ID	n	PSA Wert vor Therapiebeginn	PSA post 1. Zyklus	PSA post 2. Zyklus	PSA post 3. Zyklus	PSA post 4. Zyklus	PSA d45	PSA d135
14	1	1,31	1,25	1,13	1,18	1,09	1,01	0,95
15	2	1,57	0,77	0,84	1,59	-	0,80	2,55
18	3	0,56	0,55	0,38	0,44	0,34	0,50	1,16
20	4	0,69	0,46	0,35	0,36	0,59	0,36	1,68
21	5	1,09	0,51	0,00*	0,00*	0,11*	0,00*	0,10*
22	6	0,25	0,09*	0,07*	0,07*	-	0,07*	0,47
23	7	4,58	4,00	4,82	4,69	-	4,69	6,36
25	8	11,85	5,84	3,63	2,83	2,85	2,29	5,97
26	9	8,52	5,32	3,39	3,55	-	6,24	8,70
28	10	0,41	0,15*	0,26	0,30	0,12*	0,30	0,46
30	11	1,78	1,03	0,51	0,64	0,67	0,67	2,40
31	12	1,95	0,73	0,32	0,19	0,19	0,23	0,38
19	13	3,29	3,01	-	-	-	-	-
27	14	3,88	2,31	2,47	-	-	-	-
Median		1,68	0,9	0,51	0,54	0,47	0,59	1,42
Spanne		0,25-11,85	0,09-5,84	0-4,82	0-4,69	0,11-2,85	0-6,24	0,1-8,7

* supersensitive PSA Messung

3.1.2 Auswertung der einzelnen Patientenverläufe

Die folgenden Abbildungen zeigen den PSA Verlauf aller Patienten, die im Rahmen der IL-2 Therapie drei bzw. vier Zyklen erhalten haben. Zwei der Studienteilnehmer mussten die Therapie nach dem zweiten bzw. während des zweiten Therapiezyklus abbrechen und sind somit in den folgenden Abbildungen nicht graphisch erfasst. Der PSA Verlauf zu jedem der zwölf Patienten wird in Form von zwei Abbildungen graphisch dargestellt und erläutert. Die obere Graphik eines Patienten zeigt den gesamten PSA Verlauf. Im Bereich der negativen Abszissenachse wird der PSA Wert zum Zeitpunkt vor der Operation, sowie der Zeitpunkt des wieder nachgewiesenen biochemischen Rezidivs dargestellt. Im Schnittpunkt beginnt die IL-2 Therapie; die positive Abszissenachse zeigt den PSA Verlauf unter IL-2 Therapie und nach Beendigung der Therapie.

Abbildung 4 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 14,05 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war PSA nicht mehr nachweisbar. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 1,31 ng/ml erhielt dieser Patient über einen Zeitraum von 58 Tagen vier IL-2 Zyklen.

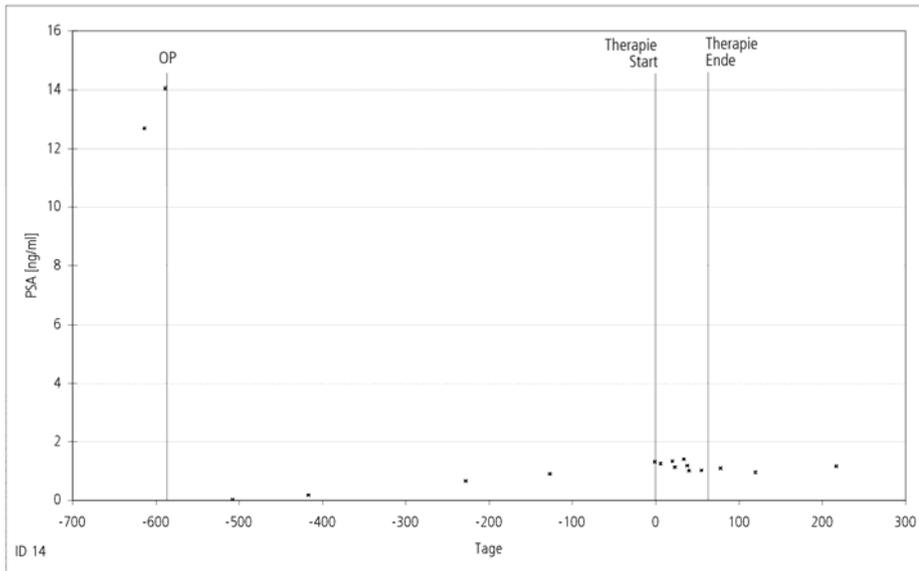


Abbildung 5 zeigt in einer übersichtlicheren Form, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn wieder in der Nähe des Ausgangswertes lag, was einem stabilen Zustand (SD) entspricht. 135 Tage nach Therapiebeginn, also 77 Tage nach Therapieende, war die PSA-Konzentration weiter stabil.

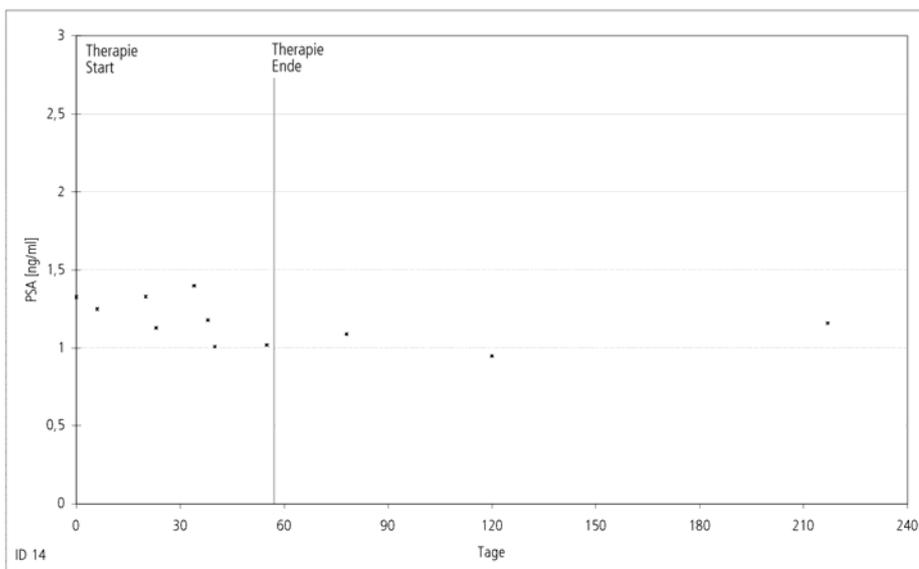


Abbildung 6 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 13,09 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration auf 0,5 ng/ml abgefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 1,57 ng/ml wurden dem Patienten drei IL-2 Zyklen über eine Dauer von 72 Tagen appliziert, darunter sieht man, wie das Interleukin-2 den PSA-Wert supprimieren konnte.

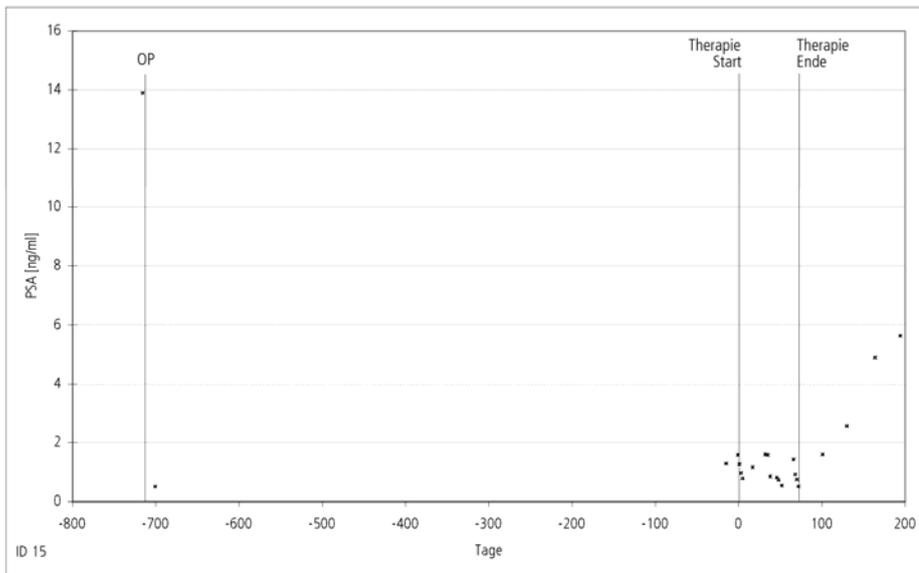


Abbildung 7 zeigt in übersichtlicherer Form, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn deutlich unter dem Ausgangswert lag, was einer partiellen Remission (PR) entspricht. 135 Tage nach Therapiebeginn, also 63 Tage nach Therapieende, zeigte der Patient eine erneute Progression (PD).

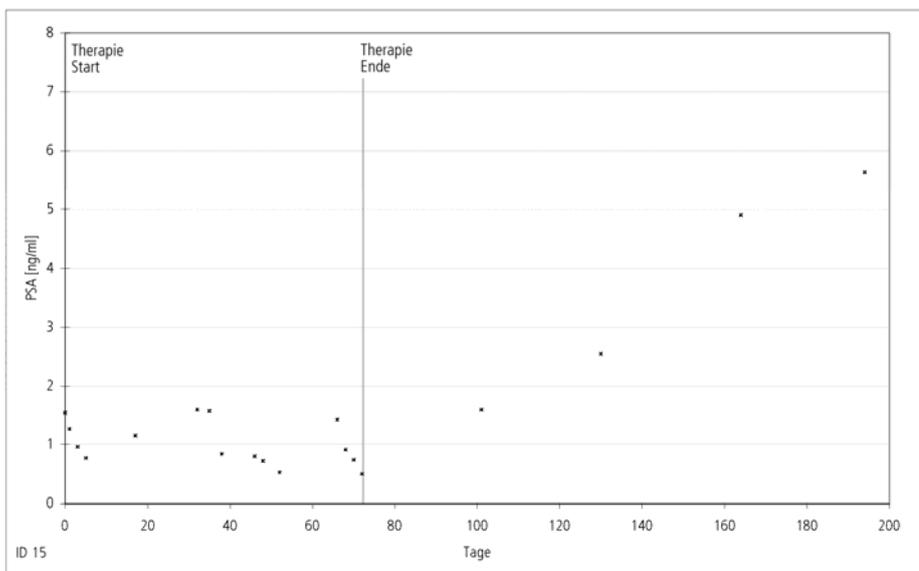


Abbildung 8 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, dessen präoperativer PSA-Wert nicht bekannt war, 1,6 Jahre nach der radikalen Prostatektomie betrug der PSA-Wert 0,16 ng/ml. Im Rahmen weiterer Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert weiter an. Mit einem Ausgangswert von 0,56 ng/ml bekam dieser Patient vier IL-2 Zyklen über eine Dauer von 49 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

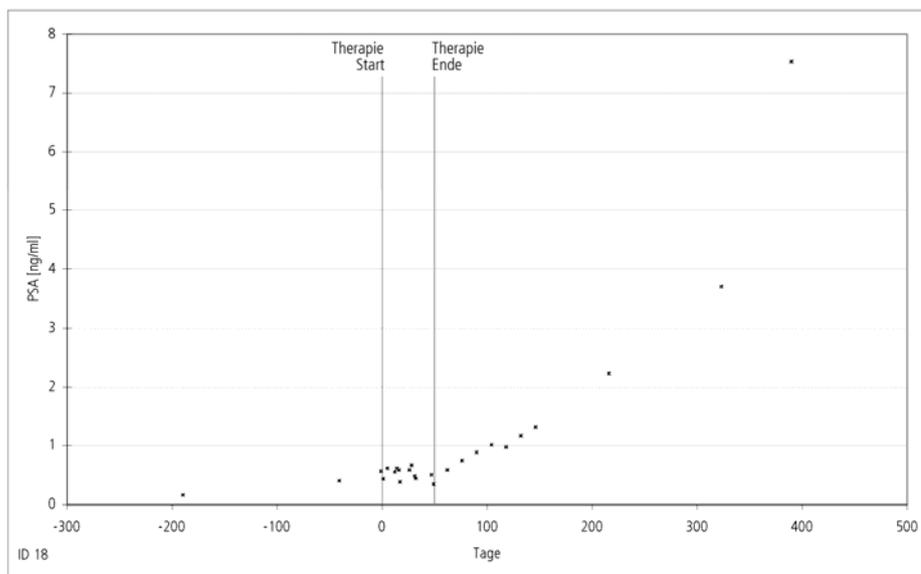


Abbildung 9 zeigt in übersichtlicherer Form, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn stabil im Vergleich zum Ausgangswert war (SD). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 86 Tage nach Therapieende, zeigte der Patient erneut Progression (PD).

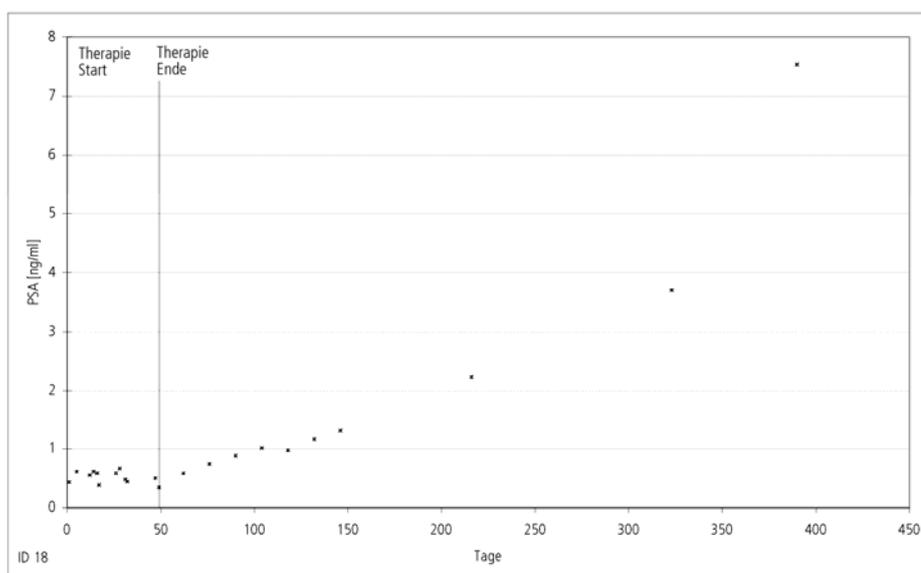


Abbildung 10 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 11 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration auf 0,29 ng/ml gefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 0,69 ng/ml wurden dem Patienten vier IL-2 Zyklen über eine Dauer von 105 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

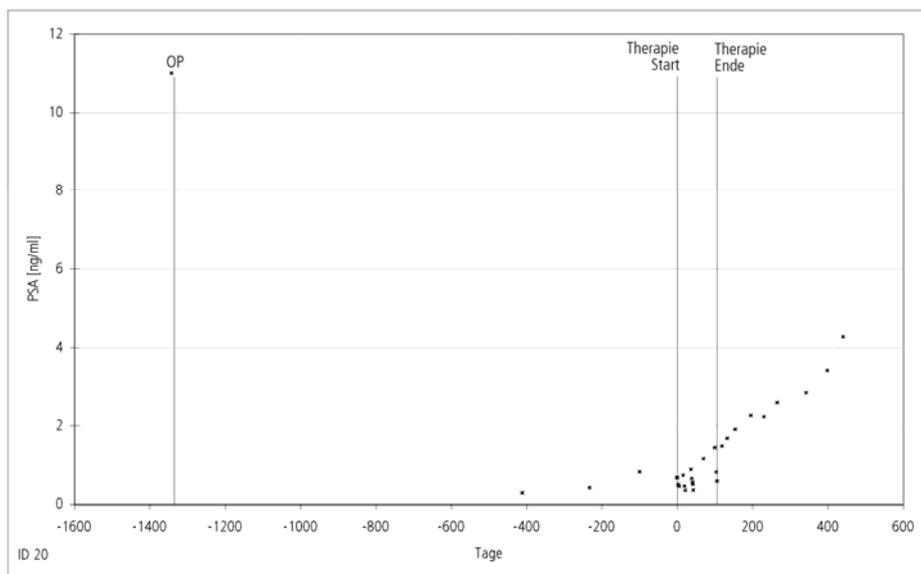


Abbildung 11 zeigt, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn deutlich unter den Ausgangswert gefallen war, was einer partiellen Remission entspricht (PR). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 30 Tage nach Therapieende, zeigte der Patient eine erneute Progression (PD).

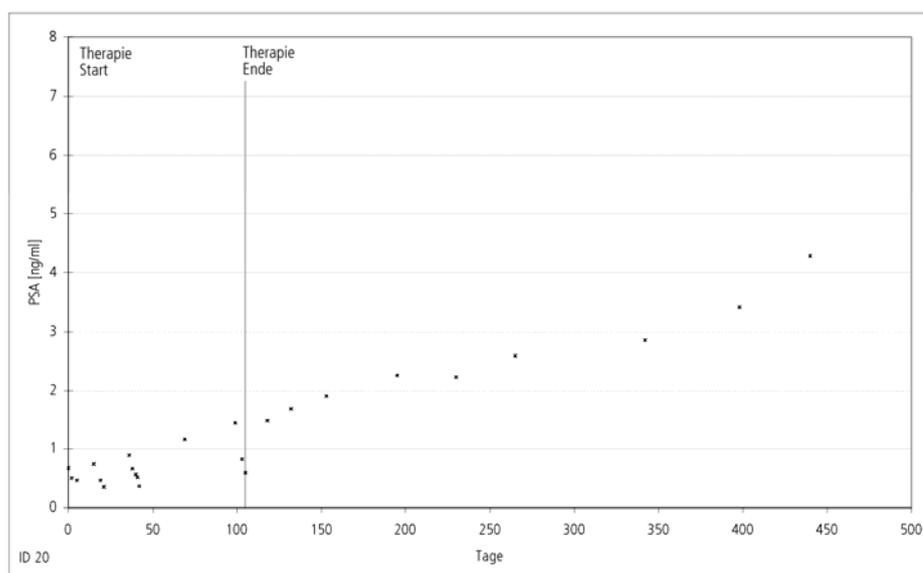


Abbildung 12 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 16,06 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration auf 0,8 ng/ml gefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 1,09 ng/ml wurden dem Patienten vier IL-2 Zyklen über eine Dauer von 112 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

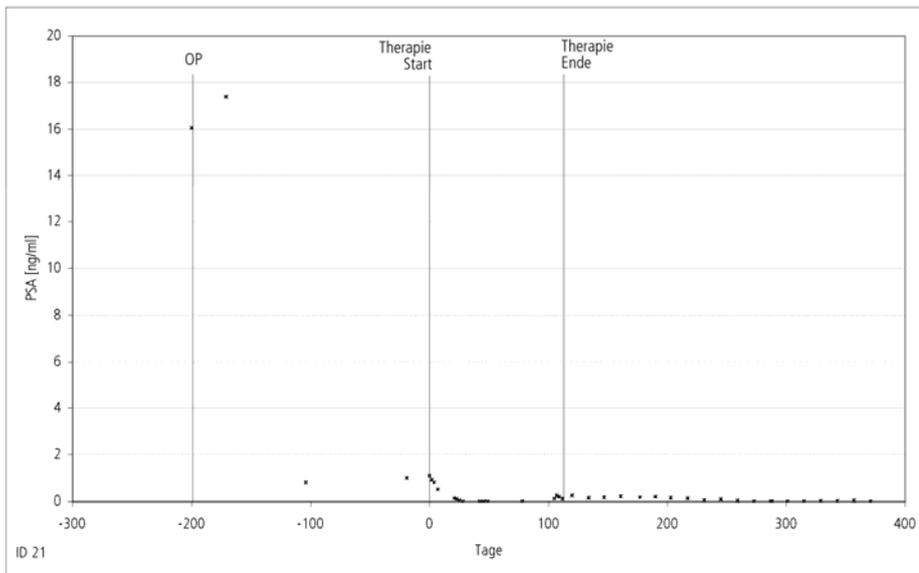


Abbildung 13 zeigt, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn unterhalb der Nachweisgrenze lag, was einer kompletten Remission entspricht (CR). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 23 Tage nach Therapieende, befand sich der Patient weiterhin in Remission.

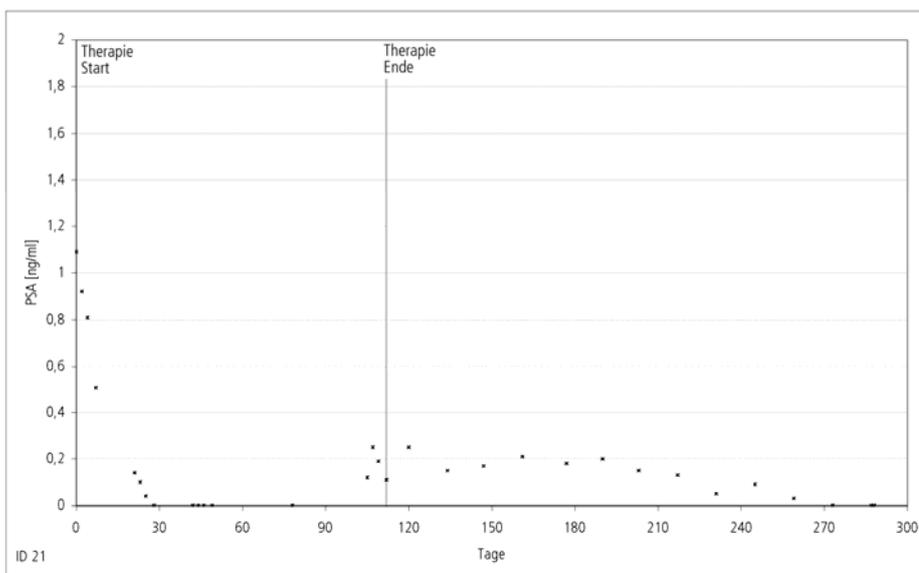


Abbildung 14 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 12,7 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration unter die Nachweisgrenze abgefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 0,25 ng/ml wurden dem Patienten drei IL-2 Zyklen über eine Dauer von 34 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

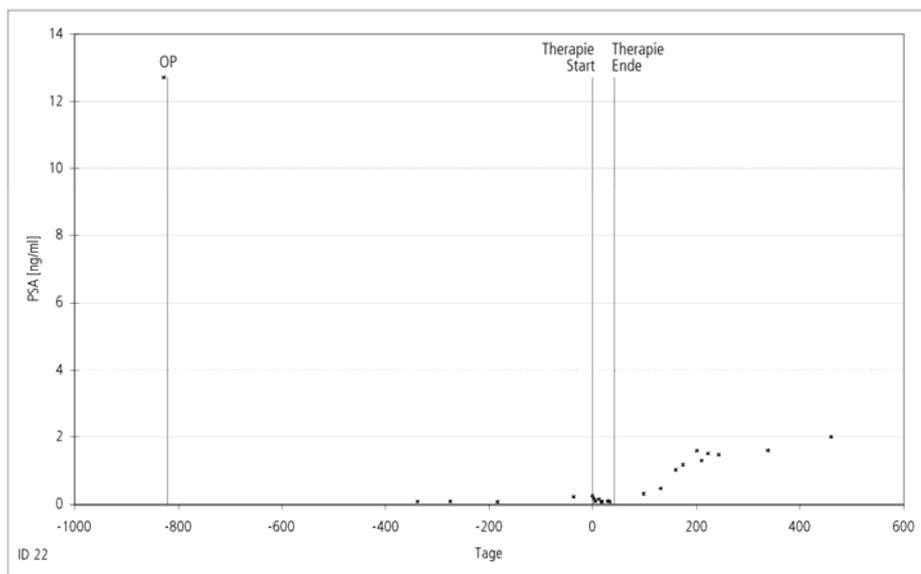


Abbildung 15 zeigt in übersichtlicherer Form, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn einer partiellen Remission entsprach (PR). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 23 Tage nach Therapieende, zeigte der Patient einen progressiven Verlauf (PD).

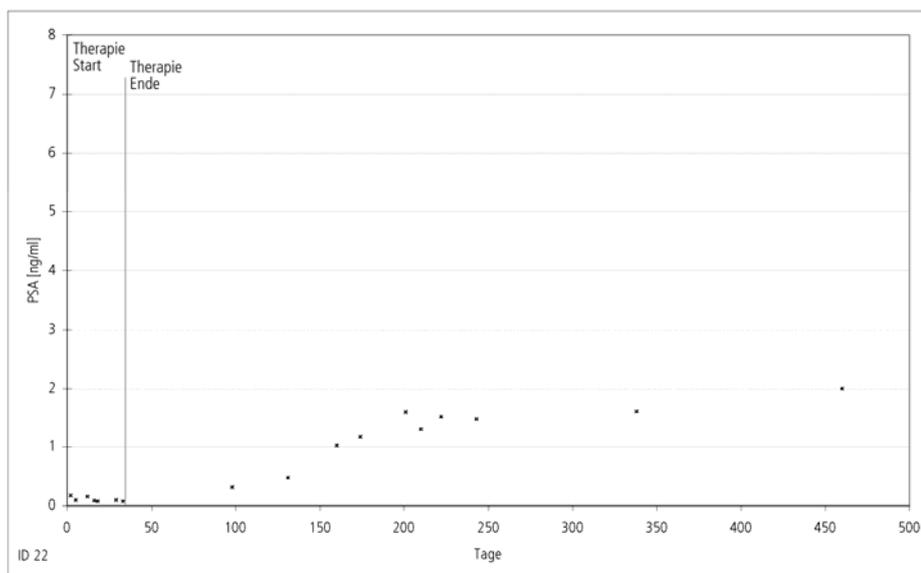


Abbildung 16 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 21,71 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration auf 0,15 ng/ml abgefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 4,58 ng/ml wurden dem Patienten drei IL-2 Zyklen über eine Dauer von 47 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

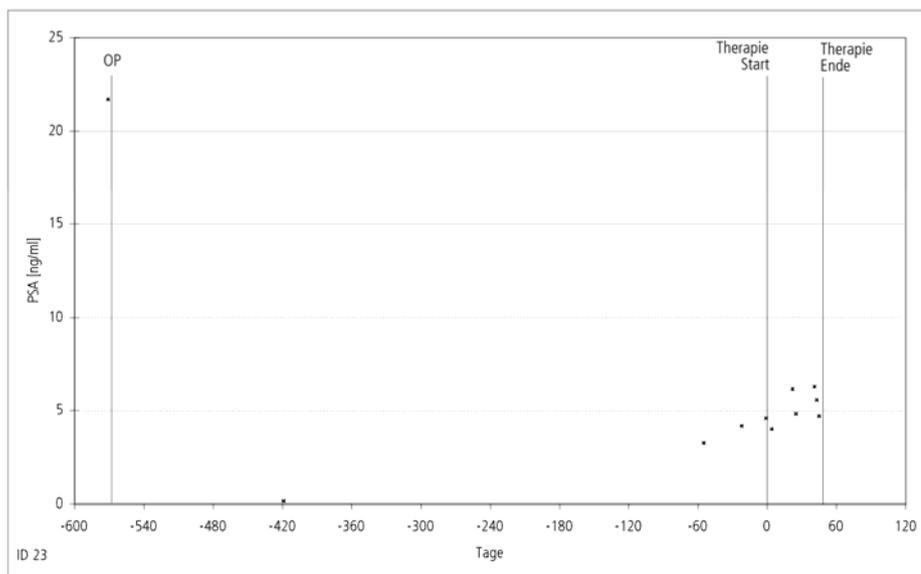


Abbildung 17 zeigt in übersichtlicherer Form, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn stabil im Vergleich zum Ausgangswert war (SD). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 88 Tage nach Therapieende, zeigte der Patient eine erneute Progression (PD).

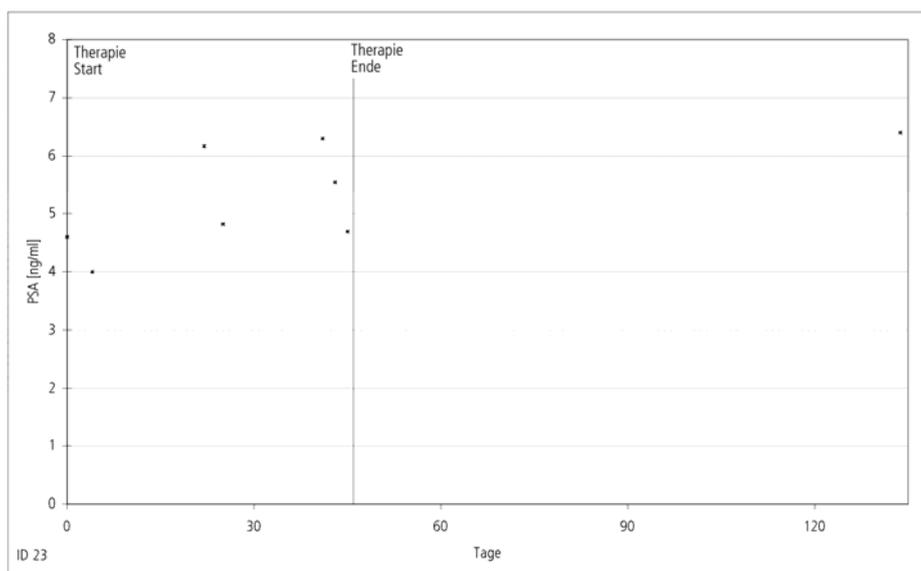


Abbildung 18 zeigt den PSA Verlauf eines Patienten, für den lediglich ein dokumentierter präoperativer PSA-Wert vorlag (100 ng/ml). Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 11,85 ng/ml wurden dem Patient vier IL-2 Zyklen über eine Dauer von 47 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

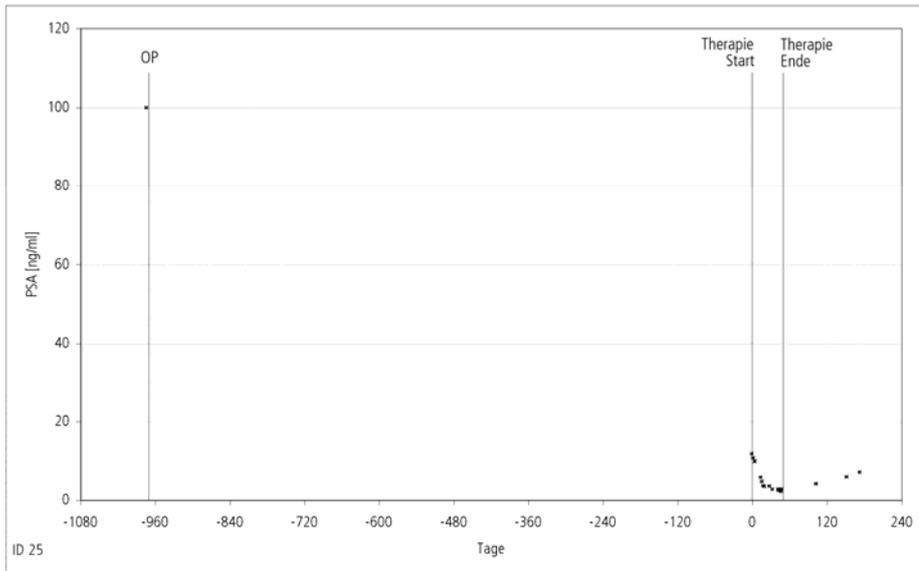


Abbildung 19 zeigt in übersichtlicherer Form, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn einer partiellen Remission entsprach (PD). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 88 Tage nach Therapieende, befand sich der Patient weiterhin in partieller Remission (PR).

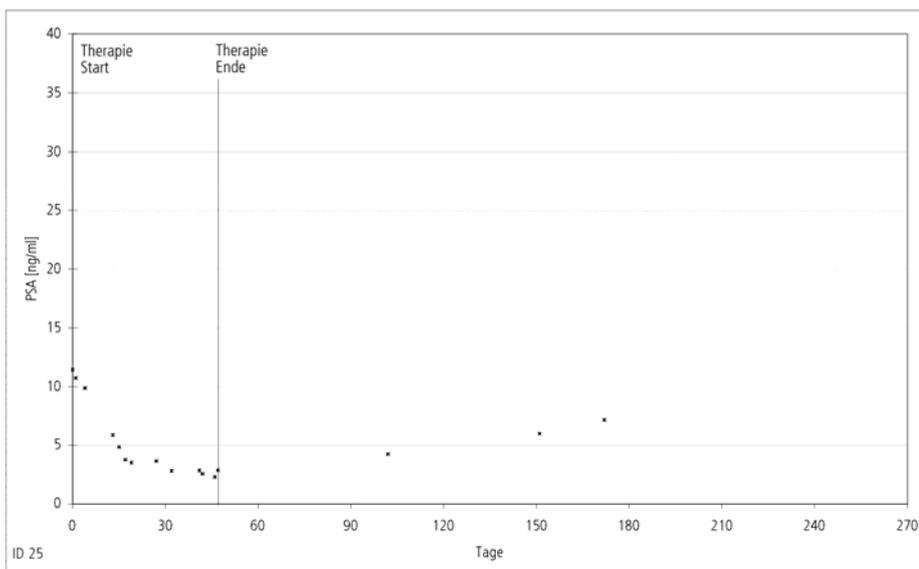


Abbildung 20 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 1,60 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration auf 0,68ng/ml abgefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 8,52 ng/ml wurden dem Patienten drei IL-2 Zyklen über eine Dauer von 61 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

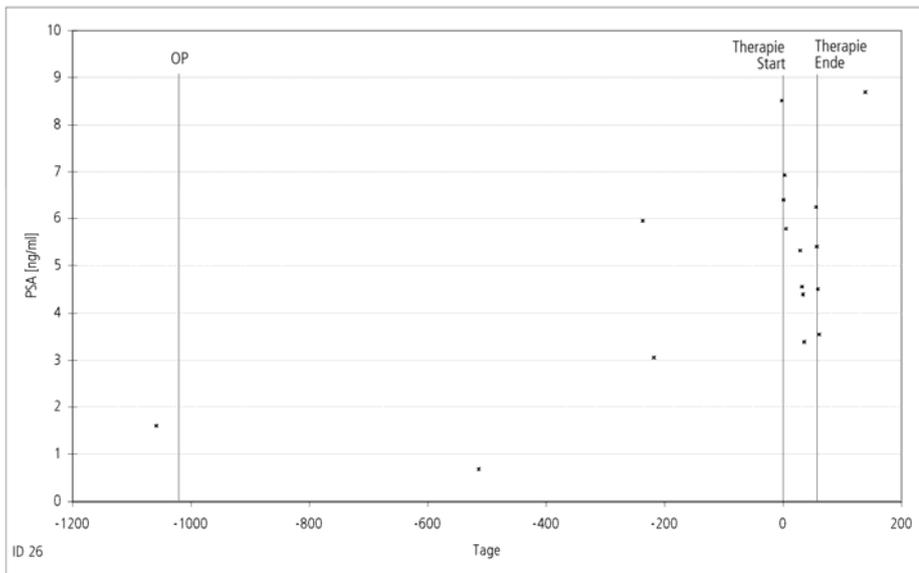


Abbildung 21 zeigt in übersichtlicherer Form, dass sich der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert verringert hatte (PR). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 74 Tage nach Therapieende, hielt sich das PSA-Niveau weiter stabil (SD).

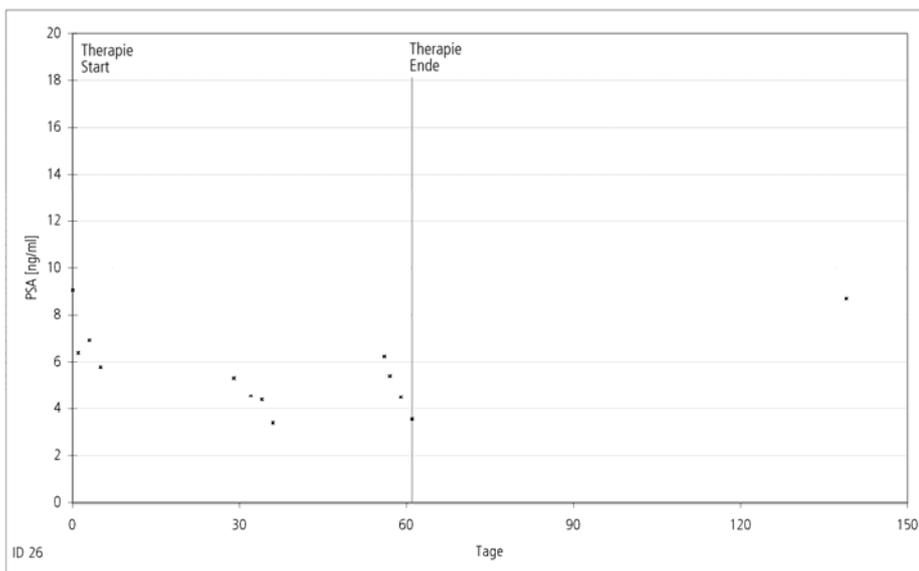


Abbildung 22 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 53,24 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration auf 0,13 ng/ml abgefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 0,41 ng/ml wurden dem Patienten 4 IL-2 Zyklen über eine Dauer von 63 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

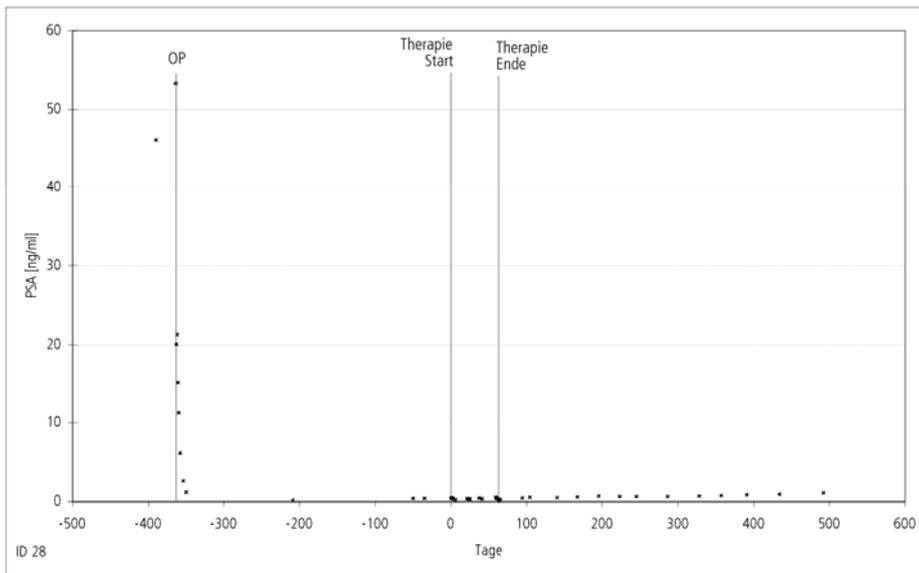


Abbildung 23 zeigt in übersichtlicherer Form, dass sich der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert verringert hatte (PR). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 72 Tage nach Therapieende, hielt sich das PSA-Niveau weiter stabil (SD).

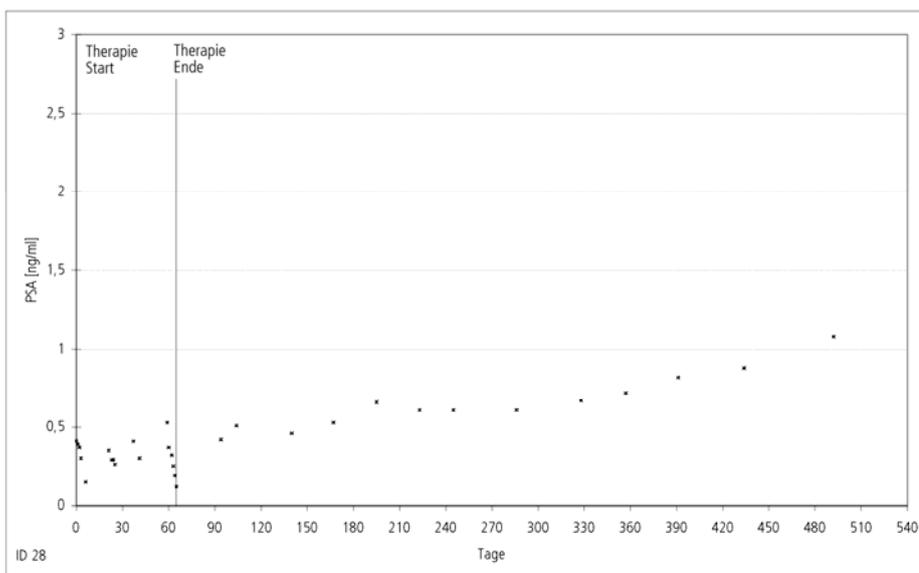


Abbildung 24 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, der einen präoperativen PSA-Wert von 36 ng/ml hatte, nach der radikalen Prostatektomie war die PSA-Konzentration auf 0,81 ng/ml gefallen. Im Rahmen der Verlaufskontrollen stieg der PSA-Wert wieder an. Mit einem Ausgangswert von 1,78 ng/ml wurden dem Patienten vier IL-2 Zyklen über eine Dauer von 48 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

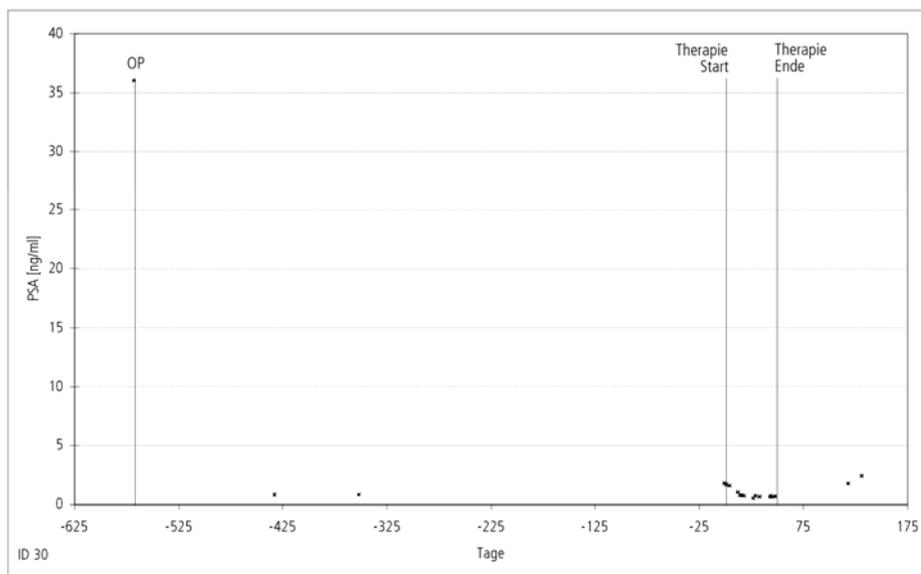


Abbildung 25 zeigt, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn deutlich unter den Ausgangswert abgefallen war, was einer partiellen Remission entsprach (PR). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 87 Tage nach Therapieende, zeigte der Patient eine erneute Progression (PD).

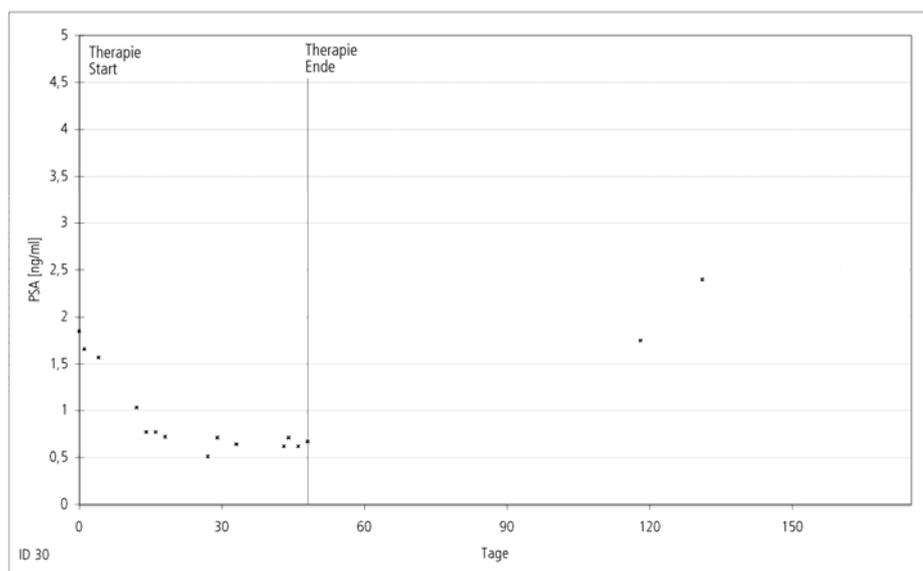


Abbildung 26 zeigt den PSA-Verlauf eines Patienten, dessen präoperativer PSA-Wert unbekannt ist. Der Patient stellte sich uns erstmals mit einem PSA-Wert von 1,67 ng/ml vor, der im Verlauf anstieg. Mit einem Ausgangswert von 1,95 ng/ml wurden dem Patienten vier IL-2 Zyklen über eine Dauer von 71 Tagen appliziert, worunter sich der PSA-Wert supprimieren ließ.

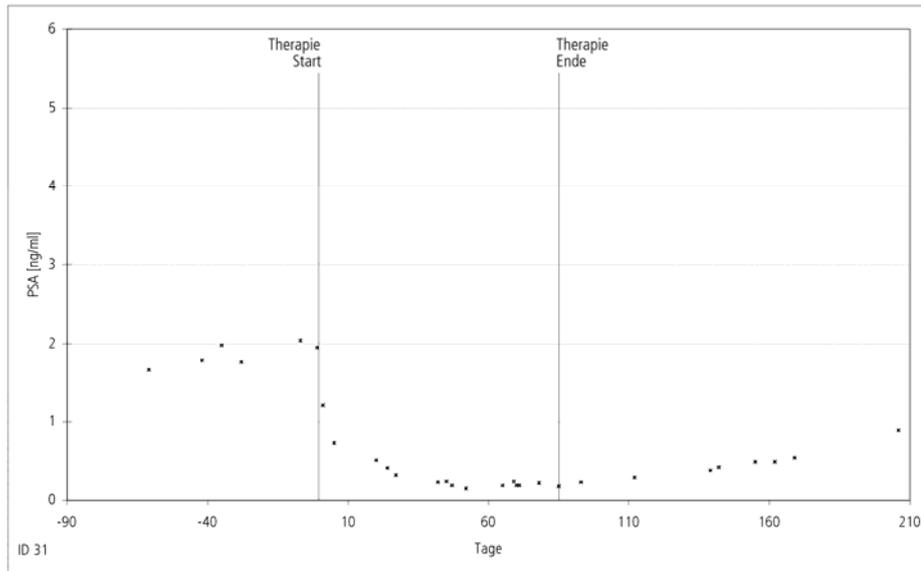
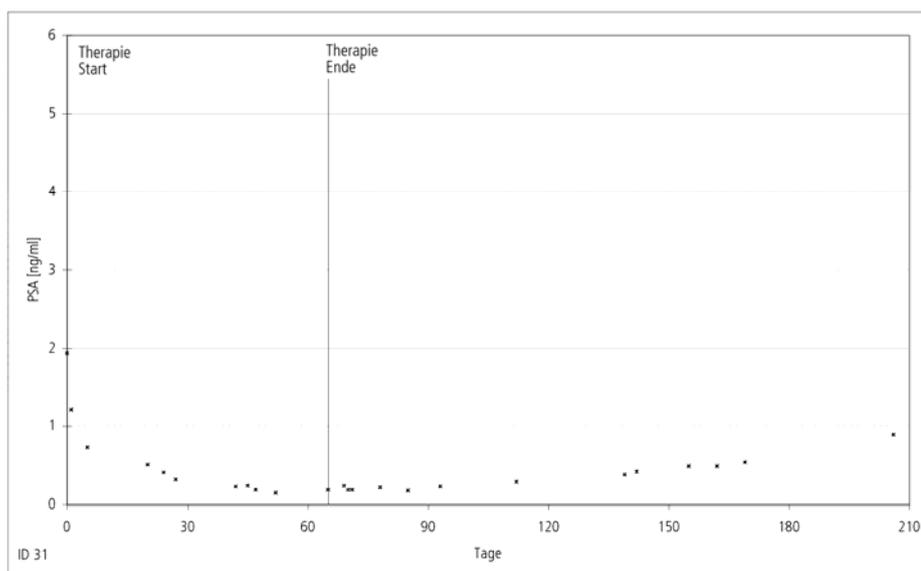


Abbildung 27 zeigt in übersichtlicherer Form, dass der PSA-Wert am 45. Tag nach Therapiebeginn deutlich unter den Ausgangswert abgefallen war, was einer partiellen Remission entsprach (PR). 135 Tage nach Therapiebeginn, also 64 Tage nach Therapieende, befand sich der Patient weiterhin in partieller Remission (PR).



Einteilung der Therapieergebnisse

Um eine Aussage über das Responseverhalten der PSA-Werte auf die Interleukin-2 Therapie machen zu können, berechneten wir die prozentuale Veränderung der PSA Werte. Bei allen Patienten war der PSA-Wert nach der radikalen Prostatektomie unter 1 ng/ml zurück gegangen. Den ersten wieder deutlich darüber liegenden gemessenen PSA-Wert unserer Patienten definierten wir als Einschlusskriterium unserer Studie. Als relativ übereinstimmende und damit vergleichbare Messzeitpunkte der Patienten definierten wir den 45. Tag (1,5 Monate nach Therapiebeginn) und den 135. Tag (nach 4,5 Monaten). Für diese Messzeitpunkte wurde somit die prozentuale Veränderung im Vergleich zum PSA-Ausgangswert errechnet. Wie in Kapitel 2.3.4 definiert, können die prozentualen Veränderungen der PSA-Werte in unterschiedliche Responsegruppen eingeteilt werden. Als komplette Remission wird eine Verbesserung des Ausgangswertes um 100% bezeichnet. Die Responsegruppe „stable disease“ beinhaltet eine PSA-Veränderung kleiner als 25% Prozent. Die dazwischen liegenden prozentualen Veränderungen sind als partielles Ansprechen definiert. Demnach zeigte sich am 45. Tag nach Therapiebeginn - alle Patienten befanden sich noch in Therapie- bei allen Patienten ein Absinken des PSA-Wertes. Darunter war ein Patient, der sehr gut auf das Interleukin-2 ansprach und auch sechs Monate nach Therapieende immer noch in Remission war. Die PSA Werte der Patienten wurden im Rahmen der Follow-up Kontrollen ca. 4,5 Monate nach Therapiebeginn erneut bestimmt und ausgewertet. Zu diesem zweiten Messzeitpunkt waren die PSA-Verläufe insgesamt bei sechs Patienten wieder angestiegen. Die anderen sechs ausgewerteten Studienteilnehmer profitierten auch 4,5 Monate (135d) nach Therapiebeginn von der Behandlung insofern, als dass sie keine erneut ansteigenden PSA-Werte hatten.

Tabelle 3: Responseverhalten der Patienten am 45. Tag (1,5 Monate) nach Therapiebeginn, geordnet nach Tumorstaging bzw. Tumorgading (CR: complete response. PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease).

ID	n	PSA Wert vor Therapiebeginn (ng/ml)	PSA d45 (ng/ml)	%	Gruppe
14	1	1,31	1,01	-23	SD
15	2	1,57	0,80	-49	PR
18	3	0,56	0,50	-11	SD
20	4	0,69	0,36	-48	PR
21	5	1,09	0,00	-100	CR
22	6	0,25	0,07	-72	PR
23	7	4,58	4,69	+2	SD
25	8	11,85	2,29	-81	PR
26	9	8,52	6,24	-27	PR
28	10	0,41	0,30	-27	PR
30	11	1,78	0,67	-62	PR
31	12	1,95	0,23	-88	PR
19	13	3,29	*	-	-
27	14	3,88	*	-	-
Median		1,7	0,6	-	-
Spanne		0,25-11,85	0,00-6,24	-	-

*Die Patienten Nummer 13 und 14 mussten die Therapie aufgrund zu starker Nebenwirkungen (WHO Grad 3) am Ende des zweiten Interleukin-2 Zyklus abbrechen, die bis dahin gemessenen PSA waren bei beiden Patienten rückläufig im Vergleich zu ihrem PSA-Wert vor Therapiebeginn.

Tabelle 4: Responseverhalten der Patienten am 135. Tag (4,5 Monate) nach Therapiebeginn, geordnet nach Tumorstaging bzw. Tumorgading (CR: complete response. PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease).

ID	n	PSA Wert vor Therapiebeginn (ng/ml)	PSA d135 (ng/ml)	%	Gruppe
14	1	1,31	0,95	-27	PR
15	2	1,57	2,55	+62	PD
18	3	0,56	1,16	>100	PD
20	4	0,69	1,68	>100	PD
21	5	1,09	0,10	-91	CR
22	6	0,25	0,47	+88	PD
23	7	4,58	6,36	+39	PD
25	8	11,85	5,97	-50	PR
26	9	8,52	8,70	+2	SD
28	10	0,41	0,46	+12	SD
30	11	1,78	2,40	+35	PD
31	12	1,95	0,38	-81	PR
19	13	3,29	*	-	-
27	14	3,88	*	-	-
Median		1,7	1,4	-	-
Spanne		0,25-11,85	0,1-8,7	-	-

* Die Patienten Nummer 13 und 14 mussten die Therapie aufgrund zu starker Nebenwirkungen (WHO Grad 3) am Ende des zweiten Interleukin-2 Zyklus abbrechen, die bis dahin gemessenen PSA waren bei beiden Patienten rückläufig im Vergleich zu ihrem PSA-Wert vor Therapiebeginn.

3.2 Auswertungen der Nebenwirkungen

3.2.1 Allgemeine Symptome

Im Rahmen der Immuntherapie mit IL-2 zeigten sich einige charakteristische Nebenwirkungen. Hierzu gehörten in erster Linie Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit und Gliederschmerzen. Außerdem bekamen die Patienten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und Hautexantheme. Neurologische, kardiovaskuläre und hämatologische Symptome traten nicht auf. Eine spezifische Nebenwirkung des IL-2 im Rahmen einer Immuntherapie ist das so genannte „capillary leak syndrom“, das zur Bildung peripherer oder pulmonaler Ödeme führen kann. Dieses konnte bei keinem unserer Patienten beobachtet werden. Die Beurteilung der Nebenwirkungen unterliegt einer WHO Klassifikation.

Tabelle 5: WHO Gradeinteilung unerwünschter Wirkungen von IL-2

	0	1	2	3	4
Nausea+Erbrechen	-	Nausea	Erbrechen	therapiebedürftiges Erbrechen	therapie-refraktäres Erbrechen
Fieber	-	≤ 38°C	38-40°C	> 40°C	mit RR-Abfall
Hauterscheinungen	-	lokales Erythem	lokales Erythem	generalisiertes Erythem	Generalisiertes Erythem

Tabelle 6: Dokumentierte Nebenwirkungen in unserem Patientenkollektiv.

	WHO Grad 0	WHO Grad 1	WHO Grad 2	WHO Grad 3	WHO Grad 4
Nausea+Erbrechen	6/14	4/14	4/14	0/14	/
Fieber	2/14	9/14	3/14	0/14	/
Hauterscheinungen	7/14	5/14	0/14	2/14	/

Am häufigsten traten somit entweder keine Nebenwirkungen auf oder Nebenwirkungen im Bereich der Symptomatik ersten Grades. Sehr viel weniger Patienten zeigten hohes Fieber und Erbrechen. Durch eine symptomatische Behandlung konnte in diesen Fällen die Ausweitung zu höhergradigen Nebenwirkungen vermieden und die Interleukin-2-Therapie fortgesetzt werden. Bei zwei der ursprünglich 14 Patienten wurde die Therapie auf eigenen Wunsch hin abgebrochen, da die Patienten die Hauterscheinungen (Grad 3) als zu belastend empfanden.

3.2.2 Hämatologische und immunologische Auswirkungen

Regelmäßig im Therapieverlauf wurden Blutproben zur Bestimmung der Thrombozyten, der Leukozyten und des Differenzialblutbildes entnommen. Die Abbildungen 4 bis 8 zeigen die gemessenen Laborwerte der Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dabei stellt die hellgraue Linie den Normbereich für die jeweilige Messgröße dar.

Die Abbildung 28 zeigt, dass unter der IL-2 Therapie keine deutliche Lymphozytose nachgewiesen werden konnte. Bei dokumentierten Ergebnissen von drei Patienten zeigten sich nach dem ersten Zyklus erhöhte Lymphozytenwerte.

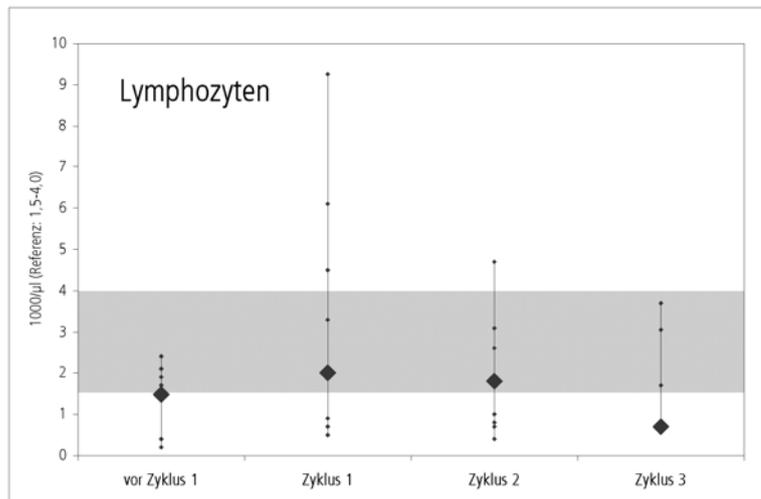


Abbildung 29 zeigt, dass sich die Thrombozytenwerte zum Großteil im Normbereich bewegten.

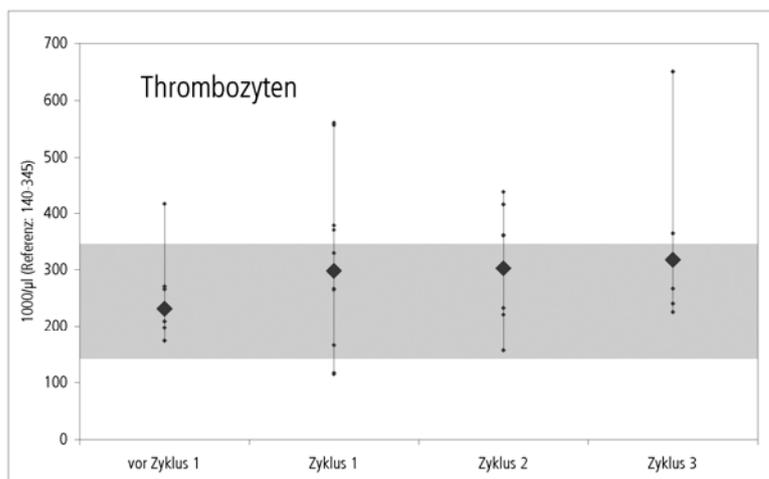
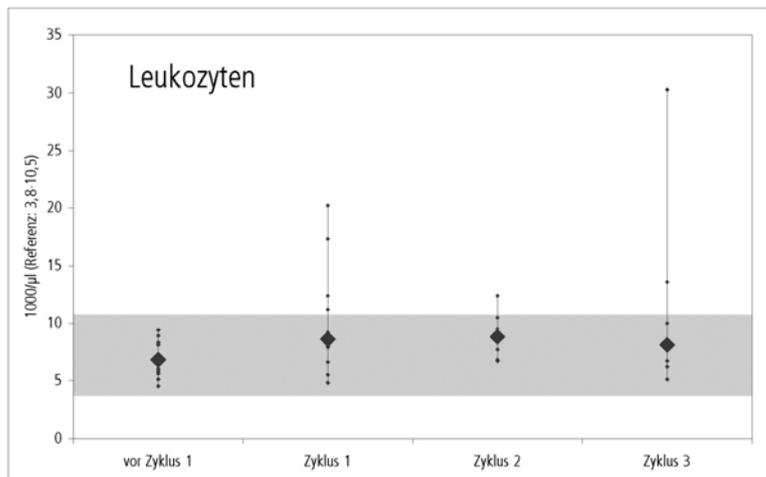
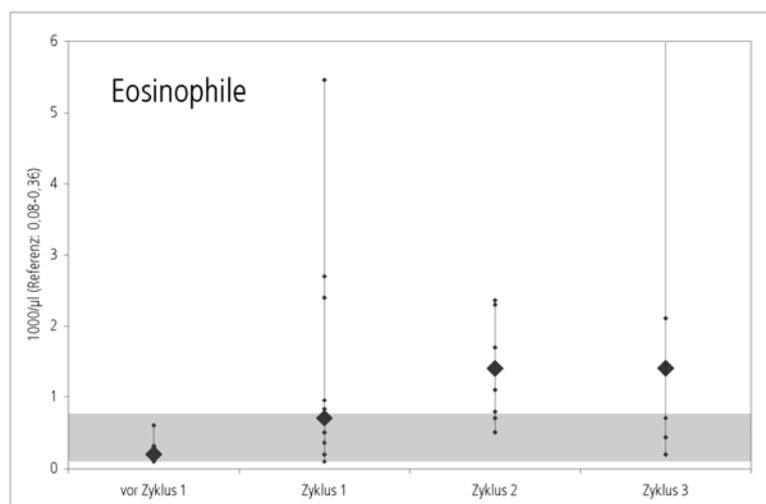
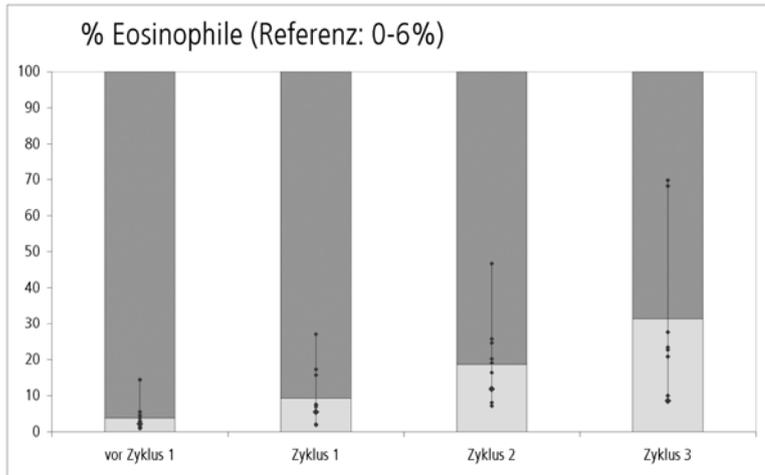


Abbildung 30 zeigt, dass die Leukozytenwerte nur bei drei Patienten kurzfristig erhöht waren.



Die Abbildung 31 zeigt die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut. Aus der Abbildung geht hervor, dass die Anzahl der eosinophilen Granulozyten mit jedem Zyklus anstieg, und man insgesamt von einer deutlich ausgeprägten Eosinophilie unter der IL-2 Therapie sprechen kann.





4 Diskussion

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, gibt es für das Prostatakarzinom heute zahlreiche viel versprechende Therapieformen. Insbesondere die radikale Prostatektomie und Strahlentherapie gewährleisten für das lokalisierte Prostatakarzinom meist eine gute Prognose. Anders dagegen ist die Situation bei Patienten mit Metastasen oder einem lokalen bzw. biochemischen Tumorrezidiv. Die Hormontherapie kann bei diesen Patienten langfristig keine befriedigenden Remissionsraten erzielen (Trachtenberg und Walsh 1982). Ebenso zeigten verschiedene Therapieansätze mit Zytostatika kaum Effektivität bei hoher Toxizität (Manni et al. 1986; Eisenberg 1988). Spontane Remissionen solider Tumore oder deren Metastasen wurden in der Literatur immer wieder beschrieben und ließen schon früh an eine Beeinflussung immunologischer Vorgänge auf das Tumorstadium vermuten. Dies nahm man allerdings sehr lange nicht für das Prostatakarzinom an, welches auch als „nonimmunogenic cancer“ bezeichnet wurde (Freedland et al. 2001). Ziel der Immuntherapie ist es, das körpereigene Immunsystem für das gezielte Abtöten von Tumorzellen zu aktivieren. Derzeitige klinische und experimentelle Studien zu diesem Thema basieren auf unterschiedlichen Therapieformen wie z.B. dem Einsatz immunstimulierender Zytokine als Monotherapie oder in Kombination mit anderen tumorassoziierten Antigenen, der Tumorstimmung, dem Einsatz modifizierter dendritischer Zellen zur Tumorstimmung sowie der Antikörper vermittelten Tumorstimmung (Fiedler und Wirth 2001).

Der Effekt einer Immuntherapie mit IL-2 beim Prostatakarzinom ist in den letzten Jahren verstärkt in experimentellen Arbeiten analysiert worden. Tjota veröffentlichte 1991 eine Studie, in der die Behandlung mit IL-2 und LAK-Zellen innerhalb einer Versuchsreihe mit Ratten zu einer Hemmung des Tumorstadiums führte. Außerdem konnte bei den Versuchsratten im Vergleich zu den Kontrollratten eine höhere Lebenserwartung erzielt werden (Tjota et al. 1991). In einer Studie von Kocheril wurde im Tiermodell ein durch Prostatakarzinomzellen induzierter Knochentumor mit IL-2 behandelt. Es zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Rückgang des Tumorstadiums. Histologisch konnte eine Devaskularisation des Tumors, die Infiltration des malignen Gewebes mit Lymphozyten und anderen polymorphen Zellen, sowie nekrotische Areale

mit apoptischen Zellen nachgewiesen werden (Kocheril et al. 1999).

Wachstumshemmung von Prostatakarzinomzellen durch Zytokine war auch das Resultat einer Studie von Sokoloff, in der das Ansprechen von Prostatakarzinomzellen nach Applikation verschiedener Zytokine in vitro und in vivo untersucht wurde (Sokoloff et al. 1996). Hautmann implantierte jungen Copenhagen-Ratten Prostatakarzinome und applizierte ein IL-2 Depot in die Tumornähe. Eine Vergleichsgruppe von Ratten erhielt ein Albumin- bzw. Plazebodepot. Als Ergebnis zeigte sich eine deutliche Tumorstillstandreduktion der Ratten mit IL-2 Depot im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Hautmann et al. 1999). Trotz all dieser experimentellen Erkenntnisse und den guten klinischen Studienergebnissen der Immuntherapie beim nicht chemosensiblen Nierenzellkarzinom und dem malignen Melanom (Rosenberg et al. 1985; Whitehead et al. 1991; Heinzer et al. 1999), gibt es bisher nur wenige klinische Studien über eine IL-2 Behandlung des Prostatakarzinoms. Maffezzini behandelte im Rahmen einer klinischen Pilotstudie 15 Prostatakarzinompatienten (Grad D3) nach Versagen der Hormontherapie mit subkutanem, rekombinantem IL-2 kombiniert mit alpha-Interferon. Das Ergebnis der Studie war bedingt repräsentativ, da nicht eindeutig gezeigt werden konnte, ob das geringere Tumorstillstand auf die Immuntherapie oder auf einen natürlichen, langsameren Verlauf der Krankheit zurückzuführen war (Maffezzini et al. 1996).

Ausgehend von der Annahme, dass der erneute PSA Anstieg nach radikaler Prostatektomie, ein minimales - noch nicht anders nachweisbares - Tumorstillstand bedeutet, wurde das Konzept der vorliegenden Arbeit erstellt. Wir entschlossen uns, radikal prostatektomierte Patienten mit wieder ansteigenden PSA Werten, als Ausdruck eines biochemischen Rezidivs, mit Interleukin-2 zu behandeln und den Erfolg dieses Therapieversuchs am Verlauf der PSA Werte zu messen. Wir wählten für unsere Studie ein Patientenkollektiv, welches keinerlei klinische Symptome eines erneuten malignen Prozesses zeigte. Umso wichtiger schien es uns, für diese Patienten eine Behandlungsmethode zu finden, die die Lebensqualität der subjektiv gesunden Patienten so wenig wie möglich beeinträchtigte und dabei eine lang anhaltende Remission der PSA Werte erreicht. Von den ursprünglich 15 ausgewählten Patienten kam ein Patient bei Therapiebeginn für die Studie nicht mehr in Frage. 14 Patienten erhielten die Therapie wie geplant. Zwei mussten die Therapie wegen zu starker

Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen. Somit wurden 12 Patienten bezüglich ihrer Ansprechraten ausgewertet. Während der Therapie gelang es kurzfristig bei allen 12 auswertbaren Patienten ein Ansprechen auf die Therapie zu erzielen. Zum Zeitpunkt der ersten vergleichbaren PSA Messung, 45 Tage nach Therapiebeginn, waren neun der 12 Patienten in Remission, drei Patienten konnten ihren PSA Ausgangslevel stabil halten. Die Tatsache, dass es unmittelbar nach bzw. während der Therapiezyklen bei keinem der Patienten zu einem Anstieg der PSA-Werte kam, lässt vermuten, dass die IL-2 Therapie bei unseren Patienten einen günstigen Effekt auf das Tumorwachstum hatte. Die erste Follow-up Messung erfolgte viereinhalb Monate nach Therapieende und konnte das zunächst gute Ansprechen nicht fortsetzen. Hier zeigte sich noch ein Patient in anhaltender kompletter Remission, drei weitere Patienten zeigten eine partielle Remission, zwei Patienten blieben stabil im Vergleich zu ihren PSA-Ausgangswerten. Sechs von 12 Studienteilnehmern hatten bereits wieder progrediente PSA-Werte. Zusammenfassend lässt sich daraus folgern, dass das IL-2 zu einer Reduktion des PSA Wertes führt, dieser Effekt aber mit Beendigung der Therapie ausbleibt.

Ein möglicher Erklärungsansatz für dieses Phänomen ist, dass die zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) bei den Tumorpatienten vermindert sind, so dass die kontinuierliche, hochdosierte, systemische IL-2 Applikation diese Zellen reaktiviert und es zu einer Tumorremission kommen kann. T-Zellen sind die entscheidenden Effektorzellen des Immunsystems bei der Bekämpfung von Tumorzellen. Die Differenzierung dieser Zellen wird durch IL-2 gesteuert. Beim Auslösen einer T-Zell Antwort kommt es zunächst zu einer Interaktion des T-Zell Rezeptors mit den antigenen Peptiden, die sich auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (APC) befinden. Die Interaktion zwischen APC und T-Zellen wird durch die gleichzeitige Bindung kostimulatorischer Rezeptoren an ihre Liganden (u.a. auch CD40, CD80, CD86) unterstützt. Dadurch wird eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst, die letztendlich zur Aktivierung spezifischer T-Zellen und deren Proliferation führt. Das IL-2 kann diese Vorgänge wesentlich verstärken und beschleunigen (Fiedler und Wirth 2001). Für das Ausbleiben dieser Signalkaskade können nun Tumorzellen und ihre assoziierten Faktoren verantwortlich sein. Dies berichtete bereits Herr 1980, der feststellte, dass die Lymphozytenfunktion bei Blasen- und Prostatakarzinompatienten signifikant

supprimiert war (Herr 1980). 1995 benutzte Ivshina monoklonale Antikörper, um die unterschiedlichen Lymphozytentypen im Blut von Prostatakarzinompatienten zu bestimmen. Es zeigte sich, dass sowohl beim lokalisierten als auch beim generalisierten Prostatakarzinom eine Suppression verschiedenster Lymphozytenpopulationen vorlag (Ivshina et al. 1995). Healy demonstrierte 1998, dass sowohl bei Prostatakarzinompatienten als auch bei anderen Tumorerkrankungen Abnormalitäten in der Expression der zeta-Ketten des T-Zell Rezeptors und anderen Signaltransduktoren, die mit TcR in TIL und TAL assoziiert sind, vorkommen. Durch die quantitative Fluss-Zytometrieanalyse gelang es bei Tumorpatienten das Fehlen der zeta-Ketten sowohl in CD 4 und CD8 T-Zellen als auch in natürlichen Killerzellen (NK) nachzuweisen (Healy et al. 1998). Die wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen, nämlich die dendritischen Zellen sind ebenfalls von den Einflüssen der tumorassoziierten Faktoren beeinträchtigt, indem es zu einer Verminderung ihrer Produktion und zu Funktionsverlusten kommt. In der experimentellen Arbeit von Aalamian wurde herausgearbeitet, dass die potentesten aller antigenpräsentierenden Zellen (APC), die dendritischen Zellen, bei einer co-Inkubation mit Prostatakarzinomzellen niedrigere Konzentrationen von CD80 and CD86 exprimierten und weniger potent für die Proliferation von T-Zellen waren (Aalamian et al. 2001). Troy konnte anhand obduzierter Prostatakarzinompräparate zeigen, dass eine hohe Prostatakarzinomzellendichte die Expression von CD80 und CD86 auf den das Prostataumorgewebe infiltrierenden dendritischen Zellen inhibiert (Troy et al. 1999). Von anderen Arbeitsgruppen wurde bei unterschiedlichen Tumorarten ebenfalls der Verdacht bestätigt, dass die T-Zell stimulierenden Eigenschaften der dendritischen Zellen weitestgehend supprimiert werden, was das Ausbleiben der Tumorzellbekämpfung durch die tumorinfiltrierenden Lymphozyten erklärt (Gabrilovich et al. 1997; Nestle et al. 1997).

Ferner ist uns bekannt, dass, wenn APC weder CD80 noch CD86 exprimieren können, das initiale Signal zur T-Zell Proliferation ausbleibt und es zur Ausbildung von Toleranzen gegenüber den feindlichen Zellen kommt (Harding et al. 1992);(Reiser et al. 1992). Der suppressive Effekt auf die Lymphozytopoese und das übrige Immunsystem lässt sich auf das gesamte Hämatopoese übertragen. Wie wir aus der Literatur wissen, ist die Inhibition der Hämatopoese bei metastasierten Tumoren am ausgeprägtesten.

Vor allem Metastasen des Knochenmarks zeigen eine massive Beeinflussung der Blutbildung, vermutlich um ihre Ausbreitung zu vereinfachen (Corazza et al. 1998). Eine ausgeprägte Eosinophilie ist im Zusammenhang mit einer Interleukin-2 Therapie ein bekannter Effekt. In der Literatur wurde dieses Phänomen lange ausschließlich als toxische Nebenwirkung interpretiert. Andere Untersuchungen konnten aber belegen, dass der Einfluss der Eosinophilen einen sehr wichtigen Aspekt der Immuntherapie darstellt. Man nimmt an, dass das IL-2 in der Lage ist, auf dem Umweg der T-Zell Aktivierung auch die eosinophilen Granulozyten zu aktivieren. Die aktivierten eosinophilen Granulozyten setzen Proteine frei, die durch einen Antikörpernachweis auf den Tumorzellen nachgewiesen werden konnten. Die Eosinophilie ist möglicherweise ein immunologischer positiver Nebeneffekt und nicht lediglich Ausdruck einer hämatologischen Nebenwirkung. (Huland und Huland 1992).

Auf der Suche nach einer Begründung für das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf die Therapie, suchten wir nach möglichen Zusammenhängen zwischen Therapieansprechen und zum Beispiel dem Tumorstaging nach TNM Klassifikation bzw. der histologischen Tumoreigenschaften. Korrelationsanalysen ließen sich aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nicht durchführen. Tendenziell erschien es, je fortgeschrittener oder enddifferenzierter der Tumor desto effektiver erwies sich die IL-2 Therapie und damit die Remission. Außerdem beobachteten wir bei Patienten mit einem hohen Gleasonscore eine tendenziell länger andauernde Remission als bei Patienten mit weniger aggressiven Prostatakarzinomen. Die Erklärung hierfür könnte sein, dass schlecht differenzierte Tumore, das heißt Tumore mit einem höheren Gleasonscore, einen hohen Proliferationsindex haben, der das Immunsystem deutlich effektiver stimuliert und eine Toleranzentwicklung gegenüber den tumorassoziierten Antigenen weitaus unwahrscheinlicher macht. Eine andere wesentliche Eigenschaft von malignen Zellen liegt in der Toleranzentwicklung des Organismus gegenüber den Tumorzellen. Diese werden von den antigenpräsentierenden Zellen nicht mehr als Antigene präsentiert, dem entsprechend wird das Immunsystem nicht ausreichend stimuliert. Gut differenzierte Tumoren hingegen mit einem niedrigen Proliferationsindex (Berges et al. 1995), das heißt einer langsamen Wachstumszeit, könnten die Toleranzentwicklung und einen mangelnden T-Zell-Status begünstigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Tatsache, dass sich maligne Zellen dem körpereigenen Immunsystem entziehen können, der Versuch nahe liegt, eine exogen applizierte Immuntherapie mit Interleukin-2 als potentes immunstimulierendes Zytokin zu testen. Inzwischen konnte sich die Interleukinbehandlung bei Tumoren, wie dem malignen Melanom und dem metastasierten Nierenzellkarzinom, als anerkannter Therapiemodus etablieren. Wie oben beschrieben, wurden auch experimentelle Arbeiten zur Interleukin-2 Therapie bei Prostatakarzinomzellen durchgeführt, denen aber bisher keine entsprechende klinische Umsetzung folgte. Dies mag unter anderem an der Diskrepanz zwischen einem langsamen Zeitverlauf bis zum Ausbruch der klinischen Symptomatik und daher langezeit unbeeinträchtigten Prostatakarzinompatienten und den Erfahrungen mit möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen einer Interleukintherapie liegen. Die inzwischen langjährigen Erfahrungen der urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg/Eppendorf mit Interleukin-2 bei metastasierten Nierenzellkarzinomen in unterschiedlichen Applikationsformen führten zu dem Erstellen dieses Studienprotokolls. Die uns vorliegenden Ergebnisse konnten in der Tat belegen, dass Interleukin-2 einen Einfluss auf die PSA Produktion der Prostatakarzinomzellen hat. Unter dem Einfluss der über 24 Stunden infundierten Therapiezyklen, zeigten alle Patienten eine deutliche Suppression ihrer PSA-Werte. Nach Beendigung der Therapiezyklen war die Remission nur bei einem Patienten dauerhaft, was die Überlegung nahe legt, ob eine dauerhafte Interleukin-2 Behandlung alle Patienten in eine langfristige Remission bringen könnte. Die „Benefit-to-risk-relation“ unserer Studie spricht gegen eine dauerhafte, intravenöse Interleukin-2 Therapie. Denkbar wäre eine dauerhafte, subkutane oder lokale IL-2 Therapie. In einer Langzeitstudie konnte Atzpodien bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom den Erfolg einer dauerhaften, kombinierten Therapie mit subcutanem IL-2 und IFN-alpha zeigen (Kirchner et al. 1998). Eine dauerhafte, subkutane IL-2 Therapie könnte auch für unser Patientenkollektiv eine Option sein, aber auch die lokale Applikation und Kombinationstherapien mit anderen immuntherapeutischen Verfahren sind zu testen.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom steht in den Industrieländern mit seiner Inzidenzrate heute an zweiter Stelle der malignen Tumore des Mannes. Die Zahl derjenigen, die an den unmittelbaren Folgen des Prostatakarzinoms versterben sind dennoch verhältnismäßig gering. Die Prognose des lokalisierten Prostatakarzinoms konnte insbesondere in den letzten Jahren durch die radikale Prostatektomie und Strahlentherapie kontinuierlich verbessert werden. Anders dagegen die Situation bei Patienten mit Metastasen und hormonrefraktären Tumoren für die es bisher keine standardisierte Therapieform gibt. Der erfolgreiche Einsatz von immunstimulierenden Substanzen in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms sowie experimentelle Studienergebnisse immunstimulierender Therapieansätze mit Interleukin-2 bei Prostatakarzinomzellen und anderen Tumoren ließen an eine neue Therapieoption auch für dieses Patientenkollektiv denken. Wir wählten für unsere Studie Patienten aus, die nach einer radikalen Prostatektomie wieder ansteigende PSA-Werte - als Ausdruck eines biochemischen Rezidivs - hatten. Zu diesem Zeitpunkt konnte mittels bildgebender Verfahren noch kein Tumorrezidiv nachgewiesen werden, was als Ausdruck eines sehr frühen Stadiums gewertet wurde. Im Rahmen dieser klinischen Studie sollte nun gezeigt werden, ob und in welcher Weise eine intravenöse Interleukin-2-Therapie zu einer Stabilisierung oder Senkung der PSA-Werte führen würde. Es erhielten insgesamt 14 Patienten drei bzw. vier vorgesehene Zyklen des Interleukin Präparates. Zwei Patienten konnten die Therapie wegen starker Nebenwirkungen nicht zu Ende führen. Die übrigen zwölf Patienten tolerierten die Therapie gut. Interessanterweise ließen sich die PSA-Werte bei allen Patienten mindestens für die Dauer des von uns gewählten Interleukin-2-Schemas supprimieren. Somit waren alle Patienten während der Therapiezyklen entweder in Remission oder konnten stabile PSA-Werte nachweisen. Nach Beendigung der Therapiezyklen (4,5 Monate nach Therapiestart) lagen sechs von elf Patienten noch im Bereich der Ausgangswerte oder darunter. Ein Studienteilnehmer blieb über einen Zeitraum von sechs Monaten in kompletter Remission. Die übrigen sechs Patienten zeigten über den Ausgangswert ansteigende PSA-Werte. Abschließend lässt sich sagen, dass der Erfolg dieser klinischen Studie erstens in der kurzfristigen Remission aller Studienteilnehmer zu sehen ist, und zweitens handelt es sich um einen

grundsätzlich überzeugenden Effekt von IL-2 auf Prostatakarzinomzellen. Die Hypothese einer tumorreduzierenden Wirkung von IL-2 auf Prostatakarzinomzellen konnte in experimentellen Arbeiten bereits gezeigt werden. Wir konnten diese These an unserem Patientenkollektiv bestätigen. Die kurzfristige Remission unter der Wirkung von IL-2 und der erneute Tumorprogress nach Beendigung der Interleukin-2 Behandlung legen den Versuch nahe, eine dauerhafte Behandlung mit Interleukin-2 durchzuführen. Wie wir bei unseren Patienten sehen konnten, ist eine längerfristige intravenöse Interleukin-2 Behandlung aufgrund der akzeptablen aber unangenehmen Nebenwirkungen sowie der regelmäßigen Hospitalisierung nicht praktikabel. Ziel einer weiterführenden Studie wäre daher eine geeignete dauerhafte Applikationsform von Interleukin-2, wie z. B. die subkutane tägliche Einmalinjektion zu erproben.

6 Literatur

- Aalamian M, Pirtskhalaishvili G et al. (2001) Human prostate cancer regulates generation and maturation of monocyte-derived dendritic cells. *Prostate* 46/1:68-75
- Altwein JE und Rübber H (1991) Prostatakarzinom. In: *Urologie*. Enke, Stuttgart, 3. Auflage
- Andriole GL und Catalona WJ (1994) Prostate carcinoma. *Annu Rev Med* 45:351-9
- Bartha R, Altwein JE et al. (1996) Epidemiologie, Ätiologie und natürlicher Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 2:208-213
- Berges RR, Vukanovic J et al. (1995) Implication of cell kinetic changes during progression of human prostatic cancer. *Clin Cancer Res* 1/5:473-480
- Bostwick D, Cooner W et al. (1992) The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of prostate. *Cancer* 70:291-301
- Statistisches Bundesamt (1998) Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Kapitel 5.8
- Catalona WJ, Carvalhal GF et al. (1999) Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 162/2:433-8
- Catalona WJ, Smith DS et al. (1993) Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *Jama* 270/8:948-54
- Catalona WJ, Smith DS et al. (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324/17:1156-61
- Chodak GW (1994) The role of conservative management in localized prostate cancer. *Cancer* 74/7 Suppl:2178-81
- Classen M, Diehl V et al. (1991) Prostatakarzinom. In: *Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg, München Auflage
- Corazza F, Beguin Y et al. (1998) Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood* 92/5:1793-8
- Deger S, Böhmer D et al. (2001) Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms. *Urologe A*/40:181-184
- Eickenberg HU und Engelmann U (1990) Uroimaging heute: Ein klinischer Vergleich der Systeme. *Uro Imaging* 0:4-11
- Eisemberg MA (1988) Chemotherapy for prostate carcinoma. *NCI Monogr* 7:151-163
- Faul P (1990) Prostatakarzinom. *Urologe B*:39-42

- Fiedler U und Wirth MP (2001) Gen-und Immuntherapie beim Prostatakarzinom. Urologe A 40:207-216
- Freedland SJ, Pantuck AJ et al. (2001) Immunotherapy of prostate cancer. Curr Urol Rep 2/3:242-7
- Frohmlüller H, Theiß M et al. (1995) 15-Jahres- Ergebnisse der radikalen Prostatektomie. Urologe A 34:225-230
- Gabrilovich DI, Corak J et al. (1997) Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer. Clin Cancer Res 3/3:483-90
- Giuwannucci E, Tosteson TD et al. (1993) A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. Journal of American medical association 269:873-882
- Gleason DF (1977) Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Urologic Pathology: The prostate, M Tannenbaum. Lea & Febiger, Philadelphia Auflage:171-197
- Greenlee RT, Murray T et al. (2000) Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 50/1:7-33
- Grignon DJ und Sakr WA (1996) Pathologic staging of prostate carcinoma. Cancer 78:337-340
- Gronberg H, Damber JE et al. (1994) Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. J Urol 152/3:892-5
- Gropp C und Burk K (1985) Was ist gesichert in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms? Internist 26:765-770
- Hammerer P und Huland H (1995) Stellenwert der PSA-Bestimmung für die Früherkennung des Prostatakarzinoms. Urologe B 34:283-289
- Harding FA, McArthur JG et al. (1992) CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. Nature 356/6370:607-9
- Hautmann R und Huland H (1997) Prostatakarzinom. In: Urologie. Springer, Berlin, Heidelberg, 1. Auflage
- Hautmann SH, Huland E et al. (1999) Local intratumor immunotherapy of prostate cancer with Interlukin-2 reduces tumor growth. Anticancer Res 19:2661-2664
- Healy CG, Simons JW et al. (1998) Impaired expression and function of signal-transducing zeta chains in peripheral T cells and natural killer cells in patients with prostate cancer. Cytometry 32/2:109-19
- Heinzer H, Huland E et al. (1999) Behandlung des pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinoms mit inhalativem Interleukin-2 - Unizentrische Hamburger Erfahrungen seit 10 Jahren. Urologe 38:466-473
- Heinzer H, Huland E et al. (2002) Regionale Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Urologe A 41:239-248
- Hermanek P, Scheibe O et al. (1992) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

- Herr HW (1980) Suppressor cells in immunodepressed bladder and prostate cancer patients. *J Urol* 123/5:635-9
- Hölzel D (1995) Prostatakarzinom. Ist die Früherkennung in einer Sackgasse? *Deutsches Ärzteblatt* 92A:1839-1854
- Huland E, Haese A et al. (1996) Supersensitive detection of prostate-specific antigen in lyophilisation-concentrated serum: a rapid and simple procedure. *Int J of Oncology* 9:593-601
- Huland E und Huland H (1992) Tumor-associated eosinophilia in interleukin-2-treated patients: evidence of toxic eosinophil degranulation on bladder cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 118/6:463-7
- Huland H (1995) Prostataspezifisches Antigen (PSA). *Urologe* 34/A:273-274
- Ivshina AV, Zhumagazin Zh D et al. (1995) Effect of the spread of the process and treatment on the phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with prostatic cancer. *Urol Nefrol (Mosk)*/6:36-8
- June M, Stampfer J et al. (1998) What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Cancer Biology* 8:263-273
- Kirchner GI, Franzke A et al. (1998) Pharmacokinetics of recombinant human interleukin-2 in advanced renal cell carcinoma patients following subcutaneous application. *Br J Clin Pharmacol* 46:5-10
- Kocheril SV, Grignon DJ et al. (1999) Responsiveness of human prostate carcinoma bone tumors to interleukin-2 therapy in a mouse xenograft tumor model. *Cancer Detect Prev* 23/5:408-16
- Lange P (1993) The next era for prostate cancer. *Jama* 269:95
- Lotze MT, Matory YL et al. (1986) Clinical effects and toxicity of interleukin-2 in patients with cancer. *Cancer* 58/12:2764-72
- Maffezzini M, Simonato A et al. (1996) Salvage immunotherapy with subcutaneous Rec. II-2 and alpha-Interferon for stage D3 prostate carcinoma failing second-line hormonal treatment. *The Prostate* 28:282-286
- Manni A, Santen RJ et al. (1986) Androgen priming and response to chemotherapy in advanced prostatic cancer. *J Urol* 136:1242-1246
- Meikle AW und Smith JA, Jr. (1990) Epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 17/4:709-18
- Merkle W (1997) Prostatakarzinom. In: *Duale Reihe Urologie*, A Bob und K Bob. Merkle W, Stuttgart, 1. Auflage
- Morgan DA, Ruscetti FW et al. (1976) Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human marrows. *Science* 193/4257:1007-8
- Nestle FO, Burg G et al. (1997) Human sunlight-induced basal-cell-carcinoma-associated dendritic cells are deficient in T cell co-stimulatory molecule and are impaired as antigen-presenting cells. *J Pathol Am* 150/2:641-651

- O'Dowd GJ, Veltri RW et al. (1997) Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 158:687-698
- Papsidero LD, Wang MC et al. (1980) A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 40/7:2428-32
- Partin AW und Oesterling JE (1994) The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 152/5:1358-68
- Rathert P (1987) Historische Grundlagen der modernen Urologie. *Krankenflege Journal* 25:6-10
- Reiner WG, Scott WW et al. (1979) Long-term survival after hormonal therapy for stage D prostatic cancer. *J Urol* 122/2:183-4
- Reiser H, Freeman GJ et al. (1992) Murine B7 antigen provides an efficient costimulatory signal for activation of murine T lymphocytes via the T-cell receptor/CD3 complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 89/1:271-275
- Rosenberg SA (1988) Adoptive immunotherapy as treatment modality in humans. *Biotechn. Adv.* 6/1:105
- Rosenberg SA, Lotze MT et al. (1985) Observation on the systemic administration of autologous lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 313:1485-1492
- Ross R und al. e (1986) Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Institute* 76:45-48
- Rübben H (2001) *Uroonkologie*, Springer. Rübben H,, Berlin Auflage, 3
- Schwarmborn J und Pfreundschuh M (1992) Update Onkologie'92. Das Zeitalter der Metaanalysen. *Medizinische Klinik* 87:646-660
- Semjonow A, Brandt B et al. (1995) Unterschiedliche Bestimmungsverfahren erschweren die Interpretation des prostataspezifischen Antigens. *Urologe A*/34:305-315
- Sokoloff MH, Tso CL et al. (1996) In vitro modulation of tumor progression-associated properties of hormone refractory prostate carcinoma cell lines by cytokines. *Cancer* 77:1862
- Spitz MR, Currier RD et al. (1991) Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 146:1305-1307
- Stamey TA (1992) Diagnosis of prostate cancer: A personal view. *Urology* 147:830-832
- Tjota A, Zhang YQ et al. (1991) Adoptive immunotherapy using lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 preventing and treating spontaneous pulmonary metastases of syngenic Dunning rat prostate tumor. *J Urol* 146:177-183
- Trachtenberg J und Walsh PC (1982) Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. *J Urol* 127:466-469

- Troy AJ, Davidson PJ et al. (1999) CD1a denritic cells predominate in transitional cell carcinoma of bladder and kidney but are minimally activated. J Urol 161/6:1962-1967
- Walsh PC und Jewett HJ (1980) Radical surgery for prostatic cancer. Cancer 45:1906-1911
- Wang M, Valenzuela L et al. (1979) Purfication of human prostate specific antigen. Invest. Urol. 17:159-163
- Weingärtner K, Gerharz EW et al. (1994) Prostatakarzinom. Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift 119:235-243
- Wetterauer U, Rutishauser G et al. (1995) Prostatakarzinom. In: Urologie Lehrbuch mit Repetitorium. de Gruyter, BerlinAuflage, 1
- Whitehead RP, Kopecky KJ et al. (1991) Phase II study of intravenous bolus recombinant interleukin-2 in advanced malignant melanoma: Southwest Oncology Group study. J Natl Cancer Inst 83(17):1250-2
- Wirth MP und Altwein JE (1991) Chemotherapie beim Prostatkarzinom. Urologe A 30:17-24
- Wirth MP und Fröhner M (2000) PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie. Urologe A 39:3-8
- World Health Organisation (1979) Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO. WHO, Geneva
- Wullbrand A, Erbersdobler A et al. (2000) Pathomorphologie des Prostatakarzinoms. Der Onkologe 6:97-104

7 Liste der verwendeten Abkürzungen

Il-2	Interleukin-2
PSA	prostata-spezifisches Antigen
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
TNM	Tumor-Grading-System, siehe unten
T	Tumor
N	Nodus (Lymphknoten)
M	Metastase
UICC	Union internationale contre le cancer
TRUS	transrektaler Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
LAK-Zellen	lymphokin-aktivierte Killer-Zellen
NK-Zellen	natürliche Killer-Zellen
APC-Zellen	Antigen-präsentierende-Zellen
BCG-Impfstoff	Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff
I.E.	internationale Einheiten
I.U.	International Units
WHO	World Health Organisation
KOF	Körperoberfläche
UKE	Universitätsklinik Eppendorf
CR	Complete Remission
PR	Partial Remission
SS	Stable Disease
PD	Progressive Disease
usw.	und so weiter
u.a.	unter anderem
TCGF	T-Cell Growth-Factor
®	registrierte Handelsmarke

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Dr. Edith Huland für die Überlassung des interessanten Themas und ihre Unterstützung am Verlauf der Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Urologie, wobei mein ganz besonderer Dank an Frau Dr. med. Maryam Aalamian geht, die mir von Anfang an mit freundlicher und fachlicher Hilfe zur Seite stand.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die Geduld und Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit und meiner gesamten medizinischen Ausbildung bedanken. Ein unendlich großes Dankeschön gilt Herrn Mirko Horntrich, der mir während der ganzen Zeit eine große und liebevolle Hilfe war.

Katrin Fiebiger

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katrin Fiebiger
Geburtstag, -ort: 24.01.1976, Bremen

Schulbildung

1982-1986 Grundschule Bremen
1986-1988 Orientierungsstufe Bremen
1988-1992 Gymnasium SZ Schaumburger Straße,
07/92-02/93 Bremen
03/93-1995 Lycée, Rennes, Frankreich
Gymnasium an der Hamburger Straße,
Bremen, Abitur

Studium

10/95-03/98 Humanmedizin an der Universität zu
Lübeck,
Physikum
04/98-11/02 Humanmedizin an der Universität
Hamburg,
Zweites Staatsexamen

Beruf

10/01-10/02 Praktisches Jahr, drittes Staatsexamen
02/03 - 06/04 Ärztin im Praktikum in der pädiatrischen
Abteilung am Klinikum Nord/Heidberg,
Hamburg
Seit 15.07.2004 Assistenzärztin in der pädiatrischen
Abteilung, Krankenhaus Mariahilf,
Hamburg

Hamburg, den 10. Oktober 2004

Katrin Fiebiger

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Katrin Fiebiger