

Zytokine in der Urologischen Onkologie

Expertengespräch in
Garmisch-Partenkirchen
25.-28. Januar 1990

65 Abbildungen
72 Tabellen

Bandherausgeber:
A. Hofstetter
G. Staehler
M. Kriegmair
J. Schuth



Inhalt

<i>Hofstetter A.</i> (München) Einleitung	1
---	---

Nierenzellkarzinom

<i>de Riese W., Alhoff E., Stief C.G., Lenis G., Schlick R., Honer W., Liedke S., Anton P., Jonas U.</i> (Hannover): In-vitro-Untersuchungen beim metastasierten Nierenzellkarzinom (NZK)	9
<i>Weißmüller J., König H.J., Schrötter K.M.</i> (Erlangen-Nürnberg): Vindesin und Ifosfamid mit und ohne IFN- α 2b in der Behandlung des progredient metastasierenden Nierenzellkarzinoms	23
<i>Pomer S., Thiele R., Staehler G.</i> (Heidelberg): Die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenkarzinoms mittels kombinierter Vakzinierung mit modifiziertem autologem Tumormaterial und Interleukin 2 – Methodencharakterisierung und vorläufige Ergebnisse	28
<i>Hartlapp J., Schuth J.</i> (Bonn, München): Kombinationstherapie mit IFN- α 2b + Antiandrogen Flutamid beim metastasierten Nierenzellkarzinom	38
<i>Goldschmidt A.J.W.</i> (Offenbach): IFN- α 2-Therapie des Nierenzellkarzinoms – Zwischenergebnisse der Delta-P-Studie	41
<i>Goldschmidt A.J.W., Schuth J., Tunn U.W.</i> , (Offenbach, München): Die Rolle von Interleukin 2 bei der immunbiologischen Therapie des Nierenzellkarzinoms. Übersicht aktueller Studienergebnisse	54
<i>Kriegmair M.</i> (München): Palliative Interferon-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	63
<i>Bach D.</i> (Bocholt): Klinische Erfahrungen mit IFN- α 2b beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom	68

Prostatakarzinom

<i>Goldschmidt A.J.W., Bauer L., Tunn U.</i> (Offenbach): »Third-Line«-Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms mit Interferon	72
<i>Schultze-Seemann W.</i> (Freiburg): Kombinationstherapie Interferon + komplette Androgen-Deprivation beim metastasierten Prostatakarzinom	83

<i>Schmeller N.</i> (München): Die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit Antiandrogenen und die Rolle der Biological Response Modifiers	89
--	----

Blasenkarzinom

<i>Rübben H., Graf-Dobberstein Ch., Otto Th.</i> (Essen): Adjuvante Behandlung des oberflächlichen Blasenkarzinoms durch Chemotherapeutika und BCG	101
<i>Adolphs H.-D.</i> (Höxter): Chemoimmunprophylaxe bei oberflächlichen Blasenkarzinomen	119
<i>Grainger R., Donovan M., O'Brien D., Landers D., Hegarty J., Butler M., Fitzpatrick J.</i> (Dublin): Eine prospektive, randomisierte Studie zum Einsatz von intravesikalem BCG und Interferon bei Oberflächen-Blasenkrebs	121
<i>Hötl W., Hasun R., Albrecht W.</i> (Wien): Rezidivprophylaxe oberflächlicher Blasenkarzinome mit IFN- α 2b	123
<i>Jocham D.</i> (München): Photodynamische Therapie (PDT) beim oberflächlichen Blasenkarzinom	128
<i>Böhle A., Flad H.-D., Hofstetter A. G.</i> (Lübeck, München): Untersuchungen zum Wirkmechanismus der intravesikalen BCG-Therapie beim Blasenkarzinom	133
<i>Kriegmair M.</i> (München): Systemische Chemotherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase	145
<i>Rüther U., Schmidt A., Bub P., Nunnensick C., Rupp W., Müller H.A.G., Gfrörer S., Eisenberger F., Jipp P.</i> (Stuttgart, Reutlingen, Göppingen): Klinische Erfahrungen mit dem Einsatz von rekombinantem IFN- α 2 bei Patienten mit fortgeschrittenen Urothelkarzinomen der ableitenden Harnwege nach erfolgreicher M-VEC-Polychemotherapie	155
<i>Fischer C.</i> (Göttingen): Therapeutische Möglichkeiten beim invasiven Harnblasenkarzinom	170

Äußeres Genitale

<i>Erpenbach K.</i> (Koblenz): Therapieresistente Condylomata acuminata – Behandlung mit Laser-Radiatio und systemischen IFN- α	181
<i>Rothenberger K.H.</i> (Landshut): Die Behandlung von Peniskarzinomen mit dem Neodym-YAG-Laser	188

In-vitro-Untersuchungen beim metastasierten Nierenzellkarzinom (NZK)

W. De Riese, E. Alhoff, C. G. Stief, G. Lenis, R. Schlick, W. Honer, S. Liedke,
P. Anton und U. Jonas

Urologische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

Einleitung

Trotz intensiver Bemühungen haben sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten die Therapieerfolge und somit die Prognose von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (NZK) nicht relevant gebessert. Modifikationen in der Strahlentherapie, der Chemotherapie und auch der Einsatz von modernen Formen der Immuntherapie (wie die Anwendung von sogenannten »Biological Response Modifiers«) haben an dieser Situation grundlegend nichts ändern können (3). Aufgrund dieser unbefriedigenden therapeutischen Situation bieten In-vitro-Untersuchungen die Möglichkeit, biologische Phänomene zur Erklärung der Therapieresistenz aufzudecken, die in vivo (also im Patienten) aus ethischen Gründen oder aufgrund der Kosten und des Zeitaufwandes nicht durchführbar sind. Nur so lassen sich neue Therapiekonzepte im Vergleich mit bisherigen Therapiestrategien hinsichtlich ihrer In-vitro-Effizienz vergleichen. Erst wenn sich ein neues Therapiemodell als verbessert erweist, ist es gerechtfertigt, entsprechende klinische Studien in vivo zu beginnen. Ein historisch relevanter Grund für die Entwicklung von In-vitro-Techniken war die niedrige Spontan-Proliferationsrate des Nierenzellkarzinoms. Deshalb konnten im soliden Tumormaterial (also in vivo) keine direkten tumorzytogenetischen Untersuchungen durchgeführt werden. Da in vivo spontan nur wenig Mitosen vorgefunden werden, ferner bei der Direktpräparation starke Chromosomenkontraktionen und nur ungenaue Bänderungsfärbungen möglich sind, waren bis vor wenigen Jahren reproduzierbare Karyotypisierungen beim Nierenzellkarzinom nicht vorhanden (16). Die hohe Spontan-Mitoserate und das gute Auswachsen von Tumorzellen in vitro waren die Gründe, daß bei der chronisch myeloischen Leukämie das Chromosom 22 (sog. Philadelphia-Chromosom) bereits 1960 zum ersten Mal von *Nowell* und *Hungerford* (17) als Marker-Chromosom beschrieben wurde. Heutzutage ist diese Chromosomenaberration als pathognomonisch für die Diagnose der chronisch myeloischen Leukämie anzusehen (17).

Im nachfolgenden sollen der Wert und die mögliche zukünftige Bedeutung von In-vitro-Untersuchungen beim Nierenzellkarzinom unter besonderer Berücksichtigung metastasierter Stadien dargelegt werden.

Zur Technik der In-vitro-Präparation

Abbildung 1 erläutert schematisch den Ablauf der In-vitro-Zellpräparation. Nach konventioneller, meist transperitonealer Tumornephrektomie wird unter sterilen Kautelen solides Tumorgewebe (frei von Nekrosen und Einblutungen) gewonnen; das Mindestgewicht sollte 2–3 g sein. Gleichzeitig wird Gewebe für die Referenzhistologie entnommen. Nach mechanischer Gewebszerkleinerung und Einwirkung von Kollagenase gewinnt man nach 30–180 Min. »Zellcluster« mit Verbänden von 10–20 Zellen, die eine gute Voraussetzung für das In-vitro-Anwachsen von Tumorzellen darstellen (16).

Je nach Proliferationsrate der In-vitro-Zellkultur (sog. Primärkultur) wachsen die Tumorzellen aus den Zellclustern aus und bedecken den Boden der Zellkulturflaschen nach etwa 3–7 Tagen der primären Zellkultivierung. Anschließend können diese Zellen nach Einwirkung von Trypsin von der Bodenfläche der Zellkulturflaschen wiederum gelöst werden, um sie dann auf Multilochschalen oder in andere Zellkulturflaschen zu transferieren (beispielsweise für die Austestung von verschiedenen Therapeutika oder für tumorzytogenetische Analysen, je nach Fragestellung der Versuchsanordnung).

Abbildung 2 zeigt das Auswachsen von Nierentumorzellen aus einem Zellcluster am vierten Tag der primären In-vitro-Zellpräparation, dargestellt im Phasenkontrastmikroskop.

Abbildung 3 ist die gleiche Zellkultur nach der ersten Zellpassagierung; man findet ein relativ uniformes Zellbild aufgrund einer In-vitro-Zellklonselektion (22). In der eigenen Arbeitsgruppe wurde speziell für die In-vitro-Therapeutika-Aus-

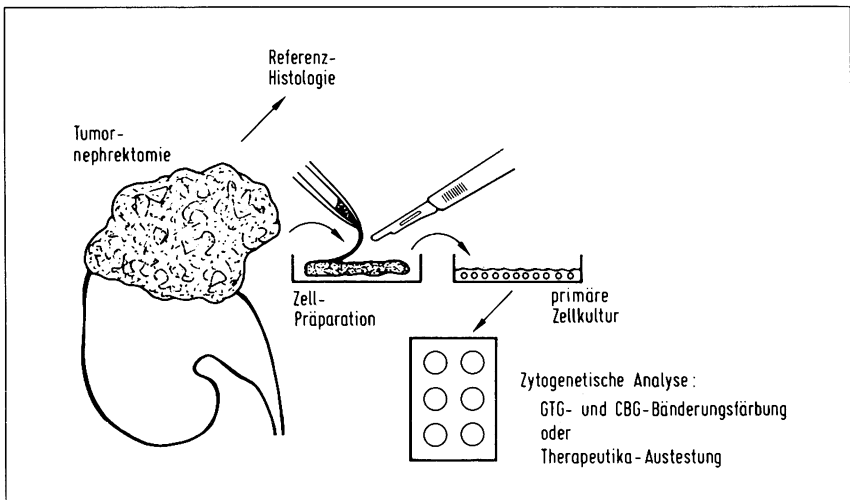


Abbildung 1. Schematische Darstellung der In-vitro-Zellpräparation.

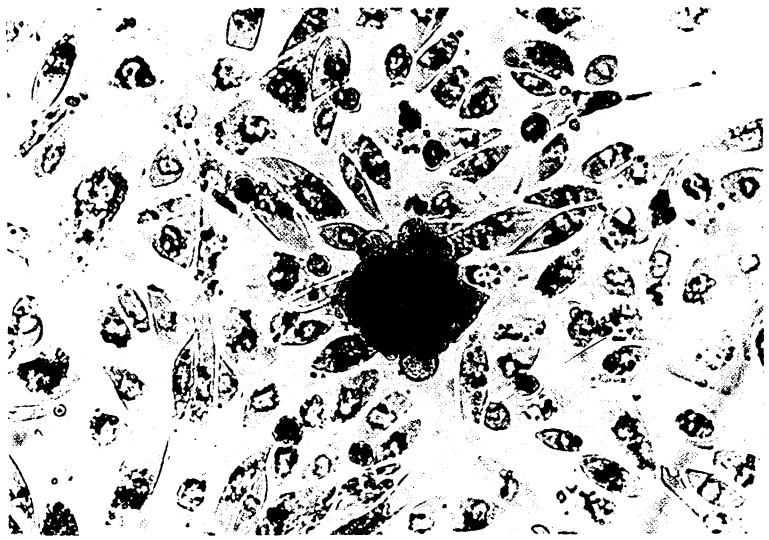


Abbildung 2. Auswachsen von Nierentumorzellen aus einem Zellcluster, 4. Tag der In-vitro-Zellkultivierung, Phasenkontrastmikroskop, Originalvergrößerung x 140.

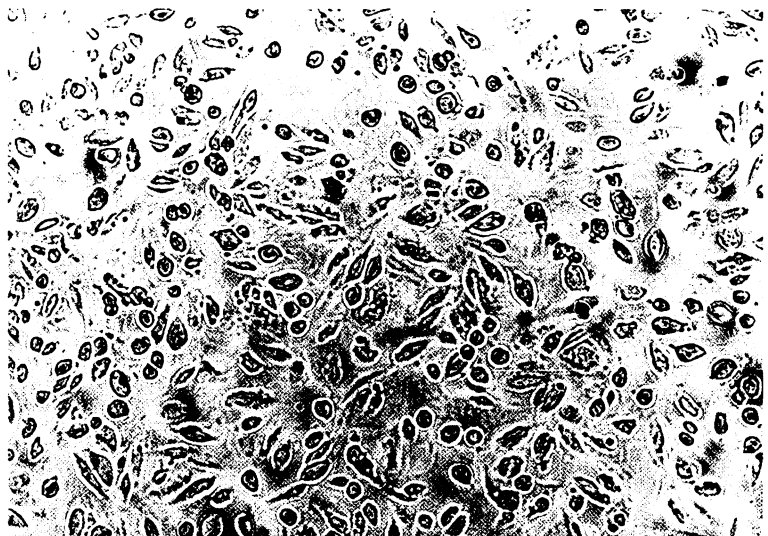


Abbildung 3. Gleiche In-vitro-Zellkultur wie in Abbildung 2 nach der ersten Zellpassagierung, Phasenkontrastmikroskop, Originalvergrößerung x 80.

testung ein spezielles Verfahren entwickelt (Abbildung 4). In den einzelnen Vertiefungen der Multilochschalen sind Plastikplättchen eingebracht (3 cm im Durchmesser). Nach Anwachsung und Vermehrung der Tumorzellen auf diesen Plättchen werden diese entnommen und auf übliche Objektträger mit einem durchsichtigen Kleber fixiert (Abbildung 4). Übliche Standardfärbungen (z. B. immunzytochemische Färbungen oder DNA-Feulgen-Färbung für die Einzelzell-Zytophotometrie) können zeit- und kostensparend angeschlossen werden (22).

1983 wurde erstmals von *Gerdas et al.* (7) ein proliferationspezifisches Zellkern-Antigen (genannt Ki-67) isoliert und charakterisiert, welches nur von proliferierenden Zellen in den aktiven Zellteilungsphasen (G_1 , S, G_2) exprimiert wird, nicht jedoch von ruhenden Zellen (G_0) (8,9). Mittels einer immunhisto- bzw. -zytochemischen Färbetechnik gelingt es, In-vitro-Präparate hinsichtlich der Zellkinetik zu analysieren (4, 9, 22). 42 verschiedene Nierenzellkarzinome wurden sowohl in vivo als auch in vitro als primäre Zellkulturen untersucht. Es fand sich dabei eine Proliferationsratenverteilung von 1% bis max. 15% für die Biopsie in vivo (21). In vitro war dagegen aufgrund stattgefundener Zellklonselektion die Proliferationsrate mit 21–89% deutlich erhöht (21). Nur auf In-vitro-Verhältnisse adaptierte Zellklone mit einer hohen Proliferationsrate gelingt es, langsam wachsende Zellklone zu überwachen. Dieses Phänomen macht man sich – wie bereits erwähnt – zunutze, um eine reproduzierbare tumorzytogenetische Karyotypisierung

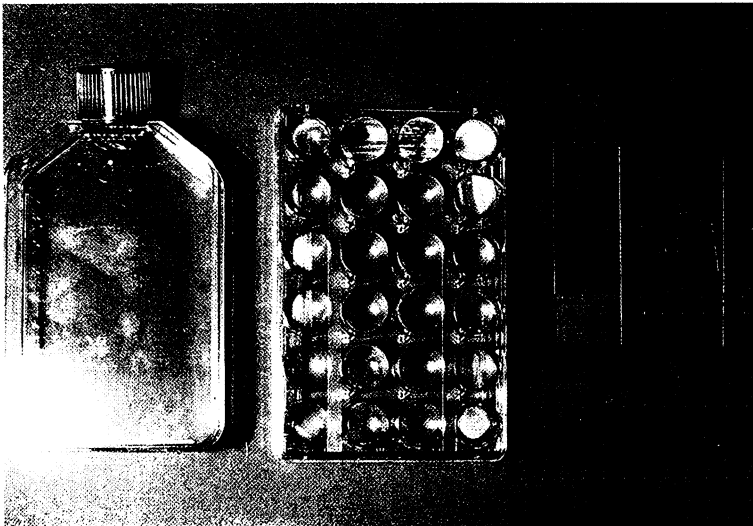


Abbildung 4. Zellkulturflasche und Multilochschale mit Plastikplättchen (3 cm \varnothing); normale Glasobjektträger, darauf werden die mit Zellen bewachsenen Plastikplättchen mittels durchsichtigem Kleber fixiert, der Kleber muß lösungsmittelfest sein.

zu erhalten (24). Gemäß dieser speziell in Hannover entwickelten Karyotypisierungstechnik (16) wurden bisher 36 verschiedene Nierenzellkarzinome aufgearbeitet.

Abbildung 5 zeigt ein typisches Karyogramm eines in vitro gewachsenen Nierenzellkarzinoms. Es findet sich eine Deletion am kurzen Arm des Chromosoms 3. Abbildung 6 ist die schematische Darstellung des Chromosoms 3 mit einer Aufschlüsselung der »Break-points« am kurzen Arm des Chromosoms 3 (p-Abschnitt). In 84% (21 von 25 Fällen) lag der Break-point in der Region 3-p-11 bis 3-p-13. Aus diesem Grunde wird beim Nierenzellkarzinom das Chromosom 3 auch als Markerchromosom bezeichnet (16). Diese Aberration ist der mikroskopisch zuerst erkennbare Schritt in der klonalen Entwicklung des Nierenzellkarzinoms. Entsprechend den Erfahrungen in der Karyotypisierung von Wilms-Tumoren (6) wird vermutet, daß bei den Fällen mit einem normalen Chromosom 3 die Läsion im submikroskopischen Bereich dennoch vorhanden ist, so daß die Ausbildung des Phänotyps (hier: Malignom) induziert wird. Zur Pathogenese des Nierenzellkarzinoms leitet sich daraus die Hypothese ab, daß mit der Deletion ein Kontrollgen am Chromosom 3 verlorenght. Ist dieses entsprechende Kontrollgen nicht auf dem verbliebenen zweiten Chromosom 3 vorhanden, so wird eine unspezifische Zellproliferation in den Tubuluszellen der Niere induziert, ein Nierenzellkarzinom entwickelt sich in deren Folge (16). Aufgrund der genetischen Instabilität entstehen daraufhin Folgeaberrationen, die jedoch keine primäre Ursache zur

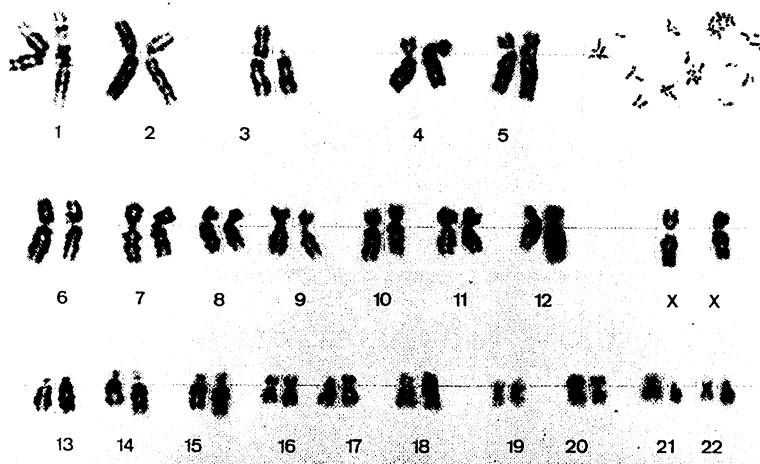


Abbildung 5. Karyogramm eines humanen Nierenzellkarzinoms, Deletion am kurzen (p-) Arm des Chromosoms 3.

Entwicklung dieser Malignomart darstellen. Dies ist mit ein Grund, warum fortgeschrittene Nierenzellkarzinome und auch etablierte Zelllinien neben der Chromosomenaberration 3 zahlreiche Folgeaberrationen besitzen (16).

Untersuchungen zur Induktion der Steroidhormon-Rezeptorexpression nach IFN- α -2b-Applikation in vitro

Eigene Untersuchungen sowie Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen belegen, daß an der Biopsie (also in vivo) sich keinerlei Hinweise für die Expression von Steroidhormon-Rezeptoren beim Nierenzellkarzinom finden. Es gibt lediglich einige wenige Fälle, wo eine fragliche Rezeptorpositivität postuliert wird; dieser Anteil wird allerhöchstens mit 5–10% angesetzt (2, 14, 18). Beim Mammakarzinom konnte nach Interferon-Gabe eine Steigerung bzw. ein Wiederauftreten einer Östrogen-Rezeptorpositivität unter Applikation von Interferonen gezeigt werden. (1, 5). Unter der Vorstellung, diesen Zusammenhang möglicherweise auch beim Nierenzellkarzinom zu finden, wurden 42 verschiedene in vitro wachsende Nie-

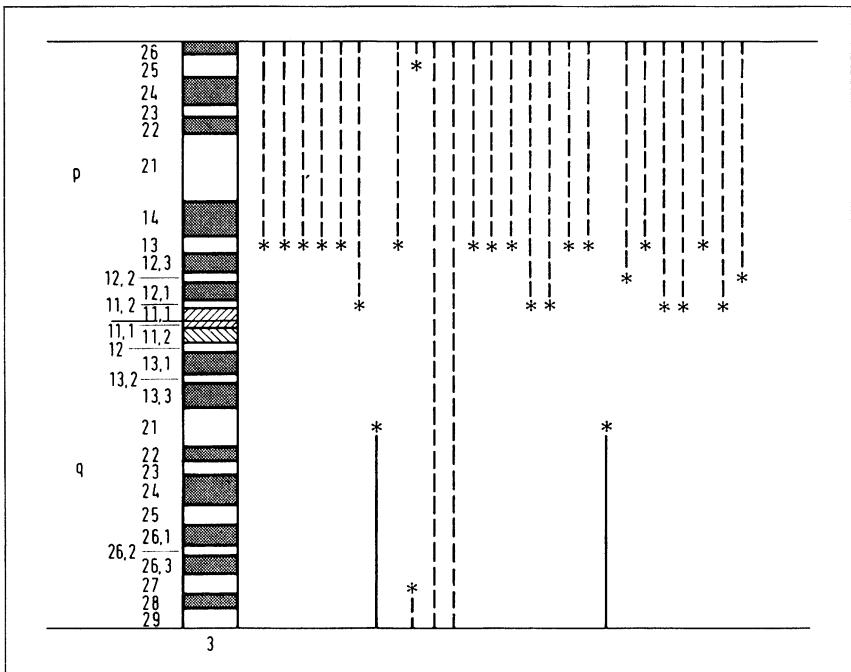


Abbildung 6. Schematische Darstellung eines normalen Chromosoms 3; gestrichelte Linien entsprechen Verlust von Chromosomensegmenten.

renzellkarzinome bei unterschiedlichen Interferon-Dosen (30–1500 U/ml, äquivalent zu 1–50 Mill. U/Pat. in vivo) immunzytochemisch auf die Expression von Östradiol- und Progesteron-Rezeptoren überprüft. Östradiol ist als Hauptvertreter der Gruppe der Östrogene anzusehen. Als Kontrollgewebe diente jeweils biochemisch und auch immunhistochemisch als Östradiol-rezeptorpositiv nachgewiesenes Mammakarzinomgewebe. Die immunhistochemische Färbetechnik zum Nachweis der genannten Steroidhormon-Rezeptoren wurde 1987 ausführlich von *King et al.* (15) beschrieben. Von den insgesamt 42 in vitro ausgetesteten Nierenzellkarzinomen konnte zu keinem Zeitpunkt und in keiner Versuchsanordnung immunzytochemisch eine Rezeptorpositivität gefunden werden, lediglich fand sich unter den verschiedenen Interferon-Dosen eine unterschiedliche Zellabtötungsrate (wie im folgenden Kapitel erläutert). Diese Daten belegen zusätzlich, daß Steroidhormon-Rezeptoren keinerlei Bedeutung für das Wachstumsverhalten des NZK haben. Somit kann für den therapeutischen Ansatz einer hormonellen Therapie keinerlei Begründung aus der Grundlagenforschung abgeleitet werden. Dies erklärt auch die enttäuschenden Therapieergebnisse in der klinischen Anwendung von Antiöstrogenen beim metastasierten NZK (Response-Rate unter 15% (13)).

In-vitro-Sensitivitätstestung von Nierenzellkarzinomzellen gegenüber IFN- α 2b

Gemäß den beschriebenen In-vitro-Präparationsverfahren wurden bei 38 verschiedenen Nierenzellkarzinomen unterschiedliche Dosen (30–1500 U/ml äquivalent zu 1–50 Mill. U/Pat. in vivo) appliziert, unbehandelte Zellkulturen dienten jeweils als Kontrollgruppe.

Nach Auswachsen der Kontrollgruppen wurde durch Relativverhältnis die Tumorzellabtötungsrate bestimmt (20). Mit der von *Gerdas et al.* (10) beschriebenen immunzytochemischen Methode erfolgte die Bestimmung der Zellproliferationsrate jeweils in Abhängigkeit von der Interferon-Dosierung. Abbildung 7 ist die graphische Darstellung der durchschnittlichen Tumorzellabtötungsrate in vitro in Abhängigkeit zur Interferon-Dosis. Entsprechend stellt Abbildung 8 die graphische Darstellung der durchschnittlichen Reduktion der Proliferationsrate (PR) in bezug auf die jeweilige Interferon-Dosis dar.

Bis zu einer Dosis von 900 U/ml in vitro (entspricht einer In-vivo-Dosis von 30 Mill. U als kontinuierliche Applikation) lag die durchschnittliche Tumorzellabtötungsrate als auch die durchschnittliche Reduktion der Proliferationsrate bei allen getesteten Nierenzellkarzinomen unter 50%.

Bei einer Dosis von 900 U/ml in vitro (entspr. 30 Mill. U in vivo) fand sich in fünf Einzelfällen (13%) eine Tumorzellabtötungsrate über 50%, in vier Einzelfällen (11%) lag die Reduktion der Proliferationsrate über 50%. Somit zeigten 23,6% (9/38) ein therapeutisches Ansprechen, zumindest in einem Kriterium. Kein Tumor sprach in beiden genannten Kriterien an, wie sie bei In-vitro-Testverfahren

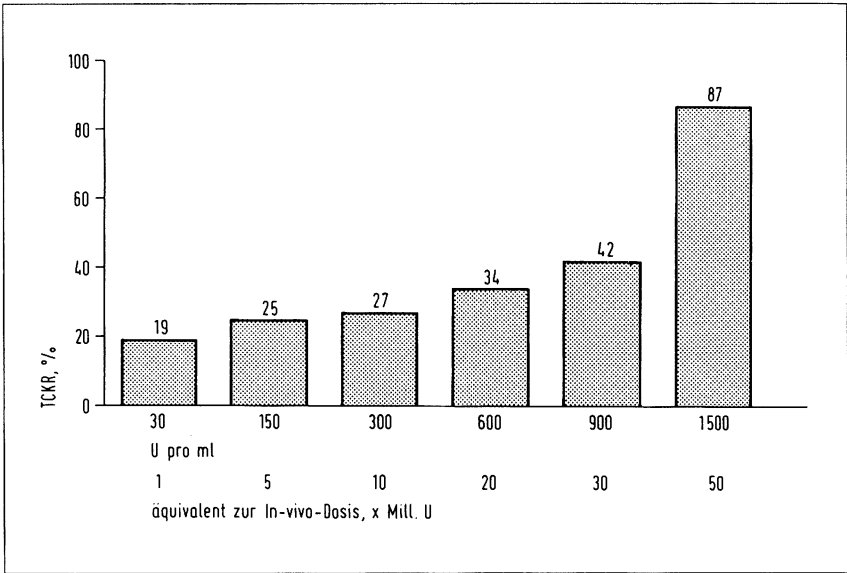


Abbildung 7. Durchschnittliche Tumorzellabtötungsrate unter In-vitro-Applikation von IFN- α 2b (TCKR = Tumor Cell Kill Rate = Tumorzellabtötungsrate).

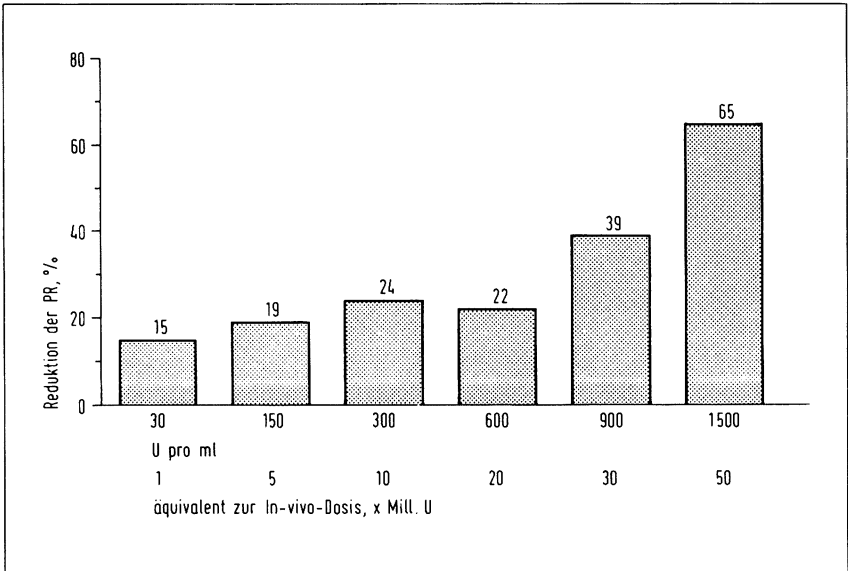


Abbildung 8. Durchschnittliche Reduktion der Proliferationsrate (PR) unter In-vitro-Applikation von IFN- α 2b.

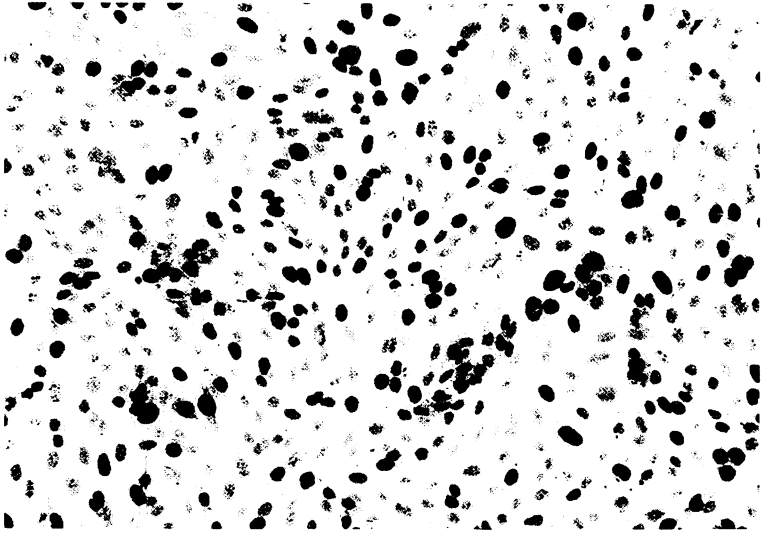


Abbildung 9. Immunzytochemisches Präparat (Ki-67-Färbung) einer unbehandelten Nierentumorzellkultur in vitro, Proliferationsrate (PR) = 81%.

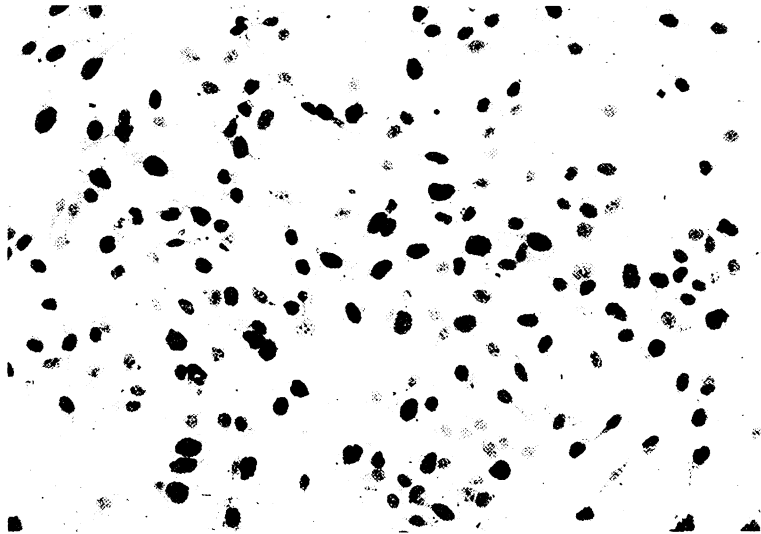


Abbildung 10. In-vitro-Nierentumorzellkultur wie in Abbildung 9 nach Applikation von 900 U/ml IFN- α 2b (\cong 30 Mill. U in vivo): Tumorzellabtötungsrate = 62%, Proliferationsrate (PR) = 79%; ebenfalls Ki-67-immunzytochemische Färbung.

vorausgesetzt werden, um im dazu korrespondierenden Patienten mit hinlänglicher Wahrscheinlichkeit ein therapeutisches Ansprechen vorherzusagen (prädiktive Aussagekraft des In-vitro-Assays).

In Einzelfällen finden sich evidente biologische Phänomene, die an dieser Stelle näher erläutert werden:

Abbildung 9 ist ein immunzytochemisches Präparat einer unbehandelten Nierentumorzellkultur in vitro mit einer Proliferationsrate von 81%.

Unter Applikation von 300 U/ml (entspr. 10 Mill. U unter In-vivo-Bedingungen) zeigte sich eine Tumorzellabtötungsrate von 53%, die Reduktion der Proliferationsrate betrug 39%. Bei weiterer Steigerung der Interferon-Dosis auf 900 U/ml (entspr. 30 Mill. U in vivo) ergab sich eine weitere Steigerung der Tumorzellabtötungsrate auf 62%, allerdings hatten die verbliebenen Tumorzellen einen hohen Anteil an proliferierenden Zellen (Proliferationsrate = 79%) (Abbildung 10).

Überträgt man interpretativ diese Daten auf Patientenverhältnisse, so hätte der dazu korrespondierende Tumor in vivo anfänglich auf eine Hochdosis-Interferon-Therapie mit einer Tumormassenreduktion partiell angesprochen. Die verbliebenen Interferon-resistenten Tumorzellklone hätten allerdings aufgrund einer hohen Proliferationsrate zu einer Tumoreskalation geführt. Die Einzelzell-Zytophotometrie dieser verbliebenen Tumorzellen (wie in Abbildung 10 abgebildet) zeigte einen hohen Anteil von aneuploiden Zellen (DNA-Gehalt > 5 C) (Abbildung 11), diese Zellen entsprachen zytologisch entdifferenzierten bzw. anaplastischen Tumorzellen.

In-vitro-Sensitivitätstestung von Nierenmalignomzellen mit autologen und nicht autologen, zytotoxischen, tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CTIL-Zellen)

Unter permanenter Stimulation mit Interleukin 2 (IL-2) werden peripher im Patienten auftretende Lymphozyten in vitro vermehrt, um sie dann als sogenannte Lymphokin-aktivierte Killerzellen (LAK-Zellen) dem Patienten zu reinfundieren. *Rosenberg et al.* (23) haben mit dieser Therapieform beim metastasierten Nierenzellkarzinom ein Ansprechen von 20–25% beschrieben (3, 23).

Verglichen mit den LAK-Zellen, wird den tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CTIL-Zellen genannt) eine immunkompetentere Fähigkeit zugeschrieben (3, 19, 23).

Um die Beeinflussung von Nierentumorzellen in vitro unter Applikation von autologen und nicht autologen CTIL-Zellen zu überprüfen, wurden insgesamt aus 18 verschiedenen Nierenzellkarzinomen CTIL-Zellen präpariert. Diese CTIL-Zellen wurden in vitro in unterschiedlichen Dosen mit autologen Tumorzellen (Gruppe A) sowie mit 32 nicht autologen Nierenzellkarzinomen (Gruppe B) ausgetestet.

In Abbildung 12 ist schematisch die Funktion der CTIL-Zellen wiedergegeben. Intrazelluläre Granula der CTIL-Zellen enthalten sog. »Perforine«. Durch direkten Lymphokin-gesteuerten zellulären Kontakt bewirken die Perforine eine Zell-

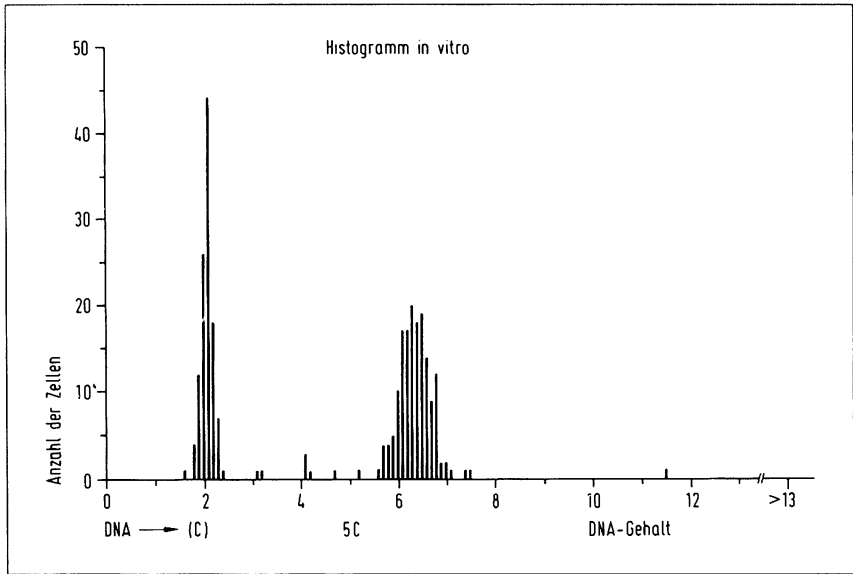


Abbildung 11. Einzelzell-Zytophotometrie der Zellpopulation wie in Abbildung 10, ebenfalls unter Applikation von 900 U/ml IFN- α 2b: Selektion von Zellklonen mit aneuploidem DNA-Gehalt (> 5 C).

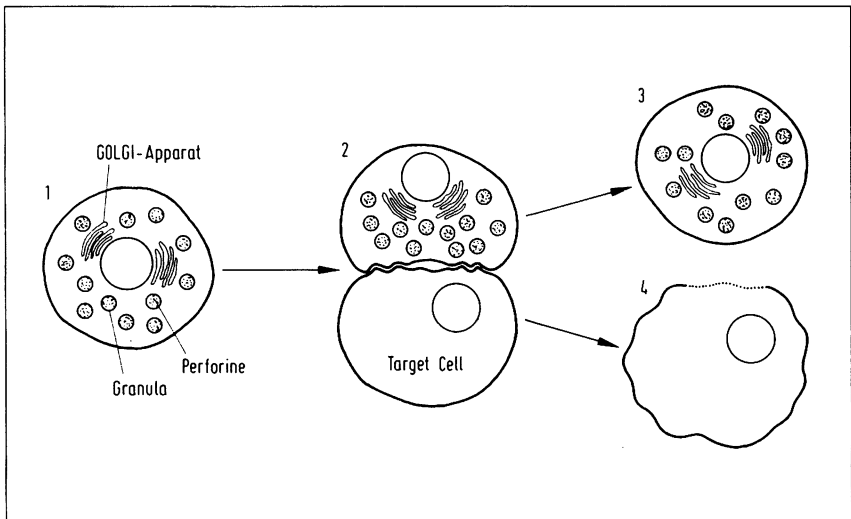


Abbildung 12. Zytotoxische Wirkung der CTL-Zellen auf Target cells mittels »Perforine« (Erläuterungen s. Text).

wandschädigung der »Target cells« (hier Tumorzelle). Daraus resultiert der Zelluntergang der Target cells. Die CTIL-Zelle kann mehrmals diesen Vorgang wiederholen (3).

Bei einer Dosis von 50:1 (CTIL:Nierentumorzelle) fand sich in der Gruppe A (autologe Austestung) in 44% (8/18) eine ausreichende Abtötungsrate (> 50%), bei der nicht autologen Austestung (Gruppe B) in lediglich 31% (10/32). Offensichtlich besitzen die CTIL-Zellen auch unter autologer Konstellation keine genügende Immunkompetenz.

Ob dieses bereits im Primärtumor der Fall ist oder ob diese Immunkompetenz während der In-vitro-Kultivierung bei permanenter Stimulation mit IL-2 erst verlorengeht, ist bislang ungeklärt. Dieses Zahlenverhältnis von CTIL-Zellen zu Nierentumorzellen kann lediglich bei operativ maximaler Tumorreduktion erreicht werden und wäre somit lediglich als adjuvante Methode bei makroskopisch tumorfreien Patienten (in den bildgebenden Verfahren als tumorfrei) durchführbar. Bei ausgedehnten Metastasen ist sicherlich diese Form der Immuntherapie (beurteilt anhand der In-vitro-Daten) überfordert. Entsprechend enttäuschend sind die bisher vorliegenden klinischen Daten bei der In-vivo-Patientenbehandlung (3, 19).

Bedeutung von zukünftigen In-vitro-Untersuchungen bezüglich des prädiktiven Wertes

Lediglich bei Ovarial- und Mammakarzinomen sowie auch bei Bronchialkarzinomen liegen bisher hinreichend klinische Daten zwischen einer In-vitro-Austestung und den Therapieergebnissen der dazu korrespondierenden Patienten vor (11, 12, 13). Dabei konnte gezeigt werden, daß die Resistenz eines Tumors in vitro mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% korrekt vorhergesagt wurde, eine therapeutische Sensitivität konnte jedoch in vitro lediglich mit einer Sicherheit von 50–60% korrekt vorhergesagt werden. Überträgt man diese Erfahrung auf anstehende In-vitro-Untersuchungen beim NZK, so ergibt sich bei einer Konstellation von 100 Patienten folgende Überlegung bzw. Spekulation (Ausblick für die Zukunft): Empirisch ist mittels Einsatz von Interferonen beim metastasierten NZK von einer Response-Rate von etwa 30% (zumindest bei reiner Weichteilmetastasierung: Lunge, regionäre Lymphknoten) auszugehen (3, 19). Somit werden von 100 Patienten 30 Patienten klinisch ansprechen. Von den 70% Non-Respondern gelingt es in 90%, eine In-vitro-Zellkultur anzulegen (16) (das sind 63 Pat.). Von diesen 63 Patienten wird voraussichtlich in 90% die In-vivo-Therapieresistenz korrekt vorhergesagt (56 Patienten).

Aufgrund dieser In-vitro-Daten würden 56 Patienten von einer In-vivo-Behandlung, die keinen therapeutischen Erfolg prädiktiv verspricht, ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen 44 Patienten wären dann 30 Patienten Responder.

Mittels dieser prädiktiven In-vitro-Austestung könnte dadurch die In-vivo-Response-Rate auf 68% (30/44) angehoben werden. Diese postulierte klinische Bedeutung für eine prädiktive In-vitro-Therapeutika-Austestung beim metastasierten NZK wird derzeit in unserer Arbeitsgruppe anhand einer laufenden, prospektiven Studie überprüft.

Dieses wäre ein relevanter Fortschritt in der Indikationsstellung und Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit den neuen Formen der Immuntherapie: Einsatz von »Biological Response Modifiers« wie Interferone und Interleukin 2. Patienten, die klinisch nicht ansprechen werden (= Non-Responder), könnten von einer belastenden Therapie ausgeschlossen werden, die sonst eher einen ungünstigen Einfluß auf den Spontanverlauf der Malignomerkrankung hätte.

Literatur

- 1 van den Berg HW, Leahey WJ, Lynch M, Clarke R, Nelson J (1987) Recombinant human Interferon alpha increases estrogen receptorexpression in human breast cancer cells (ZR 75 1) and sensitises them to the anti-proliferative effects of Tamoxifen. *Br J Cancer* 55: 255–257
- 2 Bojar H (1984) Hormone responsiveness of renal cancer. *World J Urol* 2: 92–98
- 3 Buzaid AC, Todd MB (1989) Therapeutic options in renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 16: 12–19
- 4 Cordell JL, Falini B, Erber NW, Ghosh AK, Abdulaziz Z, Mac Donald S, Pulford KAF, Stein H, Mason DY (1984) Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP) complexes. *J Histochem Cytochem* 32: 219–229
- 5 Epstein L, Benz CC, Doty E (1987) Synergistic antiproliferative effect of Interferon-Alpha and Tamoxifen on human breast cancer cells in vitro. *Clin Res* 35: 196
- 6 Francke U, Holmes LB, Atkins L (1979) Aniridia-Wilms' tumor association: Evidence for specific deletion of 11 p 13. *Cytogenet Cell Genet* 24: 185–192
- 7 Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H (1983) Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 31: 13–20
- 8 Gerdes J, Dallenbach F, Lennert K (1984) Growth fractions in malignant Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) as determined in situ with the monoclonal antibody Ki-67. *Hematol Oncol* 2: 365–371
- 9 Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H (1984) Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 133: 1710–1715
- 10 Gerdes J, Pickhartz H, Brotherton J, Hammerstein J, Weitzel H, Stein H (1987) Growth fractions and estrogen receptors in human breast cancer as determined in situ with monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 129: 486–492
- 11 Hanauske AR, Hanauske U, von Hoff DD (1985) The human tumor cloning assay in cancer research and therapy: a review with clinical correlations. *Curr Probl Cancer* 9: 1–66

- 12 Hanauske AR, von Hoff DD (1985) Clinical correlations with the human tumor cloning assay. *Cancer Invest* 3: 541–551
- 13 von Hoff DD (1987) In vitro predictive testing. *Int J Cell Cloning* 5: 179–190
- 14 Jakse G, Muller-Holzner E (1988) Hormone receptors in renal cancer: an overview. *Semin Surg Oncol* 4: 161–164
- 15 King WJ, DeSombre ER, Jensen EV, Greene GL (1985) Comparison of immunocytochemical and steroid-binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Res* 45: 293–304
- 16 Kovacs G, Szücs S, De Riese W, Baumgärtel H (1987) Specific chromosomal aberration in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 40: 171–178
- 17 Nowell PC, Hungerford D (1960) A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. *Science* 132: 1497
- 18 Orovan WL, Ryan ED (1989) Estrogen and progesterone binding sites in renal cell carcinoma. *Urology* 34: 65–67
- 19 Rauschmeier HA (1988) Immunotherapy of metastatic renal cancer. *Semin Surg Oncol* 4: 169–173
- 20 De Riese W, Szücs S, Hoene E, Lenis G, Kovacs G, Schindler E (1987) Short term in vitro sensitivity testing of human renal cell carcinoma. *Invest Urol* 2: 81–86
- 21 De Riese W, Lenis G, Allhoff E, Liedke S, Jonas U (1989) Immunohistochemische Bestimmung der Proliferationsrate in vivo und in vitro beim humanen Nierenzellkarzinom. *Tumor Diagnostik & Therapie* 10: 233–237
- 22 De Riese W, Allhoff E, Pohl U, Lenis G, Liedke S, Atay Z, Jonas U, Warnaar SO (1989) Comparison of human normal renal cells and malignant cells in vivo and in vitro using cytological, cytochemical and immunocytochemical methods. *Invest Urol* 3: 8–16
- 23 Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM (1987) A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316: 889–897
- 24 Trent J, Crickard K, Gibas Z (1986) Methodologic advances in the cytogenetic analysis of human solid tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 19: 57–66

Für die Verfasser: *Dr. W. De Riese*, Urologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover, Konstanty-Gutschow-Straße 8, D-3000 Hannover 61