

» Additive Immuntherapie bei pulmonal metastasierten gynäkologischen Karzinomen mit inhalativem Interleukin-2 – Ergebnisse der Feasibility Studie

Combination Therapy of Pulmonary Metastasised Gynaecological Cancer with Inhalative IL-2 – Results of a Feasibility Study

B. Petzoldt¹, G. Prietl¹, M. Kupka¹, S. Köhler², D. Krebs¹, U. Wagner²

¹ Universitätsfrauenklinik Bonn

² Universitätsfrauenklinik Tübingen

Zusammenfassung

Es wurde die additive inhalative IL-2-Therapie untersucht hinsichtlich der Wirksamkeit und Toleranz bei der Behandlung von pulmonal metastasierten gynäkologischen Karzinomen unter besonderer Berücksichtigung des Mammakarzinoms in Kombination mit einer Standardchemotherapie.

Population und Methoden: Dabei erhielten 10 Patientinnen mit pulmonaler Metastasierung eines Mammakarzinoms (n = 8) und eines Ovarialkarzinoms (n = 2) zusätzlich zu verschiedenen Standardchemotherapieschemata rIL-2 (15–36 Mio I.U.) täglich über fünf Tage in der Woche vorwiegend während des behandlungsfreien Chemotherapieintervalls.

Ergebnisse: Die maximale Toxizität während des Behandlungszeitraums war tolerabel (WHO I–II), hauptsächlich Husten. Die pulmonale Metastasierung sprach bei 7/10 Patientinnen mit einer Remission im Mittel über 6,4 Monate, bei 2/10 Patientinnen mit no change (7,5 Monate) an. Eine der Patientinnen reagierte mit einem Progreß der pulmonalen Metastasierung.

Schlußfolgerung: Eine Inhalationstherapie mit Interleukin-2 bei pulmonal metastasierten gynäkologischen Karzinomen kann eine weitere vielversprechende Zusatztherapie zur Standardchemotherapie bieten. Nach diesen Ergebnissen wird nun eine offene Phase-II-Studie folgen zur Therapieoptimierung, welche im ambulanten Einsatz in die klinische Erprobung eingeführt wird.

Abstract

Purpose: Additive inhalative IL-2 was evaluated for efficacy and safety in the treatment of pulmonary metastasised gynaecological cancer patients in combination with a chemotherapeutic regime.

Material and Methods: 10 patients with pulmonary metastases of breast (n = 8) and ovarian cancer (n = 2) received in addition to different chemotherapy protocols inhalative rIL-2 (15–36 Mio I.U.) for 5 days a week during the interval of cytotoxic treatment.

Results: Maximum toxicity per total treatment was tolerable. Toxicity was limited to WHO I to II, mainly cough. Progressive

pulmonary metastases responded in 7/10 patients with PR with a duration of 6.4 months (mean), 2/10 with NC (7.5 months) and in one patient with further progression under treatment.

Conclusion: Inhalatory IL-2 treatment in pulmonary metastasised gynaecological cancer patients implies an additive treatment under chemotherapy for further tumour control. Based on the feasibility of inhalatory IL-2 treatment, a phase II study will be performed for pulmonary metastatic breast cancer patients in addition to standard chemotherapy in an outpatient trial which is already under way.

Einleitung

Das Mammakarzinom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen der Frau. Die Heilungsrate beträgt zur Zeit lediglich 45–60%. Die pulmonale zählt neben der ossären zu der häufigsten Metastasierung. Trotz zahlreicher neuer Therapiemodalitäten liegt die mittlere Überlebensrate des metastasierten Mammakarzinoms unverändert bei ca. 21,4 Monaten. Die Lungenmetastasen stellen ein besonderes Problem dar, da sie bei größerer Ausbreitung zu einer Bronchokonstriktion und damit zu einer progredienten Dyspnoe der Patientin führen können. Die bisherigen Therapiestrategien, welche vorwiegend aus zytostatischen Medikamenten bestehen, können trotz lokalen Ansprechens der Metastasen zum Teil systemische Nebenwirkungen nach sich ziehen; eine Verbesserung und Ergänzung dieser Therapie steht im Vordergrund des gegenwärtigen Forschungsinteresses.

In experimentellen Modellen wurde bereits in den achtziger Jahren die Antitumoraktivität von Interleukin-2, lymphokinaktivierten Killerzellen (LAK) oder tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) gezeigt (Rosenberg 1986). Die Stimulation tumorassoziierter Lymphozyten führt zur Generierung autoogener zytotoxischer Lymphozyten, die die Fähigkeit zur Zerstörung von Tumorzellen haben können, so daß die alleinige Gabe von Interleukin-2 zu einer Abnahme des Metastasenwachstums führen kann (Rosenberg 1984). Es konnte dargestellt werden, daß durch eine Immunchemotherapie die suppressive Fraktion frischer peripherer Blutlymphozyten eliminiert werden und möglicherweise eine Tumorregression unter Kombination mit IL-2-stimulierten Lymphozyten erreicht werden kann.

Die systemische Immuntherapie war jedoch immer durch erhebliche Nebenwirkungen limitiert. Studien in bezug auf die subkutane Gabe von Interleukin-2 folgten und zeigten erste erfolgversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums (Atzpodien et al. 1990; West et al. 1987; Hänninen et al. 1996). Jedoch ergab sich gerade bei Interleukin-2 nur ein eingeschränkter Nutzen bezüglich einer systemischen Gabe, da ein großer Teil des applizierten IL-2 durch glomeruläre Filtration verloren geht und damit unökonomisch ist; Interleukin-2 kann selbst die Nierenperfusion verändern und damit seinen Metabolismus verändern (Konrad et al. 1990; Lotze et al. 1985).

Aulitzky et al. zeigten 1993, daß die Inhalation von natürlichem Interleukin-2 zu einer dosisabhängigen Steigerung der Gedächtnis-T-Zellen, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten führt; ebenso war eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen auf den in bronchoalveolärer Lavage gefundenen Lymphozyten nachweisbar (Aulitzky et al. 1993).

Erfolgversprechende Untersuchungen mit der lokalen Gabe von Interleukin-2 gibt es bisher in repräsentativen Zahlen vor allem in der Behandlung von Lungenmetastasen des Nierenzellkarzinoms (Huland et al. 1992, 1994, 1997; Atzpodien et al. 1996; Heinzer et al. 1995; Lorenz et al. 1996) und des malignen Melanoms (Enk et al. 1997). Erste Studien mit inhalativem Interleukin-2 zeigten in Metaanalysen ein Sistieren des Progresses der Lungenmetastasen von bis zu 80% (Huland et al. 1994).

In der hier vorliegenden Vorstudie wurde der Verlauf bei 10 Patientinnen mit pulmonal metastasiertem Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom untersucht, die Interleukin-2 in unterschiedlichen Dosierungen zusätzlich zu ihrer Chemotherapie erhielten. Die Patientinnen waren hinsichtlich ihrer progredienten Tumorerkrankung in bezug auf andere herkömmliche Therapieschemata austherapiert.

Material und Methoden

Patientenpopulation: 10 Patientinnen mit einem Karzinom der Mamma oder des Ovars mit pulmonaler Metastasierung wurden im Rahmen dieser Vorstudie untersucht. Das Durchschnittsalter der 10 Patientinnen lag bei 48,5 Jahren (36–69 Jahre). Alle Patientinnen hatten histologisch bestätigte Karzinome der Mamma oder des Ovars. Der Zeitraum von Erstdiagnose bis zu Beginn der IL-2-Therapie betrug im Mittel 3,1 Jahre (3 Monate bis 15 Jahre). Weitere Metastasenlokalisationen waren kein Ausschlußkriterium; jedoch wurden Patientinnen mit Zweitmalignomen sowie mit schwerwiegenden Herz- bzw. Lungenerkrankungen (z.B. Asthma bronchiale) ausgeschlossen.

Alle Patientinnen mit Mammakarzinom hatten vor Beginn der Inhalationstherapie bereits eine oder mehrere Standardchemotherapien nach der Operation (Ablatio mit Axilladissektion) als First- oder Second-line-Therapie erhalten. Acht Patientinnen hatten im Vorfeld mindestens eine Standardchemotherapie (4 × high dose; 3 × Taxane, 3 × CMF) bekommen, vier Patientinnen waren mit Hormonen behandelt worden, eine Patientin hatte eine Antikörpertherapie erhalten, eine Patientin zusätzlich eine intrapleurale Interferon-Instillation; drei Patientinnen waren postoperativ bestrahlt. Die beiden

Patientinnen mit Ovarialkarzinom hatten jeweils adjuvant sechs Zyklen Gemcitabine/Cisplatin nach einer primären (Tumorreduktions-)Operation erhalten; eine Patientin war postoperativ zusätzlich mit Treosulfan und brachytherapeutisch behandelt worden. Alle Patientinnen gaben vor der IL-2-Therapie ihren „informed consent“.

Material: Als Wirkstoff wurde Aldesleukin (Proleukin; rekombinantes Interleukin-2; rIL-2) eingesetzt, ein Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 15 600 Dalton, welches sich in seiner biologischen Aktivität nicht von dem natürlichen Interleukin unterscheidet (Kato et al. 1985; Doyle et al. 1985). Es wird mittels rekombinierter DNA-Technologie unter Verwendung eines E. coli-Stammes, welcher eine genetisch gesteuerte Modifikation des menschlichen IL-2-Gens enthält, hergestellt. Im Gegensatz zu dem natürlich vorkommenden IL-2 ist das modifizierte rekombinante Molekül nicht glykosyliert; es enthält kein terminales Alanin und in Position 125 der Aminosäuresequenz ist Zystein durch Serin ersetzt (Proleukin Produktmonographie). IL-2 wird im Laminar Air Flow DIN 12980 unter mikrobiologischer Kontrolle hergestellt. Die Trägerlösung besteht aus einer Stammlösung Proleukin und einer sog. Prämixlösung (Glukose 5%, Polysorbat, nat. H-Serumprotein).

Behandlung: Die Inhalationstherapie wurde mit einem Inhalationsgerät der Marke Salvia Jetair Delta 20, PPB Gerät mit Kompressor, durchgeführt. Es wurden jeweils 15–36 IU rIL-2 täglich inhaliert. Zunächst wurde mit der halben Dosis begonnen, um die individuelle Verträglichkeit zu prüfen. Bei guter Verträglichkeit wurde die Dosis stufenweise nach 3–4 Tagen jeweils auf die Enddosis gesteigert.

Medikation während der Behandlung: Während der Inhalationstherapie war keine zusätzliche Medikation zur Beherrschung von Nebenwirkungen erforderlich.

Toxizität: Die Toxizität der IL-2-Inhalationstherapie wurde anhand der WHO-Toxizitätskriterien eingeteilt. Alle Patientinnen führten die Inhalationen nach stationärer Einweisung ambulant selbständig zu Hause durch.

Laborwerte: Eine Kontrolle der Laborwerte fand regelmäßig im Zusammenhang mit der Chemotherapie statt.

Beurteilung des Therapieerfolges: Jede Patientin wurde bei Aufnahme körperlich untersucht und erhielt eine Thorax-Röntgenaufnahme oder eine Computertomographie des Thorax. Bei Beschwerdezunahme oder spätestens nach 3 Monaten erhielten die Frauen entsprechende Kontrollaufnahmen; diese wurden alle drei bis sechs Monate wiederholt.

Ergebnisse

Toxizität: Die Toxizität der IL-2-Inhalationstherapie beschränkte sich bei der Mehrzahl der Patientinnen auf trockenen Husten als lokale Nebenwirkung der Inhalationstherapie. Die Toxizität entsprach in der Mehrzahl den WHO-Kriterien der Stufe I–II. Zwei Patientinnen brachen die Inhalationstherapie wegen starken Hustens bzw. Nausea nach jeweils sieben Monaten ab (eine dritte wegen eines privaten langen Auslandsaufenthaltes). Es wurde keine Toxizität des WHO-Grades IV beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen

Tab. 1 Toxizität der IL-2-Inhalationstherapie entsprechend der WHO-Grade I-IV bei n = 10 Patientinnen.

Symptombereiche	WHO Toxizität			
	0	I-II	III	IV
Blutbildveränderungen	7	3	-	-
Gastro-Intestinaltrakt	-	10	-	-
Herz-Kreislauf	8	2	-	-
Lunge/Kehlkopf	-	8	2	-
Niere/Blase	10	-	-	-
Haut/Allergie	10	-	-	-
Fieber/Infektion	3	5	2	-
Endokrines System	10	-	-	-
Sinnesorgane	10	-	-	-
Allgemeinsymptome	5	3	2	-

bezogen sich auf Husten, Übelkeit und Abgeschlagenheit; diese Nebenwirkungen waren dosisabhängig und verschwanden weitgehend nach Reduktion der IL-2-Inhalation. Blutbildveränderungen, die über WHO Grad I-II hinausgingen, fanden sich in keinem der Fälle. Bei der ausschließlichen Inhalationstherapie fanden sich keine der üblichen chemotherapiebedingten Toxizitäten, wie z.B. Alopezie, Zytopenie, Polyneuropathie etc. (Tab. 1).

Ansprechen des Tumors

Patientinnen mit Mammakarzinom (n = 8): Insgesamt zeigte sich eine Ansprechrate der pulmonalen Metastasen im Sinne einer Regression bei 5 von 8 Patientinnen im Mittel über 7,6 Monate, wobei eine Patientin die Inhalation nach 7 Monaten abbrach und auch nach weiteren 8 Monaten weiterhin in Remission ist (Pat. 1). Bei einer Patientin kam es nach anfänglicher Regression 4 Monate nach Inhalationsbeginn zu einer Progression der pulmonalen Metastasen, außerdem entwickelten sich zerebrale Metastasen; sie verstarb 5 Monate nach Beginn mit der Inhalationstherapie – 2 Jahre nach Erstdiagnose (Pat. 3). Bei 2 Patientinnen wurde radiologisch eine unveränderte pulmonale Metastasierung festgestellt (no change), im Mittel über 7,5 Monate (Pat. 2 und 5). Eine Patientin hatte zusätzlich ossäre und lymphogene Metastasen; die lymphogene Metastasierung war regredient, die ossäre unverändert unter Therapie (Pat. 5). Die Lebermetastasierung einer weiteren Patientin zeigte sich unverändert (Pat. 6), die einer anderen Patientin jedoch progredient im Sinne einer mixed response (Pat. 7). Ebenso zeigte der Pleuraerguß einer Patientin einen progredienten Verlauf unter Regression der intrapulmonalen Rundherde (Pat. 4) (Abb. 1 u. 2). Die Daten sind in Tab. 2 u. 3 zusammengefaßt.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom (n = 2): Insgesamt zeigte sich eine Ansprechrate der pulmonalen Metastasen im Sinne einer Regression bei beiden Patientinnen (1 × CR, 1 × mixed response); eine Patientin verstarb ein Jahr nach Erstdiagnose an der unter Therapie progredienten Peritonealkarzinose (Pat. 1). Die Daten sind in Tab. 4 u. 5 zusammengefaßt (Abb. 3 u. 4).

Abb. 1 u. 2 51jährige Patientin mit Mammakarzinom pT4 N3 G2; vor und nach Abschluß der Kombinationschemotherapie mit Taxanen/IL-2 lokal. Die Aufnahme zeigt eine lokale Regredienz mit Stabilisierung über 14 Monate.

Diskussion

Die Therapie von Lungenmetastasen des Mammakarzinoms und des Ovarialkarzinoms stellt den behandelnden Arzt vor ein besonderes Problem. Bisher zur Verfügung stehende Therapien werden weitgehend systemisch verabreicht mit zum Teil starken Nebenwirkungen für die Patientinnen.

Patientinnen mit Mammakarzinom zeigen stadienunabhängig eine eingeschränkte NK-Zellaktivität, welche durch die Gabe von IL-2 signifikant auf Werte, die über den Normalwerten von Gesunden liegen, erhöht werden können (Baxevanis et al. 1993, Konjevic et al. 1993, Yamasaki et al. 1993). Ebenso konnten Lissoni et al. 1994 nachweisen, daß IL-2 eine durch zytotoxische Substanzen verursachte Abnahme von Lymphozyten und NK-Zellen bei diesen Patientinnen überdurchschnittlich erhöhen und dadurch das Überleben steigern kann; die Verbesserung der Überlebenszeit korreliert hier mit

Tab. 2 Patientinnen mit Mammakarzinom (n = 8).

Pat. Nr.	Alter	ED	Metastasen	bisherige Dauer	IL-2 Dosis (LE/d)	vorherige Therapie*
1	53	10/93	Lunge	7 Monate**	18 Mio	CMF, Radiatio
2	42	08/93	Lunge; lokal	7 Monate**	18 Mio	Radiatio
3	36	11/95	Lunge; Gehirn; Lymphknoten	7 Monate*	18 Mio, nach 4 Mon. 12 Mio	CMF, Epirubicin, Taxol; high dose; Ak; Novantron/Taxol
4	51	01/96	Lunge, Pleura	14 Monate	18 Mio	high dose; Nolvadex, Taxotere; IFN
5	69	1982	Lunge; Knochen, Lymphknoten	4 Monate	15 Mio	TAM, MPA
6	35	07/94	Lunge; Knochen, Leber	6 Monate	15 Mio	Radiatio, EC, TAM
7	53	11/96	Lunge; Leber; Knochen	2 Monate*	36 Mio	CMF, Navelbine/Mitomycin; Megestat; Epirubicin
8	43	04/97	Lunge, Lymphknoten	1 Monat**	15 Mio	high dose; Navelbine

* nach Ablatio und Axilladissektion; ED = Erstdiagnose; EC = Epirubicin, Cyclophosphamid; CMF = Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluoruracil; TAM = Tamoxifen; MPA = Medroxyprogesteronacetat; ** Therapie abgebrochen; * verstorben

Tab. 3 Effekt der inhalativen Therapie auf die Tumorprogression (pulmonal).

3

Pat. Nummer	Therapie während/ vor der Inhalation	Ansprechen auf die Inhalation mit IL-2*
1	8 × Novantron/Taxol; Endoxan**	Regression
2	Tamoxifen 30	no change
3	high dose Taxol/ Carboplatin; Antikörper	Progression**
4	6 × Taxotere	Regression (mixed reponse)
5	Novantron/Taxol	no change
6	high dose ECTT; Endoxan**	Regression
7	3 × Epirubicin (120 mg/m ²), Caelix lokal	Regression (mixed response)*
8	Navelbine 40 mg	Regression

* zum Zeitpunkt der Stuserhebung; * nach 2 Monaten Tod;
** nach 6 Monaten Tod; ** Endoxan oral

den erreichten Interleukin-2-Spiegeln (Lissoni et al. 1991 und 1994).

4

Nach Liu et al. führt eine lokale intratumorale Applikation von IL-2 im Tierversuch zu einer T-zellvermittelten Antitumorimmunität und damit zur Tumorrejektion (Liu et al. 1996). Rosenberg et al. wiesen nach, daß die antitumorale Wirksamkeit von inhalativem IL-2 jener von systemisch appliziertem IL-2 vergleichbar war (Rosenberg et al. 1994). Untersuchungen von Aulitzky et al. und anderen Arbeitsgruppen zeigten, daß nach Behandlung mit aerosolisiertem Interleukin-2 in der Bronchiallavage eine dosisabhängige Steigerung an Gedächtnis-T-Zellen, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten gefunden wurde (Aulitzky et al. 1993, Gaede et al. 1997; Lorenz et al. 1996), welche durch eine direkt aktivierende Wirkung erklärt werden kann (Huland et al. 1994); eine endotheliale Aktivierung mittels der Zytokin-Kaskade durch Interleukin-2 wurde in neuesten Untersuchungen nicht bestätigt (Gaede et al. 1997). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Khanna et al. bei der Untersuchung von Bronchiallavage nach der Inhalation von liposomalem IL-2 durch Hunde mit pulmonalen Metastasen (Khanna et al. 1997).

Abb. 3 u. 4 40jährige Patientin mit Ovarialkarzinom pT2a pN1 G3; vor und nach Abschluß der platinhaltigen Kombinationschemotherapie und IL-2 lokal; das lokale pulmonale Ansprechen war von einem intraabdominalen Progrefß begleitet.

Tab. 4 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (n = 2).

Pat. Nr.	Alter	ED	Metastasen	bisherige Dauer IL	IL-2/Dosis (IE/D)	vorherige Therapie*
1	40	02/97	Lunge; peritoneal	6 Monate*	15 Mio	Radiatio
2	63	06/97	Lunge	4 Monate	15 Mio	GC

* nach (Tumorreduktions-)Operation; * verstorben; GC = Gemcitabine/Cisplatin

Tab. 5 Effekt der inhalativen Therapie auf die Tumorprogression (pulmonal).

Pat. Nummer	Therapie während der Inhalation	Ansprechen auf die Inhalation mit IL-2*
1	6 × Gemcitabine/Cisplatin	Regression*
2	5 × Topotecan	Regression

* zum Zeitpunkt der Statuserhebung; * nach weiteren 4 Monaten Tod

Einen klinischen Hinweis auf die lokale Wirksamkeit des Interleukin-2 gibt unsere Phase-I-Studie dahingehend, daß es bei zwei Patientinnen unter systemischer Chemotherapie bei Remission der pulmonalen Metastasierung zu einer Progredienz der peritonealen bzw. hepatischen Metastasierung kam (mixed response).

Nach erfolgversprechenden Studien bezüglich der Therapie der pulmonalen Metastasen des Nierenzellkarzinoms und des malignen Melanoms mit inhalativem Interleukin-2 konnten wir in dieser Vorstudie zeigen, daß eine inhalative Therapie mit Interleukin-2 aufgrund des geringen Nebenwirkungsspektrums möglich ist. Im Gegensatz zu der systemischen Gabe von Interleukin, bei der es zum Teil zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommt, z. B. Blutbildveränderungen, capillary leakage Syndrom, Gewichtszunahme, Fieber u. a. (Siegal et al. 1991), was zum Teil intensivmedizinische Betreuung erforderlich macht, konnten wir bei 8 von 10 Patientinnen keine WHO-Grad I-II übersteigenden Nebenwirkungen beobachten. Die Patientinnen waren nicht in ihrem täglichen Leben beeinträchtigt, da die Therapie ambulant durchzuführen ist; lediglich in den ersten Wochen nach Beginn der Inhalationstherapie war eine geringfügige Einschränkung der Lebensqualität zu bemerken, bis sich die Patienten an die Dosis gewöhnt hatten. Es waren keine zusätzlichen Krankenhausaufenthalte notwendig. Darin bestätigt diese Feasibility-Studie Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die bei der Inhalationstherapie ein ähnlich geringes Nebenwirkungsspektrum im Sinne reversibler Atemwegobstruktionen mit nicht produktivem Husten fanden (Lorenz et al. 1996, Khanna et al. 1996, Huland et al. 1997, Enk et al. 1997).

Anhand des vorliegenden Datenmaterials läßt sich zur Zeit noch keine Aussage darüber treffen, inwiefern die geringgradigen Blutbildveränderungen oder andere Nebenwirkungen chemotherapiebedingt oder der Inhalationstherapie zuzuschreiben sind. Dies wird in der folgenden Phase-II-Studie überprüft werden.

Aus unserer Phase-I-Studie läßt sich schließen, daß eine mögliche effektive Tumorthherapie in Form einer lokalen

Behandlung mit Interleukin-2-Inhalationen nicht mit einer erhöhten Toxizität einhergehen und dadurch die durch die schwerwiegende Tumorerkrankung ohnehin schon eingeschränkte Lebensqualität der Patientinnen noch weiter belasten muß. Weitere Schlüsse lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der kleinen Gruppe von Patientinnen nicht ziehen; aufgrund unserer Ergebnisse hinsichtlich der Tumorantwort auf die inhalative Gabe von Interleukin-2 bei gleichzeitig geringer Toxizität wird jedoch nun eine offene Phase-II-Studie folgen, die unter standardisierten Bedingungen den Erfolg der Interleukin-2-Inhalationstherapie beim pulmonal metastasierten Mammakarzinom zusammen mit einer Standardchemotherapie prüfen soll. Als Zielvariable gilt eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, neben einer Verbesserung der Lebensqualität, unter weiterer Prüfung der Toxizität und der Dauer einer stabilen Erkrankung und Überlebenszeit.

Literatur

- Atzpodien, J., A. Körfer, C. R. Franks, H. Poliwoda et al.: Home Therapy with Recombinant Interleukin-2 and Interferon-alpha2b in Advanced Human Malignancies. *Lancet* 335 (1990) 1509.
- Aulitzky, W. E., M. Kessler, M. Wilhelm, E. Huland, A. Thews, C. Peschel, C. Huber, J. Lorenz: Aerosolized Natural Interleukin 2 for Treatment of Advanced Malignancy: Results of a Phase I Trial. *Ann. Hematol.* 66 (Suppl. 2) (1993) A109.
- Atzpodien J., H. Kirchner, H. Poliwoda: Interleukin-2-haltige ambulante Therapie des metastasierenden Nierenzellkarzinoms. *Medizinische Klinik*, 91. Jahrgang (1996) 38 – 41.
- Baxevanis, C. N. et al.: Elevated Prostaglandin E2 Production by Monocytes is Responsible for the Depressed Levels of Natural Killer and Lymphokine Activated Killer Cell Funktion in Patients with Breast Cancer. *Cancer* 72 (1993) 491 – 501.
- Doyle, M. V., M. T. Lee, S. Fong: Comparison of the Biological Activities of Human Recombinant Interleukin-2 and Native Interleukin-2. *J. Biol. Response Modif.* 316 (1985) 96 – 109.
- Enk, A., D. Nashan, J. Knop: Therapie von Lungenmetastasen des malignen Melanoms mit inhalativem Interleukin-2. *Hautarzt*, Springer Verlag 48 (1997) 894 – 896.
- Gaede, K. I., G. Zissel, U. Schwulera, W. G. Struff, J. Lorenz, W. E. Aulitzky, P. Zipfel, S. Schrum, M. Schlaak, C. Huber, J. Muller-Quernheim: Spontaneous and Interleukin-2-modulated Cytokine Release by Bronchoalveolar Cells in Pulmonary Malignancy. *Europ. Cytokine Netw.* 8 (4) (1997) 395 – 400.
- Hänninen, E. L., H. Kirchner, J. Atzpodien: Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma. Risks and Benefits in 215 Consecutive Single Institution Patients. *J. Urol.* 155 (1996) 19 – 25.
- Heinzer, H., E. Huland: Inhalation of Recombinant Interleukin-2 (rIL-2) Combined with Low Dose Systemic Cytokine is Highly Effective in Patients with Pulmonary Metastatic Renal Cell Carcinoma. Abstracts of the Eight International Hamburg Symposium on Tumor Markers, 3 – 5 December 1995 (abstract 163).

- ¹⁰ Huland, E., H. Heinzer, T. S. Mir, H. Huland: Inhaled Interleukin-2 Therapy in Pulmonary Metastatic Renal Cell Carcinoma. Six Years of Experience. *Cancer J. from Scientific American* (Vol. 3) (Suppl. 1) (1997).
- ¹¹ Huland, E., H. Heinzer, H. Huland: Inhaled Interleukin 2 in Combination with Low Dose Systemic Interleukin-2 and Interferon alpha in Patients with Pulmonary Metastatic Renal Cell Carcinoma: Effectiveness and Toxicity of Mainly Local Treatment. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 120 (1994) 121 – 128.
- ¹² Huland, E., H. Huland, H. Heinzer: Interleukin-2 by Inhalation: Local Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J. Urol.* 147 (1992) 344 – 348.
- ¹³ Kato, K. et al.: Purification and Partial Sequence Analysis of Human Interleukin 2 Derived from Peripheral Blood Leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 127 (1985) 182 – 190.
- ¹⁴ Khanna, C., P. M. Anderson, D. E. Hasz, E. Katsanis, M. Neville, J. S. Klausner: Interleukin-2-Liposome Inhalation Therapy is Safe and Effective for Dogs with Spontaneous Pulmonary Metastases. *Cancer* 79 (7) (1997) 1409 – 1414.
- ¹⁵ Khanna, C., D. E. Hasz, J. S. Klausner, P. M. Anderson: Aerosol Delivery of Interleukin 2 Liposomes is Nontoxic and Biologically Effective: Canine Studies. *Clin. Cancer Res.* Vol. 2 (1996) 721 – 734.
- ¹⁶ Konjevic, G. et al.: Stage Dependence of NK Cell Activity and its Modulation by Interleukin-2 in Patients with Breast Cancer. *Neoplasma* 40 (2) (1993) 81 – 85.
- ¹⁷ Konrad, M. W. et al.: Pharmacokinetics of Recombinant Interleukin-2 in Humans. *Cancer Res.* 50 (1990) 2009 – 2017.
- ¹⁸ Lorenz, J., K. Wilhelm, M. Kessler, C. Peschel, U. Schwulera, R. Lissner, W. G. Struff, E. Huland, C. Huber, W. E. Aulitzky: Phase I Trial of Inhaled Natural Interleukin 2 for Treatment of Pulmonary Malignancy: Toxicity, Pharmacokinetics and Biological Effects. *Clin. Cancer Res.* (Vol. 2) (1996) 1115 – 1122.
- ¹⁹ Lissoni, B. et al.: Lower Survival in Metastatic Cancer patients with Reduced Interleukin-2 Blood Concentrations. *Oncology* 48 (1991) 125 – 127.
- ²⁰ Lissoni, B. et al.: Weekly Epirubicin plus Low Dose Interleukin-2 Subcutaneous Therapy in Breast Cancer: Preliminary Immunobiological Results. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* Apr–Jun 8 (2) (1994) 53 – 55.
- ²¹ Liu, D. L. et al.: Repeated Immunotherapy using Intratumoral Injection with Recombinant Interleukin-2 and Tumorinfiltrating Lymphocytes Inhibits Growth of Breast Cancer and Induces Apoptosis of Tumour Cells. *Cancer-Lett.* Jun 5; 103 (2) (1996) 131 – 136.
- ²² Lotze, M. T. et al.: Clinical Effects and Toxicity of Interleukin-2 in Patients with Cancer. *Cancer* 58 (1985) 2764 – 2772.
- ²³ Proleukin Produktmonographie Chiron GmbH, Ratingen.
- ²⁴ Rosenberg, S. A., E. A. Grim, M. Mc Grogan et al.: Biological Activity of Recombinant Human Interleukin 2 Produced by *Escherichia Coli*. *Science* 223 (4643) (1984) 1412 – 1414.
- ²⁵ Rosenberg, S. A.: Immunotherapy of Cancer by Systemic Administration of Lymphoid Cells plus Interleukin-2. *J. Biol. Response Modif.* 3 (1984) 501 – 511.
- ²⁶ Rosenberg, S. A., P. Spiess, R. Lafreniere: A New Approach to the Adoptive Immunotherapy with Tumorinfiltrating Lymphocytes. *Science* 233 (1986) 1318 – 1321.
- ²⁷ Rosenberg, S. A., J. C. Yang, S. L. Topalian, S. L. Schwartzentruber, D. J. Weber, J. S. Parkinson, C. A. Seipp, J. H. Eihorn, D. E. White: Treatment of 283 Patients With Metastatic Melanoma or Renal Cell Carcinoma Using High Dose Bolus Interleukin-2. *J. Amer. Med. Assn.* 271 (1994) 907 – 913.
- ²⁸ Siegal, J., R. Puri: Interleukin Toxicity. *J. Clin. Oncol.* 9 (1991) 694 – 704.
- ²⁹ West, W. H., K. W. Tauer, J. R. Yannli et al.: Constant Infusion Recombinant Interleukin-2 in Adoptive Immunotherapy of Advanced Cancer. *New Engl. J. Med.* 316 (1987) 898 – 905.
- ³⁰ Yamasaki, S. et al.: Relationship Between Immunological Parameters and Survival of Patients with Liver Metastases from Breast Cancer given Immunochemotherapy. *Breast Cancer Res. Treatment* 26 (1993) 55 – 65.

Dr. B. Petzoldt

Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn