

5. Systemische Therapieansätze bei metastasierter Erkrankung

5.1 Entwicklung einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Treosulfan, basierend auf in-vitro Chemosensitivitätsuntersuchungen

In-vitro Studien untersuchten die Empfindlichkeit von Aderhautmelanomzellen aus 16 verschiedenen Tumoren in einem ATP-basierten Chemosensitivitäts-Test. Hierbei zeigte sich, dass die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Alkylantien variabel war. 7 von 15 Proben waren sensitiv für Treosulfan, wohingegen nur 3 von 9 Proben für Mitomycin C und 1 von 15 für Cisplatin sensitiv waren. Auch gegenüber Cytarabin oder Gemcitabin waren 7 von 16 Proben sensitiv. Temozolomid, Vincristin, Paclitaxel, Doxorubicin und 5-Fluoruracil zeigten in vitro keinen Effekt auf die Zellen des Aderhautmelanoms (15). In einer nachfolgenden in-vitro Untersuchung der gleichen Gruppe fand sich an Tumormaterial von 36 enuklierten Augen eine Synergismus der Kombination aus Treosulfan und Cytarabin bzw. Gemcitabin bei 86% bzw. 70% der Proben (16). Die Kombinationen aus Treosulfan und Doxorubicin oder Paclitaxel zeigten keinen Synergismus. Die zusätzlich Gabe von Paclitaxel zur Kombination aus Treosulfan und Gemcitabin führte zu keiner weiteren Wirkverstärkung. Die Einzelsubstanzen zeigten eine nur geringe Wirksamkeit. Auffällig war, dass der Synergismus bereits bei suboptimaler Konzentration von Gemcitabin und Cytarabin auftrat (16). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Gemcitabin und Cytarabin bereits in niedriger Konzentration DNA-Reparaturmechanismen inhibieren können, die bei der Alkylierung durch Treosulfan entstehenden „cross-links“ reparieren könnten (17, 18). Basierend auf diesen in-vitro Daten wurde die Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Treosulfan in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit metastasierten Aderhautmelanomen untersucht.

In einer eigenen Phase I Studie wurde Gemcitabin in einer fixen Dosis von 1000mg/m² und Treosulfan in eskalierenden Dosisstufen zwischen 2500 und 4000 mg/m² an Tag 1 und 8 alle 4 Wochen appliziert. Diese Studie definierte die maximal tolerable Dosis (MTD) von 1000 mg/m² Gemcitabin plus 3000 – 3500 mg/m² Treosulfan. Als Dosis-limitierende Toxizität (DLT) wurde eine Grad III bzw. IV Leukopenie bzw. Thrombozytopenie beobachtet (19). In

einer anderen Untersuchung wurde die Gemcitabin-Dosis eskaliert und mit einer fixen Dosis von Treosulfan kombiniert. Auch in dieser Studie zeigte sich die Leukopenie und Thrombopenie als dosislimitierende Toxizität (DLT). Die maximal tolerable Dosis (MTD) lag bei 2500 mg/m² Gemcitabin und 5000 mg/m² Treosulfan gegeben an Tag 1 alle 3 Wochen (20).

Die Ansprechrate der Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Treosulfan lag in ersten Phase I/II Studien zwischen 0 und 5% (19, 20). Eine weitere Phase II Studie mit einem ähnlichen Schema zeigte an 14 Patienten eine erstaunlich hohe Ansprechrate von 28,6%, sowie ein 1-Jahresüberleben von 80% für Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom (21).

In einer eigenen Phase II Untersuchung verglichen wir zwei Patientenkohorten, die entweder mit einer niedrigeren Dosis von ≤ 3000 mg/m² Treosulfan oder mit einer höheren Dosis von ≥ 3500 mg/m² Treosulfan in Kombination mit 1000 mg/m² Gemcitabin behandelt wurden. In der höheren Dosisgruppe wurde bei 19 behandelten Patienten eine partielle Remission (PR) und 10 Krankheitsstabilisierungen (SD) beobachtet. Dies war im Vergleich zur Therapie mit einer niedrigeren Dosis etwas günstiger (siehe Publikation VI, S. 57ff).

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) und Gesamtüberlebens (OS) zeigte einen signifikanten Vorteil zu Gunsten der Patientenkohorte, die mit einer höheren Treosulfandosis (≥ 3500 mg/m²) behandelt wurde. Das mediane Überleben lag bei 6,0 Monaten (95% KI 4 – 8) für Kohorte 1 und bei 9 Monaten (95% KI 9 – 18) in Kohorte 2. Das 1-Jahresüberleben war mit 7,1% bzw. 47,3% signifikant besser in der Kohorte mit der höheren Treosulfandosis (s. Publikation VI, S. 57ff). Daher stellt das Protokoll mit einer Dosierung von 1000mg/m² Gemcitabin und 3500mg/m² Treosulfan für unsere Arbeitsgruppe den Ausgangspunkt für weitere Entwicklungen dar.

Die Toxizitätsanalyse zeigte, dass unter der Kombination aus Gemcitabin und Treosulfan im Wesentlichen Grad 3 Leukopenien und Thrombopenien beobachtet wurden.

Publikation VI

Schmittel A, Schuster R, Bechrakis NE, Siehl JM, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U.

A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma.

Melanoma research, 15: 447-451 (2005)

Publikation VI
Seite 447

Publikation VI
Seite 448

Publikation VI
Seite 449

Publikation VI
Seite 450

Publikation VI
Seite 451

5.2 Addition von Cisplatin zur Gemcitabin plus Treosulfan Kombination

Ausgehend von der beobachteten Wirksamkeit der Gemcitabin / Treosulfan Kombination untersuchten wir, ob durch die zusätzliche Gabe von Cisplatin eine Verstärkung der DNA-Alkylierung und damit eine höhere Remissionsrate zu erzielen wäre. Die Zugabe von 30 oder 40mg/m² Cisplatin führte zu einer Zunahme der Toxizität der Therapie. 9 von 19 behandelten Patienten entwickelten eine Grad III und IV Leukopenie und 8 von 19 eine Grad III und IV Thrombopenie. Je ein Patient entwickelte eine Grad III Mukositis oder Grad III Übelkeit und Erbrechen. Keiner der 17 bezüglich Ansprechen auswertbaren Patienten zeigte eine objektive Remission. Sieben Patienten hatten einen über mindestens 6 Wochen stabilen Krankheitsverlauf.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3,0 Monaten (95% KI 1,8 – 3,1). Das mediane Überleben lag bei 7,7 Monaten (95% KI 1,9 – 13,8) und das 1-Jahresüberleben bei 31%. Somit zeigte die cisplatinhaltige Kombination eine wesentlich höhere Toxizität aber keine bessere Effektivität im Vergleich zur Gemcitabin / Treosulfan Kombination (siehe Publikation VII, S. 64ff).

Publikation VII

Schmittel A, Scheulen ME, Bechrakis NE, Strumberg D, Baumgart J, Bornfeld N, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U.

Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma.

Melanoma Research, 15: 205-207 (2005)

Publikation VII
Seite 205

Publikation VII
Seite 206

Publikation VII
Seite 207

5.3 Randomisierter Vergleich der Gemcitabin plus Treosulfan Kombination versus Treosulfan alleine: eine Phase II Studie

Basierend auf dem in-vitro nachgewiesenen Synergismus zwischen Gemcitabin und Treosulfan und der in Phase II Studien beobachteten Wirksamkeit bei einigen Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom stellte sich die Frage, ob auch in vivo ein Synergismus beider Substanzen besteht. Daher führten wir eine randomisierte Phase II Studie durch, die die Kombination aus Gemcitabin und Treosulfan mit der alleinigen Therapie mit Treosulfan verglich. Hierbei handelt es sich um die weltweit erste randomisierte Studie in dieser seltenen Entität.

In diese Studie wurden 48 Patienten randomisiert. Im Treosulfan Arm wurde keine Remission und 3 Krankheitsstabilisierungen beobachtet. Im Gemcitabin/Treosulfan Arm trat eine objektive Remission und 7 Krankheitsstabilisierungen auf. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war im Gemcitabin/Treosulfan Arm 3 Monate (95% Konfidenzintervall 1,1 – 4,9) und im Treosulfan Arm 2 Monate (95% Konfidenzintervall 1,7-2,3). Dieser Unterschied war im log-rank Test signifikant ($p=0,008$). Das 6 und 12 Monate PFS war 35% und 18% im Gemcitabin/Treosulfan Arm und 17% und 0% im Treosulfan Arm (siehe Publikation VIII, S. 69ff).

Publikation VIII

Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, Bechrakis NE, Schuster R, Siehl JM, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U.

A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma.

Annals of Oncology (2006), im Druck.

Publikation VIII
Seite 1

Publikation VIII
Seite 2

Publikation VIII
Seite 3

Publikation VIII
Seite 4

5.4 Untersuchungen zur Wirksamkeit von Bendamustin beim metastasierten Aderhautmelanom

Fotemustin, eine neuere Nitroseharnstoffverbindung der 3. Generation, wurde in einer Phase II Studie beim metastasierten Aderhautmelanom untersucht. Hier zeigte sich eine Ansprechrate von 8% und ein medianes Überleben von 12 Monaten (22).

Bendamustin ist eine Substanz mit einer purinähnlichen Benzimidazol- und einer Nitroseharnstoffgruppe mit Wirksamkeit bei malignen Lymphomen, beim multiplen Myelom und bei soliden Tumoren, wie Keimzelltumoren, Mammakarzinomen und Kleinzelligen Lungenkarzinomen. In einer Phase II Studie überprüften wir die Wirksamkeit von Bendamustin bei Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom, die chemotherapeutisch vorbehandelt waren. Bei elf eingeschlossenen Patienten zeigte sich keine objektive Remission. Fünf von 11 behandelten Patienten hatten eine vorübergehende Krankheitsstabilisierung. Somit ist Bendamustin als unwirksam einzustufen (siehe Publikation IX, S. 75ff).

Publikation IX

Schmidt-Hieber M, Schmittel A, Thiel E, Keilholz U.

A phase II study of bendamustine chemotherapy as second-line treatment in metastatic uveal melanoma.

Melanoma Research, 14: 439-442 (2004)

Publikation IX
Seite 439

Publikation IX
Seite 440

Publikation IX
Seite 441

Publikation IX
Seite 442