

Aus dem  
Charité Centrum 14 für Tumormedizin  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie  
Campus Benjamin Franklin  
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. E. Thiel

HABILITATIONSSCHRIFT

## **Medikamentöse Therapie des Aderhautmelanoms**

zur Erlangung der Venia legendi  
für das Fach Innere Medizin

von

Dr. med. Alexander Schmittel  
aus Mannheim

eingereicht am 19. Oktober 2006; abgeschlossen: 06. Februar 2007

Dekan: Prof. Dr. M. Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. S. Seeber

2. Gutachter: Prof. Dr. W. Berdel

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
2	Zusammenfassung	3
3	Einleitung	4
4	Entwicklung adjuvanter Therapieansätze bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko	6
4.1	Klinische Definition eines Hochrisikokollektivs für Metastasierung	6
	Publikation I	7
4.2	Evaluierung des ELISPOT Assays als Voraussetzung zur klinischen Entwicklung von Peptidvakzinierungsstrategien	15
	Publikation II	20
4.3	Anwendung des ELISPOT Assays zur Analyse spezifischer T Lymphozyten beim Melanom	29
	Publikation III	30
4.4	Adaptation des ELISPOT Assays zur Quantifizierung spezifischer T Lymphozyten gegen Proteinantigene	36
	Publikation IV	37
4.5	Quantifizierung von Tumorantigen-spezifischen T Lymphozyten mit dem ELISPOT Assay	46
	Publikation V	47
5	Systemische Therapieansätze bei metastasierter Erkrankung	55
5.1	Entwicklung einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Treosulfan, basierend auf in-vitro Chemosensitivitätsuntersuchungen	55
	Publikation VI	57
5.2	Addition von Cisplatin zur Gemcitabin plus Treosulfan Kombination	63
	Publikation VII	64
5.3	Randomisierter Vergleich der Gemcitabin plus Treosulfan Kombination versus Treosulfan alleine: eine Phase II Studie	68
	Publikation VIII	69
5.4	Untersuchung zur Wirksamkeit von Bendamustin beim metastasierten Aderhautmelanom	74
	Publikation IX	75
6.	Diskussion	80
7.	Literatur	83
8.	Danksagung	86
9.	Erklärung	87

## 2 Zusammenfassung

Das Aderhautmelanom hat je nach Risikokonstellation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Metastasierungsrisiko von bis zu 70% innerhalb von 5 Jahren. Die Entwicklung effektiver adjuvanter Therapiestrategien mit dem Ziel der Reduktion des Metastasierungsrisikos und der Verbesserung des Überlebens ist eine der wichtigsten Herausforderungen. Durch die rasante Entwicklung der Tumormunologie in den letzten Jahren ist es gelungen in der Klinik erste tumorspezifische Vakzinierungsstudien durchzuführen. Die Etablierung und Evaluation des ELISPOT Assays erlaubt die ex vivo Quantifizierung spezifischer T Lymphozyten im Rahmen von Vakzinierungsstudien und eröffnet somit die Möglichkeit Vakzinierungsansätze weiter zu optimieren. So konnte gezeigt werden, dass Tumorzellvakzinierungen bei einem Teil der Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko wirksam sind. In den nächsten Jahren werden solche Therapieprinzipien in der adjuvanten Therapie des Aderhautmelanoms weiterzuentwickeln sein.

Die Prognose von Patienten mit metastasierter Erkrankung ist außerordentlich schlecht. In der palliativen Situation gelang es, basierend auf in-vitro Untersuchungen zur Chemotherapieresistenz, eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Treosulfan zu entwickeln und einen in-vitro postulierten Synergismus beider Substanzen in-vivo zu bestätigen. Die Frage, ob eine lokoregionäre Chemotherapie über die Arteria hepatica möglicherweise einer systemischen, intravenösen Chemotherapie überlegen ist, wird derzeit in einer multizentrischen Studie untersucht.