

6 Diskussion

Die Entwicklung neuer Therapieansätze zur adjuvanten Behandlung des Aderhautmelanoms mit dem Ziel der Senkung des Metastasierungsrisikos und der Verbesserung des Überlebens erfordert die Bestimmung von Risikofaktoren für Metastasierung und Überleben. Der wichtige zytogenetischen Risikofaktor Monosomie 3 (23), sowie der Nachweis einer Cyclin D1, p53, MDM2 und EGF-Rezeptor Expression kann nur aus Tumorbiopsien bestimmt werden (24, 25). Da Tumorbiopsien zur Primärtherapie in der Regel nicht gewonnen werden, ist die klinische Definition eines Risikokollektivs für Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von großer praktischer Bedeutung. Die unabhängigen Prognosefaktoren für Metastasierung sind die Ziliarkörperbeteiligung, der maximale Tumordurchmesser > 14mm, sowie das extraokuläre Tumorwachstum. Je nach Vorliegen eines dieser Risikofaktoren treten in einem Zeitraum von 5 Jahren nach Erstdiagnose in 32% - 72% der Patienten Metastasen auf (s. Publikation I, S. 7ff).

Basierend auf dem wachsenden Verständnis der Tumorimmunologie, konnten in den letzten Jahren beim metastasierten Melanom zahlreiche Studien zur Vakzinierung mit Peptidantigenen durchgeführt werden. Bei einzelnen Patienten konnten Remissionen beobachtet werden, allerdings nur bei Vorliegen von Weichgewebismetastasen und Lymphknotenmetastasen (26). Bei einer fortgeschrittenen Erkrankung mit Organmetastasen zeigte sich keine Wirksamkeit der Peptidvakzinierung (27).

Die Vakzinierung mit Peptiden aus dem Differenzierungsantigen Tyrosinase wurde besonders bei ausgewählten Patienten mit rezidivierender Metastasierung, die chirurgisch entfernt werden konnte, untersucht. So konnte beobachtet werden, dass Patienten, die multiple subkutane und lymphatische Metastasen hatten, durch eine Vakzinierung mit Tyrosinasepeptiden nach chirurgischer Resektion mehr als 3 Jahre rezidivfrei waren (12). Diese klinischen Beobachtungen zeigen, dass peptidbasierte Vakzinierungsansätze bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko wirksam sind, die zum Zeitpunkt der Therapie eine sehr geringe Tumorlast haben.

Um die Effizienz der Peptidvakzinierung zu steigern, wurden eine Reihe von immunologischen Adjuvantien untersucht. In einer klinischen Studie konnte mit der ELISPOT Methode gezeigt werden, dass in-vivo eine höhere Frequenz peptidspezifischer CD8+ T Zellen induziert werden kann, wenn GM-CSF plus KLH, einem sog. T Helfer Antigen, eingesetzt werden als bei Verwendung von GM-CSF oder KLH alleine (14).

Somit stellt die Peptidvakzinierung ein vielversprechendes Behandlungskonzept für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Aderhautmelanomen dar. Es ist daher das Ziel internationaler Kooperationen z. B. in der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) eine randomisierte Phase III Studie zur Prüfung einer adjuvanten Vakzinierungstherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Aderhautmelanomen durchzuführen. Die direkte ex-vivo Bestimmung der Frequenz Tumorantigen-spezifischer T Zellen mit Hilfe des ELISPOT Assays kann zur Optimierung der Vakzinierungsprotokolle eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Tumorerkrankungen gibt es bis heute keinen etablierten Therapiestandard für die Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms. Basierend auf in-vitro Untersuchungen zur Chemosensitivität (16) konnte unsere Arbeitsgruppe in Phase I und Phase II Studien die Kombination aus Gemcitabin und Treosulfan entwickeln (19). Ferner gelang es, in der ersten prospektiv randomisierten klinischen Studie bei dieser Erkrankung den Synergismus von Gemcitabin und Treosulfan im Vergleich zu einer Monotherapie mit Treosulfan in-vivo zu bestätigen (siehe Publikation VIII, S. 69ff). Diese Studie definierte die Kombination aus Gemcitabin und Treosulfan als einen möglichen Therapiestandard für weiterführende klinische Studien. Neben dieser systemsichen Chemotherapie wurden in der Vergangenheit auch regionale Therapieverfahren zur Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms entwickelt.

In einer Reihe von Phase II Studien und Beobachtungsserien wurde die Chemoembolisation über die Arteria hepatica untersucht. In vielen Studien wurde Cisplatin mit Polyvinylmaterial zur Leberembolisation eingesetzt. Hier lag die Ansprechrate zwischen 0 und 66 % und das mediane Überleben zwischen 5 und 11 Monaten (5, 28 - 30).

Ein anderer Therapieansatz ist die lokoregionäre Chemotherapie über die A. hepatica ohne Embolisation. Hier wurden in Phase II Studien vor allem platinhaltige Therapien untersucht. Die Ansprechrate lag zwischen 5 und 38 % und das mediane Überleben bei 14 Monaten. Am umfangreichsten ist die intraarterielle Chemotherapie mit Fotemustin untersucht. Mit Fotemustin wurden Ansprechraten zwischen 22 und 40% und ein medianes Überleben zwischen 12 und 24 Monaten erreicht (5, 22, 31 - 35). Es konnte zudem gezeigt werden, dass die intraarterielle Chemotherapie mit Fotemustin auch in einem multizentrischen Setting möglich ist (35).

Basierend auf diesen Phase II Studiendaten wurde eine paneuropäische Phase III Studie zum Vergleich einer intraarteriellen versus einer intravenösen Fotemustin-Chemotherapie bei hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom durch die EORTC initiiert. Es wird mit einer Rekrutierung bis Ende 2007 und einer Auswertung bis Ende 2008 gerechnet.

Neuere Substanzen, die sich derzeit in der Entwicklung bei anderen Tumorerkrankungen befinden, wie Tyrosinkinaseinhibitoren oder Antikörper, werden auch beim metastasierten Aderhautmelanom zu prüfen sein. Geplant ist, zunächst die Kombination des Gemcitabin / Treosulfan Protokolls mit Angiogenese-inhibierenden Substanzen zu untersuchen.