

Beeindruckendes progressionsfreies Überleben unter Dacarbazin bei Progress nach Immuncheckpointinhibitorthherapie

Ann-Christine Glaser¹, Nicole Kreuzberg¹ und Cindy Franklin¹¹Klinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, und CIO Aachen, Bonn, Köln, Düsseldorf (ABCD), Standort Köln

Hintergrund:

Dacarbazin (DTIC) gehört zu den Alkylanzien und ist das einzige zugelassene Monozytostatikum in der Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Malignen Melanoms. Viele Jahrzehnte stellte es den Goldstandard der therapeutischen Möglichkeiten dar.

Durch die Zulassung der Immuncheckpointinhibitoren (ICI) und zielgerichteten Therapie (TT) hat die zytotoxische Chemotherapie (CC) praktisch keine Signifikanz mehr in der Erstlinientherapie des metastasierten Malignen Melanoms. Dennoch finden sich immer wieder beeindruckende Patientenfälle mit Langzeitansprechern auf CC in höheren Therapielinien, sodass wir mittels eines konkreten Fallbeispiels den Nutzen und die Berechtigung des Einsatzes von Dacarbazin in der höheren Therapielinie darstellen möchten.

Patientenfall:

Wir präsentieren den einprägsamen Verlauf einer 72-jährigen Patientin, die im Oktober 1993 die Erstdiagnose eines 0,8mm dicken Melanoms an der rechten Flanke erhielt. Bei Übergang in das Stadium IV im April 2016 mit Fernmetastasen im Colon initiierten wir eine Therapie mit Pembrolizumab 2mg/kg KG alle 2 Wochen. Nach initialem Therapieansprechen zeigte sich nach 4 Zyklen ein Tumorprogress u.a. lymphonodal, subkutan, peritoneal, pulmonal und ossär. Bei vorliegender BRAFV600E-Mutation erfolgte die Umstellung auf eine zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib und Trametinib. Nach erneut initialem Therapieansprechen kam es auch hier nach 8 Monaten zu einer Tumorprogression, sodass wir auf eine ICI Kombinationstherapie mittels Ipilimumab und Nivolumab eskalieren. Unter der Aufrechterhaltungstherapie mit Nivolumab mono zeigte sich dann erneut ein multilokulärer Progress. Bei nun neu aufgetretenem ossären Befall leiteten wir zusätzlich noch eine Bisphosphonatsubstitution mit Denosumab 120 mg s.c. alle 4 Wochen ein. Auch additive Bestrahlungen und systemische Re-Challenges mit TT (Dabrafenib und Trametinib, später Encorafenib und Binimetinib), sowie ICI (sowohl Immunkombinationstherapie als auch ICI mono) konnten zusammengefasst keine suffiziente Tumorkontrolle erzielen. Als sich im Oktober 2019 unter laufender Immuntherapie mit Nivolumab bildmorphologisch ein weiterer Tumorprogress mit zusätzlich neu aufgetretenem Befall der Harnblase und Niere zeigte, führten wir eine erneute histologische Sicherung durch, um das Gewebe nach weiteren angehenden Mutationen zu untersuchen. Bei fehlenden Alternativen begannen wir eine Chemotherapie mit DTIC i.v. (alle 3 Wochen).



CT 09.09.2019

vor DTIC Einleitung
S100: 1,28 µg/L
LDH: 364 U/L

CT 16.12.2019

1. Restaging nach 3 Z DTIC
S100: 0,19 µg/L
LDH: 216 U/L

CT 27.07.2023

aktuell, nach 60 Z DTIC
S100: 0,07 µg/L
LDH: 203 U/L

Hier zeigte sich zunächst ein Therapieansprechen und dann eine Stabilisierung des Befundes. Bei Leukopenie reduzierten wir ab dem 3. Zyklus auf eine 50%-ige Dosis des Dacarbazins.

Seit > 3 Jahren weist die Patientin nun konstante radiologische als auch laborchemische Stagingbefunde auf. Sie weist keinerlei Nebenwirkungen unter den 3-wöchigen CC Infusionen mit DTIC (halbe Dosis) auf und hat vor zwei Wochen ihren 62. Zyklus erhalten. Auch die subkutanen Denosumabgaben werden alle 4-6 Wochen weiterhin regelmäßig appliziert. Die Patientin erfreut sich unter der laufenden Chemotherapie einer uneingeschränkten Lebensqualität.

Diskussion:

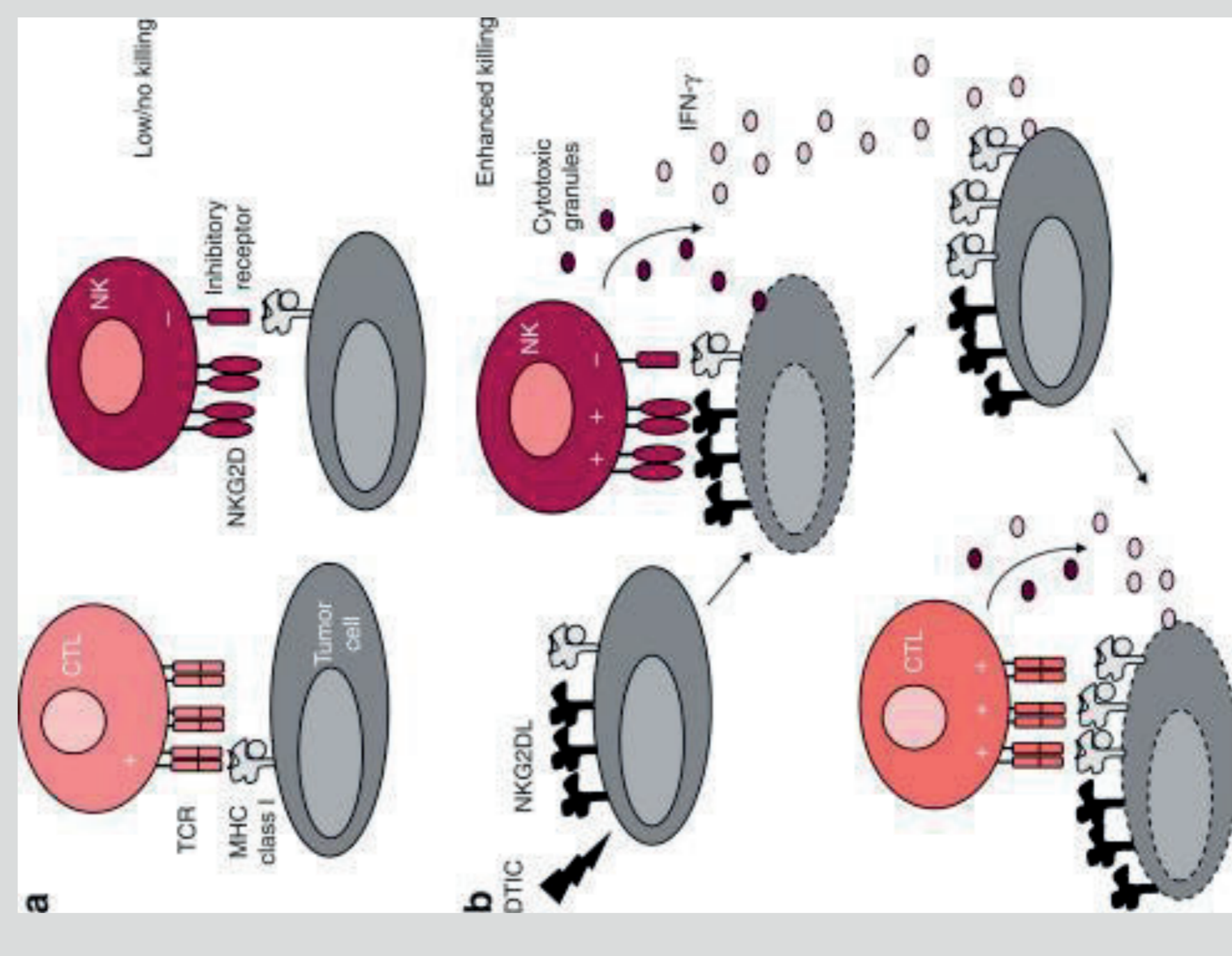
Eine vergleichsweise niedrige und kurze Ansprechrate sowie ein hohes Nebenwirkungspotential sind u.a. dafür verantwortlich, dass Chemotherapien beim metastasierten Melanom im Zeitalter der ICI und Targeted Therapy zunehmend seltener als therapeutische Option in Betracht gezogen werden, und wenn dann häufig erst als last-line Therapie zur Anwendung kommen. Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Letztlinientherapie mit Chemotherapie sinnvoll ist, ob der Gewinn an Lebenszeit signifikant verbessert werden kann, und ob dieser Zeitzugewinn nicht auf Kosten der Lebensqualität erzielt wird.

Hierbei gilt es, die Patientengruppen herauszufiltern, die einen tatsächlichen Nutzen von einer CC vor Best Supportive Care (BSC) haben. Aufgrund immunologischer und genetischer Faktoren, scheint dies v.a. für CC nach ICI Therapie zu gelten. Veränderungen des Tumormikromilieus sowie synergistische Effekte von ICI und CC scheinen die Ansprechrate sowie –dauer der CC verbessern zu können. DTIC selbst soll über die reine zytostatische Wirkung hinaus auch eine gewisse immunmodulatorische Wirkung aufweisen, z.B. indem es die lokale Aktivierung von Natürlichen Killerzellen

(NK) und T-Zellen induziert. Eine kurze Dauer zwischen letzter ICI Gabe und erster CC Gabe soll hierbei prognostisch günstig sein. Insbesondere CC Monotherapien wie z.B. DTIC scheinen besonders stark von einer vorangegangenen ICI zu profitieren. Als relativ milde und gut verträgliche Chemotherapie mit einem vergleichsweise niedrigen Nebenwirkungsprofil kann Dacarbazin dem palliativen Patienten zeitgleich ein gutes Maß an Lebensqualität gewähren. Dennoch gilt es, die Empfehlung zu CC vor BSC selektiv auszusprechen. Melanompatienten mit Hirnmetastasen beispielsweise erfahren in der Regel keinen Benefit durch eine Therapie mit DTIC. Es bedarf der Ergebnisse größerer prospektiver Studien, die insbesondere die augenscheinlich positive Beeinflussung von ICI auf eine anschließende CC auch beim metastasierten Melanom verifizieren können.

Abb. 1: immunmodulatorische DTIC-induzierte Anti-Melanom-Antwort

(a) wenig Expression oder Abwesenheit von major histocompatibility complex (MHC) class I Molekülen/Liganden von aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren -> wenig Tumorzerstörung
(b) Dacarbazine (DTIC) induziert eine vermehrte Expression von NKG2D Liganden (NKG2DL), welche wiederum durch NK-Aktivierung die Tumor-Zell-Zerstörung bewirken. Zudem schütten aktivierte NKs massiv IFN-γ aus, welches die MHC class I Expression auf Nachbar-tumorzellen steigert. Die gesteigerten MHC class I Levels erhöhen die Effizienz von CTL Zytotoxizität gegen Melanomzellen.



Fazit:

Chemotherapie kann für spezifische Patientenkollektive in vorrangig höheren Therapielinien häufig eine berechnete Therapieoption vor Best Supportive Care (BSC) darstellen, wobei hier insbesondere Patienten nach erfolgter ICI Therapie von einer CC mittels DTIC zu profitieren scheinen. Unter DTIC Therapie ist zudem bei niedrigem Nebenwirkungsrisiko und guter Verträglichkeit keine signifikante Lebensqualitätsminderung zu erwarten, sodass eine solche als letzte Therapieoption diskutiert werden sollte.