

Alexander H. Enk<sup>1</sup> · Dorothee Nashan<sup>2</sup> · Jürgen Knop<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ.-Hautklinik Mainz

<sup>2</sup> Univ.-Hautklinik Münster

# Therapie von Lungenmetastasen des malignen Melanoms mit inhalativem IL-2

## Zusammenfassung

Sieben Patienten mit Lungenmetastasen beim malignen Melanom wurden einer inhalativen Interleukin-2-Therapie mit 36 Mio. IE Interleukin-2 (Proleukin) zugeführt. Die Therapie wurde mit einer über 4 Monate durchgeführten DTIC-Bolustherapie (Dacarbazin) mit 850 mg/m<sup>2</sup> KO alle 4 Wochen kombiniert. Der Gesamttherapiezeitraum betrug 6 Monate. Die Ansprechraten der Therapie lagen bei 71,4% mit 2 Komplettremissionen (CR), 2 partiellen Remissionen (PR), 1 stabilisierten Erkrankung (SD) und 2 progredienten Erkrankungsverläufen (PD). Die Verträglichkeit dieser ambulant durchführbaren Therapie ist gut, die Patienten sind relativ wenig in ihren Alltagsgeschäften beeinträchtigt. Die Toxizität der Therapie war extrem gering. Sechs der Patienten entwickelten einen Reizhusten, der gut auf Codeintropfen ansprach. Ein Patient entwickelte initial leichtes Fieber. Die inhalative Therapie des malignen Melanoms scheint somit eine vielversprechende und gut verträgliche Ergänzung des therapeutischen Arsenal bei Lungenmetastasen des malignen Melanom darzustellen.

## Schlüsselwörter

Melanom · Lungenmetastasen · Interleukin-2 · Inhalation

Das metastasierende maligne Melanom ist ein Tumor mit äußerst ernster Prognose. Im Stadium IV der Fernmetastasierung gibt es heute nur in seltenen Fällen eine Heilung, und die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten liegt bei 6–12 Monaten [1, 2, 10].

Standardtherapieverfahren gibt es für das metastasierende Melanom derzeit nicht, jedoch bieten zahlreiche Studienprotokolle eine Auswahl verschiedener intensiver Therapieformen für unterschiedliche Tumorstadien und Tumorlokalisationen beim malignen Melanom an [5, 8]. Besonders erfolgversprechend scheinen dabei neuere Therapieansätze zu sein, welche die therapeutischen Eigenschaften von Chemotherapeutika wie DTIC und Cisplatin mit den immunmodulatorischen Eigenschaften von Interferon- $\alpha$  und Interleukin-2 verbinden [3–5, 9]. Die hier im Rahmen der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) und EORTC (European Organization on Research on the Treatment of Cancer) angelaufenen Protokolle sind vielversprechende neue Therapiekonzepte.

Trotz aller therapeutischen Bemühungen gelingt es jedoch nicht immer, mit etablierten Protokollen Remissionen bei Metastasen des malignen Melanoms zu erzielen. Dies liegt teilweise an der Resistenz der Metastasen gegenüber allen therapeutischen Bemühungen, teilweise aber auch am schlechten Allgemeinzustand der Patienten, welcher die Durchführung einer systemischen Chemotherapie nicht mehr erlaubt. Ein Problemgebiet sind die beim

malignen Melanom sehr häufig zu findenden Lungenmetastasen. Sie können bei Patienten v.a. bei größerer Ausdehnung mit Bronchokonstriktionen bis zum Erstickungstod führen. Es war daher unsere Bestrebung, ein Therapieprotokoll zu entwickeln, welches Lungenmetastasen und potentiell auch Fernmetastasen bei geringer Toxizität behandelt. Da bereits beim Nierenzellkarzinom gute Erfahrungen mit der Therapie von Lungenmetastasen durch Inhalation von IL-2 bestanden, wurde ein ähnliches Schema für Patienten mit Lungenmetastasen des malignen Melanoms entwickelt [6,7]. Die reine inhalative IL-2-Therapie wurde aufgrund einer zu erhoffenden synergistischen Wirkung mit einer milden Chemotherapie mit DTIC kombiniert. Die Resultate der Behandlung von 7 Patienten sind dargestellt.

## Methodik und Patienten

Die genaue Charakterisierung der Patienten ist Tabelle 1 zu entnehmen. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV, die vornehmlich eine Lungenmetastasierung aufwiesen. Weitere Metastasenlokalisationen außer ZNS-Metastasen waren jedoch kein Ausschlusskriterium. Die Patienten sollten fernerhin einen Karnofsky-Index >60

---

Univ.-Prof. Dr. A.H. Enk  
Univ.-Hautklinik Mainz, Langenbeckstraße 1,  
D-55131 Mainz

A.H. Enk · D. Nashan · J. Knop

## Successful treatment of pulmonary metastases from malignant melanoma with inhalation IL-2 therapy combined with DTIC

### Summary

Seven patients with pulmonary metastases of malignant melanoma were treated with inhalation therapy with 36 million IU interleukin-2 for six months. Inhalation therapy was combined with four bolus infusions of DTIC at a dose of 850 mg/m<sup>2</sup> once every four weeks. Response rates were 71,4% with 2 patients achieving a complete remission (CR), 2 partial remissions (PR), 1 stable disease (SD), and 2 progressing disease (PD). Therapy was well tolerated with low toxicity. Six of the patients developed cough; one patient was slightly feverish. We conclude that inhalation therapy of lung metastases is a promising addition to the therapeutic arsenal against malignant melanoma.

### Key words

Melanoma · Lung metastasis · Interleukin-2 · Inhalation

und eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten haben. Patienten mit bekannten andersgearteten Lungenerkrankungen oder Zweitmalignomen wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso waren Schwangerschaft und schwerwiegende Zweiterkrankungen (z.B. ausgeprägte Herzinsuffizienz) Ausschlusskriterium. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz begutachtet und bewilligt. Das Therapieschema ist detailliert in Tabelle 2 dargestellt.

Staginguntersuchungen wurden jeweils alle 2 Monate durchgeführt. Durchgeführt wurden CT-Thorax, CT-Abdomen, Sonographie LK Axillen und Leisten, CT- oder MRT-Schädel. Die inhalative Therapie wurde bei allen Patienten über wenigstens 6 Monate durchgeführt.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse der Behandlung sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Insgesamt ergab sich eine Ansprechrates von 71,4%. Hiervon zeigten sich 2 Komplettremissionen, 2 partielle Remissionen und ein stabiler Krankheitsverlauf. Zwei Patienten

waren unter der Therapie progressiv, so daß die Behandlung nach 2 Monaten abgebrochen wurde.

Das Nebenwirkungsspektrum erwies sich als äußerst mild. Alle Patienten erreichten während des initialen stationären Aufenthaltes die Zieldosis von Interleukin-2 von 36 Mio. IE/Tag. Die Therapie wurde von den Patienten mit Hilfe eines speziell für die inhalative IL-2-Therapie entwickelten Inhalators (Fa. Hoyer, Jetair) zu Hause fortgeführt. Die Tagesdosis wurde dabei auf 3–5 Einzelinhalationen aufgeteilt. Fast alle Patienten entwickelten während der Therapie Reizhusten, der aber mit Codein-haltigen Hustentropfen gut therapierbar war. Ein Patient entwickelte in den ersten beiden Therapiewochen Fieber bis 39°C, welches durch Antipyretika (Paracetamol) gut kontrollierbar war und sich nach 14 Tagen selbst zurückbildete. Alle Patienten konnten nach einer Eingewöhnungsphase ihren normalen Verrichtungen nachgehen und empfanden die täglichen Inhalationen als nur mäßig belastend.

Insgesamt stellt sich die inhalative Therapie des malignen Melanoms mit Lungenmetastasen als eine gut verträg-

Tabelle 1

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter	Erstdiagnose	LDH (U/ml)	Metastasen	Vorherige Therapie	Karnofsky
1	F	72	1992	277	Lunge, Mediastinum	Cis, DTIC, IFN, IL-2	70
2	F	55	1994	308	Lunge	Cis, IFN, IL-2	70
3	M	64	1985	382	Lunge, Lymphknoten	DTIC	80
4	F	38	1987	222	Lunge	DTIC/IFN	80
5	M	57	1996	298	Lunge	Cis, DTIC, IFN	60
6	M	66	1987	322	Lunge	Cis, IFN, IL-2	80
7	F	68	1993	388	Leber, Lunge	DTIC/IFN	70

Cis, Cisplatin; DTIC, Dacarbazin

Tabelle 2  
Studienprotokoll

#### 1. Zyklus

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8 etc.
DTIC (850 mg/m <sup>2</sup> )	18 Mio. IE IL-2 inhalativ	21 Mio. IE IL-2 inhalativ	24 Mio. IE IL-2 inhalativ	27 Mio. IE IL-2 inhalativ	30 Mio. IE IL-2 inhalativ	36 Mio. IE IL-2 inhalativ	36 Mio. IE IL-2 inhalativ

#### Ab 2. Zyklus

Tag 28, 55, 82, 109 DTIC (850 mg/m <sup>2</sup> )	Tag 29 etc. 36 Mio. IE IL-2 inhalativ	Tag 30 etc. 36 Mio. IE IL-2 inhalativ	Tag 31 etc. 36 Mio. IE IL-2 inhalativ
--	--	--	--

Nach der 4. Gabe von DTIC erfolgt die alleinige Inhalation von 36 Mio. IE IL-2 bis zum Ende der 6 Monate

Tabelle 3  
Effekt der inhalativen IL-2-Therapie auf die Tumorprogression

Pat. Nummer	Ansprechen auf 6 Monate Inhalation mit IL-2
1	CR
2	PD
3	PR
4	PR
5	SD
6	CR
7	PD

liche Palliativtherapie bei Melanompatienten dar.

### Besprechung

Die Therapie von Lungenmetastasen des malignen Melanoms kann in der Palliativsituation ein großes therapeutisches Problem darstellen, welches dem Patienten einen qualvollen Erstickungstod bereiten kann. Die hier dargestellte inhalative Therapie mit IL-2 in Kombination mit einer DTIC-Chemotherapie stellt eine weitere Ergänzung des therapeutischen Arsenal in diesem Krankengut dar. Unsere Pilotstudie zeigt, daß in ca. 70% ein Ansprechen von Patienten mit Lungenmetastasen auf die Therapie erreicht werden kann. Wir berichten über 2 Komplettremissionen, 2 partielle Remissionen und einen stabilen Krankheitsverlauf unter Inhalationstherapie. Die Therapie ist gut verträglich und hat ein äußerst benignes Nebenwirkungsspektrum. Alle Patienten sind ambulant therapierbar und können bei guter Lebensqualität ihren täglichen Verrichtungen nachkommen. Die Therapie des malignen Melanoms mit Interleukin-2 hat mittlerweile eine bereits 10jährige Tradition. Seit den ursprünglich von Rosenberg propagierten intravenösen Hochdosisprotokollen sind zahlreiche Modifikationen an der Art der IL-2-Applikation und der Höhe der Dosierung der Substanz vorgenommen worden [9]. Ziel war es dabei, unter Erhalt der vermuteten Wirksamkeit des IL-2 eine akzeptable Toxizität zu erreichen, da die ursprünglichen Protokolle v.a. wegen des einsetzenden „capillary leak syndrome“ regelmäßig die intensivmedizinische Betreuung der Patienten er-

forderlich machte. Beim Nierenzellkarzinom hat sich die Therapie mit Interleukin-2 sogar noch stärker etablieren lassen als beim Melanom. Hier gibt es auch bereits seit einiger Zeit Berichte über eine erfolgreiche Therapie von Lungenmetastasen des Nierenzellkarzinoms durch inhalative IL-2-Therapie [6, 7]. In der Tat berichteten Huland et al. über Ansprechraten von bis zu 83% (CR, PR und SD) unter Gabe von 36 Mio. IE IL-2/Tag inhalativ in Kombination mit der subcutanen Applikation von IFN- $\alpha$  [6, 7]. Diese Berichte und die bekannten immunologischen Ähnlichkeiten beider Tumoren waren Anlaß für uns, diese Therapie in einer Pilotstudie beim Melanom zu testen.

Die hier vorgelegte Studie zeigt, daß zumindest die Kombination von DTIC und IL-2 inhalativ eine deutliche Wirkung auf das Melanomwachstum zu haben scheint, auch wenn sicher die Fallzahl zu gering ist, um hieraus verallgemeinernde Schlußfolgerungen ziehen zu können. Wichtig ist in dieser Palliativsituation jedoch v.a. auch der Aspekt der Verträglichkeit und der Lebensqualität unter einer solchen Behandlung. Beide Punkte sind unter dem angegebenen Regime als gut zu bezeichnen. Alle Patienten sind körperlich gut leistungsfähig. Keiner gab eine herabgesetzte Lebensqualität unter der Therapie an, da auch der Inhalator, ebenso wie auch das Medikament, mobil benutzbar sind und daher auch Urlaubs-

reisen möglich machen. Die Bedeutung des IL-2 für die inhalative Therapie des malignen Melanoms soll jetzt in ausgedehnteren Therapiestudien weiter untersucht werden.

### Literatur

- Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Soong SJ (1992) **Cutaneous melanoma: clinical management and treatment results worldwide**. Lippincott, Philadelphia, pp 165–187
- Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, Peters A, Rassner G, Stadler R, Stroebel W (1995) **Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients**. *Cancer* 75:2484–2491
- Garbe C, Kreuser ED, Zouboulis CC, Stadler R, Orfanos CE (1992) **Combined treatment of metastatic melanoma with interferons and cytotoxic drugs**. *Semin Oncol* 19:63–69
- Garbe C (1993) **Chemotherapy and chemotherapeutic immunotherapy in disseminated malignant melanoma**. *Melanoma Res* 3:291–299
- Ho VC, Sober AJ (1990) **Therapy of cutaneous melanoma: an update**. *J Am Acad Dermatol* 22:159–176
- Huland E (1992) **Interleukin-2 by inhalation: local therapy for metastatic renal cell carcinoma**. *J Urol* 147:344–348
- Huland E (1994) **Inhaled IL-2 in combination with low dose systemic IL-2 and interferon- $\alpha$  in patients with pulmonary metastatic renal-cell carcinoma: effectiveness and toxicity of mainly local treatment**. *J Cancer Res Clin Oncol* 120:221–228
- Orfanos CE, Jung HG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C (1994) **Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut – Stand 1993/1994**. *Hautarzt* 43:285–291
- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL (1994) **Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high dose bolus interleukin-2**. *JAMA* 271:907–914
- Schadendorf D, Binting S, Henz-Czarnetzki B (1996) **Prognose des primären und metastasierenden malignen Melanoms – Abschließende Auswertung des geschlossenen Patientenkollektivs an der Hautklinik des Virchow Klinikums, Berlin, von 1981–1995**. *Haut Geschlechtskr* 71:833–837

Eingegangen am 19. März 1997

Angenommen am 4. Juni 1997

Tabelle 4  
Unerwünschte Nebenwirkungen unter inhalativer IL-2-Therapie

Grade <sup>a</sup>	0	1	2	3	4
Leukopenie	7 <sup>b</sup>				
Übelkeit	7				
Erbrechen	7				
Fieber	6	1			
Hypotension	7				
Dyspnoe	6	1			
Diarrhoe	7				
Müdigkeit	7				
Kardiotoxizität	7				
Neurotoxizität	7				
Anorexie	7				
Alopezie	7				
Psychosen	7				

<sup>a</sup> WHO-Kriterien

<sup>b</sup> Patientenzahlen