Treatment of Advanced, Progressive Epidemic Kaposi's Sarcoma (EKS): A Phase-II Study

P.S.		Mitrou ^a
Ch.		Fischer ^b
D.		Huhn ^c
H.		Rasokat ^d
J.		Ring ^e
L.		Bergmann ^a

^aZentrum der Inneren Medizin der Universität, Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Frankfurt/M., FRG ^bZentrum zur methodischen Betreuung von Therapiestudien, Heidelberg, FRG ^cKlinikum Charlottenburg, Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Berlin, FRG ^dDermatologische Klinik der Universität, Köln, FRG ^eDermatologische Klinik der Universität, München, FRG

Schlüsselwörter

Epidemisches Kaposi-Sarkom
Alpha-interferon
Vinblastin
Bleomycin

Zusammenfassung

Das Design einer multizentrischen Phase-II-Studie zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms (KS) bei HIV-Infizierten wird dargestellt. In dieser Studie sollen die Toxizität und Effektivität einer hochdosierten Behandlung mit alpha-interferon (20×10^6 U/m² s.c. täglich) an Patienten mit fortgeschrittenem und progredientem Kaposi-Sarkom geprüft werden. Patienten mit progredientem KS unter Interferon-Behandlung oder ein Rezidiv des KS nach Interferon-Therapie werden mit Vinblastin (4 mg/m² i.v., Tag 1, 8, 15) und Bleomycin (15 mg i.v., Tag 1+8) behandelt. Ergebnisse der kürzlich aktivierten Studie liegen noch nicht vor.

Requests for reprints to: Dr. med. P. S. Mitrou, Abt. Hämatologie/ Onkologie, Zentrum der Inneren Medizin der Universität, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/M. (FRG)

Summary and Key Words

The design of a prospective phase-II study on the treatment of Kaposi's sarcoma (KS) in patients with HIV infection is described. In this study the toxicity and antineoplastic activity of high-dose alpha-interferon (20×10^6 U/m² s.c. daily) will be investigated in patients with advanced and progressive KS. Patients with progressing KS during IFN treatment or with relapsing KS after IFN will be treated with vinblastine (4 mg/m² i.v., days 1, 8, and 15) and bleomycin (15 mg i.v., days 1+8). The study was only recently activated; results are so far not available.

Epidemic Kaposi's sarcoma – Alpha-interferon – Vinblastine -Bleomycin

Associated with the infection with HIV is a wide spectrum of opportunistic infections and secondary cancers. Epidemic Kaposi's sarcoma is the major neoplastic complication of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) [3]. Most patients with EKS succumb to infectious complications of AIDS rather than as a direct consequence of the tumor. EKS may, in some cases, pursue an aggressive clinical course with a considerable clinical morbidity [1]. Although it

is not possible to predict from the initial presentation which patients are most likely to have rapidly progressive EKS, it may be presumed that progression and longevity are related to the degree of immunodeficiency. Therefore, in the management of the patient with EKS, not only remission induction, but also the potential impact of the treatment on the immune system, must be considered. When the disease is restricted to one or a limited number of anatomic sites without visceral involvement or systemic symptoms and appears to be stable, a period of observation seems to be more appropriate than immediate treatment. In cases with disseminated and progressing disease, radiotherapy, interferon alpha or chemotherapy may be appropriate, depending on the overall clinical presentation of the patient [1, 2, 4]. Systemic therapy with interferon alpha seems to be more suitable than chemotherapy. Interferon does not affect bone marrow cellularity or the immune system and does not increase the susceptibility of AIDS patients to infection [2]. However, the optimal role of interferon alpha or chemotherapy in the treatment of EKS remains to be defined [2, 4].

1 Supported by the 'Ministerium für Forschung und Technologie (BMFT)'.

Here we present the design of a phase-II study for the treatment of EKS with interferon alpha or combined chemotherapy.

Objectives of the Present Study

Study of the natural history of all newly diagnosed EKS, which will not be treated with systemic therapy,

investigation of the antineoplastic activity of recombinant human interferon alpha (rhIFN- α) in patients with advanced and progressing EKS,

evaluation of the antineoplastic activity, safety and immuno-suppressive activity of combined chemotherapy with vinblastine and bleomycin (VLB/BLM) in patients with progressive or relapsing EKS after IFN treatment.

Patients

All patients with newly diagnosed EKS will be referred to the statistical centre. The clinical course of patients not receiving systemic treatment will be documented every 6 months to determine the natural history of the disease.

Inclusion Criteria for Systemic Treatment

1. Systemic treatment with rhIFN- α or VLB/BLM will be used in patients in advanced stages III or IV of histologically proven EKS presenting one or more of the following criteria:

62

Mitrou et al.: Advanced, Progressive Epidemic Kaposi's Sarcoma

rapidly progressing EKS of the infiltrative, mixed or systemic type,

patients with systemic signs related to EKS,

visceral involvement,

life-threatening complications related to EKS,

disfiguring lesions, which cannot be treated by local treatment modalities.

No concomitant opportunistic infection.

No other coincidental malignant tumors.

No prior chemotherapy.

No pregnancy.

Adequate liver, heart and renal function.

Granulocytes $> 750/\mu\text{l}$.

Informed written consent.

Combined chemotherapy with VLB 4 mg/m² i.v., days 1, 8 and 15, and BLM 15 mg i.v., days 1 and 8 will be used in the following cases:

progressing EKS during IFN treatment,

refusal of IFN treatment,

EKS with life-threatening complications, which require a rapid intervention,

thrombocytopenia ($< 50,000/\mu\text{l}$).

To avoid bleomycin-induced lung damage, BLM will be administered for 6 cycles with a cumulative dosage of 180 mg. The study was activated in July 1987. Because of the short time interval results cannot yet be reported.

References

Systemic Treatment

Primarily, systemic treatment consists of daily subcutaneous administration of rhIFN- α (Roferon®, Hoffmann-LaRoche, Grenzach, FRG) using a gradual dosage escalation to ameliorate some of the acute toxicity associated with high-dose interferon therapy, namely high fever and chills.

rhIFN- α 5×10^6 U/m² days 1–3 10×10^6 U/m² 4–6

15×10^6 U/m² 7–9

20×10^6 U/m² 10–28

Groopman, J. E.: Neoplasms in the acquired immune deficiency syndrome: The multidisciplinary approach to treatment. Sem. Oncol. 14: suppl. 3, pp. 1–6 (1987).

Krown, S. E.: The role of interferon in the therapy of epidemic Kaposi's sarcoma. Sem. Oncol. 14: suppl. 3, pp. 27–33 (1987).

Safai, B.; Johnson, K. G.; Myskowski, P. L. et al.: The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. intern. Med. 103: 744–750 (1985).

Volberding, P. A.: The role of chemotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. Sem. Oncol. 14: suppl. 3, pp. 23–26 (1987).

Patients with responding EKS or stable disease will receive further treatment with IFN.

Progressing patients will be treated with VLB/BLM.

Preis der Deutschen Therapiewoche 1988

Das Kuratorium der Deutschen Therapiewoche, die Stadt Karlsruhe sowie die Karlsruher Firmen Pfizer und Schwabe

stiften zum 40. Therapiekongreß wiederum den «Preis der Deutschen Therapiewoche».

Ziel des Preises ist die Förderung therapiebezogener wissenschaftlicher Arbeiten aus Klinik und Praxis, die dem

Fortschritt der Pharmakotherapie dienen. Aus den Arbeiten soll die Umsetzung von wissenschaftlichen – auch

diagnostischen – Grundlagen und Erkenntnissen, nach dem Stand der Wissenschaft rational begründete und methodisch

einwandfreie therapeutische Maßnahmen hervorgehen.

Prämiert werden können nur Arbeiten, die bis zum Termin der Preisverleihung noch an keinem anderen Preis-

ausschreiben teilgenommen haben, die weder publiziert sind noch bei einem Verlag zur Veröffentlichung ausstehen.

Die Arbeiten sollen in deutscher Sprache eingereicht werden und möglichst einen Umfang von 30 Seiten nicht überschreiten.

Die Höhe des Preises, der ausnahmsweise teilbar ist, beträgt DM 20000,-.

Die Beurteilung und Auswahl der Arbeiten erfolgt durch ein vom Kuratorium der Deutschen Therapiewoche

berufenes Prüfungskollegium. Die Veröffentlichung der prämierten Arbeit erfolgt in der Zeitschrift Therapiewoche,

dem offiziellen Organ der Deutschen Therapiewoche, ggf. in gekürzter Fassung.

Die Bewerber werden gebeten, ihre Arbeiten bis zum 31. Mai 1988 beim Ärztlichen

Geschäftsführer der Deutschen

Therapiewoche, Dr. med. P. Hoffmann, Kaiserallee 30, 7500 Karlsruhe 21, einzureichen.

Anfragen, die den Preis

betreffen, sind ebenfalls an diese Adresse zu richten. Die Arbeit und ein kurzes beigefügtes Autorreferat sollen ohne

Namensvermerk oder Hinweis auf den Autor sein. Name und Anschrift des Bewerbers bitten wir in einem

verschlossenen Umschlag dem Manuskript beizufügen.

Die Verleihung des Preises erfolgt bei der Eröffnungsfeier der 40. Deutschen Therapiewoche die in der Zeit vom

27. August bis 31. August 1988 in Karlsruhe stattfindet.