

# Immuntherapie bei Lungenkrebs

## Ein neues Standbein für die Krebstherapie

**Seit Jahrzehnten basiert die Krebstherapie auf drei Standbeinen: Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie. Doch derzeit gewinnt ein innovatives viertes Standbein immer mehr an Bedeutung: die Immuntherapie. Wie sie funktioniert und welche erfolgversprechenden Daten bereits vorliegen, erläuterte Prof. Dr. med. Steven M. Albelda aus Philadelphia auf dem diesjährigen Jahreskongress der European Respiratory Society.**

Das ist ein Paradigmenwechsel», betonte Albelda. Wurde dieser Ansatz noch vor wenigen Jahren belächelt, wird die Immuntherapie heute als ernstzunehmender neuer Weg in der Krebstherapie gesehen. Doch was eigentlich ist unter diesem Begriff zu verstehen?

Das Prinzip der Immuntherapie bei Krebs basiert auf der veränderten Proteinzusammensetzung von maligne veränderten Zellen, die es dem Immunsystem ermöglicht, diese Zellen als «fremdartig» zu erkennen und abzutöten. Doch die erfolgreich wachsenden Tumoren sind ihrerseits in der Lage, diese gegen sie gerichtete Abwehr auszuschalten. Es gilt also, das System wieder anzuschalten und so die Abtötung der Tumorzellen durch das körpereigene Abwehrsystem in Gang zu bringen. Die primären Effektorzellen in der Krebsabwehr sind dabei die T-Zellen vom Typ CD8.

In Analogie zur Impfung gibt es zwei prinzipielle Formen der Immuntherapie:

**Passive Immuntherapie:** Durch die Gabe von Antikörpern werden die Tumorzellen selbst attackiert. Ein neues Konzept in diesem Bereich ist, dass die Antikörper nicht gegen die Tumorzellen selbst gerichtet sind, sondern gegen Regulationsstrukturen auf den gegen den Tumor gerichteten Abwehrzellen – hier zu gehört auch das Prinzip der Checkpointblockade. **Aktive Immuntherapie:** Hier wird das Immunsystem spezifisch stimuliert, um selbst die Abwehr gegen den Tumor zu starten – eben wie bei einer aktiven Impfung. Doch es gibt hierzu auch weitere Ansätze, wie die Veränderung der unmittelbaren Tumorumgebung oder die genetische Transformation von Patienten-T-Zellen, damit diese den Tumor effektiver bekämpfen.

### Passive Immuntherapie – Antikörper gegen Tumorzellen

Die Injektion von Antikörpern, die gegen tumorspezifische Strukturen gerichtet sind, ist der wohl älteste Ansatz in der Immuntherapie. Diese Antikörper können verschiedene Funktionen haben:

- Sie können die Funktion von wichtigen Tumorrezeptoren, beispielsweise für Wachstumsfaktoren, hemmen.
- Sie können durch die Bindung an die Tumorzellen diese quasi «markieren» für eine effektive Zerstörung durch die körpereigene zellvermittelte Abwehr – diesen Ansatz bezeichnet man als ADCC («Antibody-Dependent Cell mediated Cytotoxicity») (Abbildung 1). Bekannte Beispiele zu diesem Ansatz sind die Antikörper Rituximab und Cetuximab.

- Sie können als Immunkonjugate Toxine an die Tumorzellen bringen.
- Sie können die inhibitorischen Rezeptoren an Anti-Tumor-Lymphozyten blockieren und diese somit aktivieren – das ist die Checkpointblockade.

Ein Beispiel für diesen Ansatz bei Lungenkrebs ist Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen EGFR («Epidermal Growth Factor Receptor»). Durch die Blockade dieses Wachstumsfaktors wird das Tumorwachstum gehemmt. Doch neben diesem Haupteffekt gibt es noch einen weiteren: Denn Cetuximab kann auch direkt an die Tumorzellen binden und diese markieren. Und wenn dies geschieht, dann werden die Tumorzellen von Effektorzellen wie natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), Monozyten und neutrophilen Granulozyten erkannt und vernichtet.

Antikörper, die gegen Tumorepitope gerichtet sind, können als Immunkonjugate mit verschiedenen Toxinen, radioaktiven Isotopen oder auch Medikamenten gekoppelt werden. Ein Beispiel hierfür, das sich derzeit in der klinischen Prüfung befindet, ist das rekombinante Immunotoxin SS1P in der Therapie von Mesotheliomen. Der hierfür entwickelte Antikörper bindet hochspezifisch an Mesothelin, welches auf Mesotheliomzellen überexprimiert ist. Dieser Antikörper wurde an das hochgradig zelltoxische Exotoxin PE38 von *Pseudomonas aeruginosa*, das erst innerhalb der Zellen aktiviert wird und somit ausserhalb der Zielzellen nicht toxisch wirkt, konjugiert. Der Antikörper bindet also an die Mesotheliomzellen und wird von diesen aufgenommen. In der Tumorzelle erledigt dann das so mitgenommene Toxin den Rest und tötet die Zelle. In einer noch laufenden klinischen Studie wird dieser Antikörper zusammen mit klassischer Chemotherapie getestet. Die bisherigen Daten sind, wie Albelda von den beteiligten Kollegen berichtet wurde, «vielversprechend».



Abbildung 1:  
ADCC: Wichtiger Mechanismus zur Abtötung von Tumorzellen durch therapeutische Antikörper

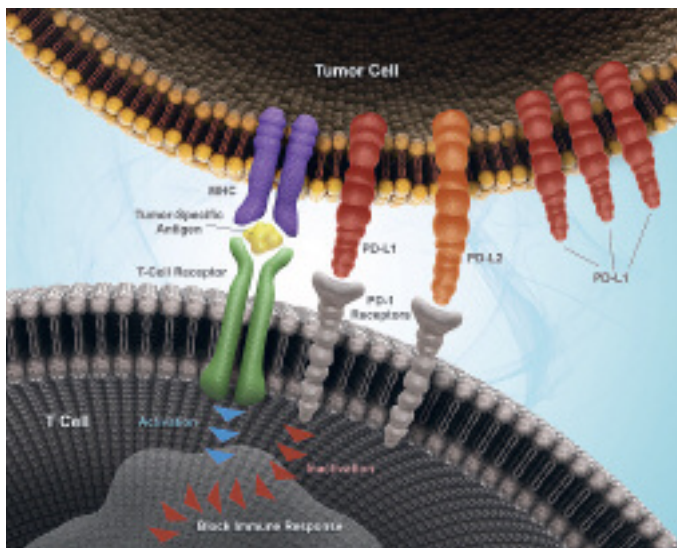


Abbildung 2: Zu den wichtigsten derzeitigen Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie gehören die Checkpointinhibitoren, wie zum Beispiel PD-1 oder sein Ligand PD-L1. (Quelle: MSD MERCK SHARP & DOHME AG)

### Weitere experimentelle Ansätze zur Immuntherapie

Weitere Ansätze zur aktiven Immunisierung befinden sich derzeit in einem eher experimentellen Stadium, doch mit zum Teil beeindruckenden Resultaten bei einzelnen Patienten:

**Adoptiver T-Zell-Transfer:** T-Zellen sind die primären Effektorzellen der Immuntherapie. Physiologischerweise besitzt jede T-Zelle einen T-Zell-Rezeptor, der an ein spezifisches Antigen bindet. Die meisten T-Zellen mit einer starken Reaktivität für körpereigene Antigene – wie zum Beispiel für Mesothelin – werden aus dem Körper eliminiert, um Autoimmunreaktionen zu verhindern. Somit können sie auch nicht diejenigen Krebszellen eliminieren, die diese Antigene exprimieren. Doch es ist heute möglich, die wenigen T-Zellen, die spezifisch mit Tumorantigenen reagieren, zu selektieren, ausserhalb des Körpers zu vermehren und dann zu reinfundieren. Dieser Ansatz wurde bereits erfolgreich durchgeführt. Wiederum waren es in erster Linie Melanome, bei denen sich deutlich sichtbare Tumorregressionen innerhalb weniger Tage nachweisen liessen. Das Konzept funktioniert also, betonte Albelda. Nun heisst es, einen gangbaren Weg für eine breitere Anwendung eines solchen Verfahrens zu finden.

**Gentechnisch veränderte T-Zellen:** Hierbei werden entweder hochreaktive T-Zell-Rezeptoren in die T-Zellen der Patienten eingebaut oder sogar künstliche T-Zell-Rezeptoren produziert, die dann eine bessere Reaktivität gegen die Tumoren ermöglichen. Solche gentechnisch hergestellten T-Zell-Rezeptoren können beispielsweise mithilfe von Retro- oder Lentiviren in periphere T-Zellen der Krebspatienten integriert werden, die dann reinfundiert werden. Derzeit läuft eine grosse Studie, die dieses Verfahren bei Patienten mit ALL und CLL testet. In ersten Ergebnissen zeigten sich «dramatische Anti-Tumor-Antworten», wie Albelda berichtete: «Die Herausforderung ist nun, diesen Ansatz auch in soliden Tumoren umzusetzen.» Entsprechende Studien laufen derzeit unter Verwendung von Mesothelin als Antigen bei Patienten mit Mesotheliomen. Auch wurde bereits in Einzelfällen eine dramatische Abnahme der Tumorgrosse erzielt.

**In-situ-Vakzinierung:** Hierbei wird ein immunaktivierendes Zytokin (z.B. Interferon-alpha) direkt in den Tumor injiziert. Dieser Ansatz wurde bei 40 Mesotheliom-Patienten getestet, denen gentechnisch veränderte, mit Interferon-alfa gekoppelte und nicht vermehrfähige Adenoviren in den Pleuraspalt injiziert wurden. Die viralen Gefahrensignale erzeugten zusammen mit dem Interferon eine polyklonale Immunreaktion, die auch den Tumor erfasste. Anschliessend erfolgte eine Standard-Chemotherapie. Zumindest bei denjenigen mit epithelialen Tumoren konnte eine deutliche Steigerung der Überlebensraten erzielt werden. Eine entsprechende randomisierte Multizenterstudie ist derzeit in Planung.

### Checkpoint-Inhibitoren

Zu den wichtigsten derzeitigen Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie gehören die Checkpointinhibitoren. Das zugrunde liegende Konzept basiert auf einer wesentlichen Eigenschaft des Immunsystems: Wir tragen ein hochentwickeltes Abwehrprogramm in uns, das sehr schnell auf fremde Eindringlinge wie Bakterien, Viren und Parasiten reagieren kann. Durch diese schnelle Abwehrreaktion können aber auch Kollateralschäden am normalen Gewebe entstehen. Um diese möglichst gering zu halten, ist es sehr wichtig, dass diese Abwehrreaktion auch sehr schnell wieder gebremst werden kann, und hierfür hat der Körper sehr effektive Bremsensysteme entwickelt. Es gibt also am T-Zell-System viele intrinsische Mechanismen, über welche solche Abwehrreaktionen schnell wieder abgeschaltet werden können. Und viele Tumoren, die es geschafft haben, der Immunabwehr zu entgehen und im Körper zu wachsen, tun dies, weil sie es geschafft haben, die gegen sie gerichtete Abwehr über solche Mechanismen abzuschalten. Daraus ergibt sich der Ansatz, solche «Bremsen» wieder zu lösen, damit die spezifische Immunabwehr gegen die entarteten Zellen wieder funktioniert. Das bedeutet, «die Blocker zu blockieren», wie Albelda erläuterte.

Während dieser Ansatz bei chronischen Infektionen, wie HIV- oder Hepatitisinfektionen, nicht zu funktionieren scheint, gibt es im Bereich der Tumorthherapie bereits vielversprechende Konzepte. Sie richten sich gegen zwei wichtige Inhibitoren des T-Zell-Systems: die Oberflächenrezeptoren CTLA-4 («Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4») und PD-1 («programmed death receptor-1»).

Der derzeit wohl prominenteste klinisch etablierte Vertreter dieses Ansatzes ist Ipilimumab (Yervoy®), ein monoklonaler Antikörper gegen CTLA-4, der die Therapie von Melanom-Patienten revolutioniert hat: CTLA-4 brems über ein kostimulatorisches Signal die T-Zell-Aktivierung, und diese «Bremse» wird durch Ipilimumab nun ihrerseits neutralisiert, sodass die zytotoxischen T-Zellen weiter aktiviert bleiben, weiter proliferieren und die Tumorzellen effektiv abtöten können. Nach erfolgreicher Zulassung zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurde Ipilimumab nun auch in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIB/IV, in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin, geprüft. In der Subgruppe von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen konnte ein Effekt auf das progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden.

Ein weiterer Ansatz ist die Blockade des zweiten Checkpoint-Hemmers PD-1 oder seines Liganden PD-L1. PD-1 wird auf Immunzellen exprimiert, seine Liganden PD-L1 und PD-L2 hingegen auf der Oberfläche von Tumorzellen. Bindet PD-1 an einen dieser Liganden, führt dies zur Inaktivierung der Immunzelle und verhindert, dass diese den Tumor angreift. Daher lässt sich mit hemmenden Antikörpern sowohl gegen PD-1 selbst als auch gegen seine Liganden dieser Signalweg der Immunabschaltung hemmen und so die Abwehrreaktion gegen den Tumor fördern. Auch dieser Ansatz wurde bereits bei Patienten mit therapierefraktärem, nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht. So konnte beispielsweise bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Lunge durch die Gabe eines Anti-PD-L1 eine Tumorschrumpfung – zum Teil auch über längere Zeiträume – erreicht werden. Derzeit befinden sich nach Kenntnis von Albelda mindestens 4 monoklonale Antikörper gegen PD-1 und -2 gegen PD-L1 in der klinischen Entwicklung der Phasen I und II. Erst Anfang

September hat der Anti-PD1 Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD die US-Zulassung für die Melanom-Therapie erhalten (Abbildung 2). «Daher denke ich, dass wir von diesen Studien in den nächsten Jahren viele neue Ergebnisse sehen werden, und vermutlich ist dies das Gebiet, auf dem die Immuntherapie des Lungenkrebses am schnellsten ihre Effekte zeigen wird», betonte Albelda.

Eine der wichtigsten offenen Fragen ist: Welcher Patient sollte behandelt werden? Gibt es Marker, die vorhersagen können, welche Patienten ansprechen werden? Denn es zeigt sich, dass es immer eine Subgruppe von Patienten ist, die auf die Immuntherapie anspricht, während andere Patienten überhaupt keine Effekte zeigen. Deshalb wird begleitend zu den Therapiestudien auch nach solchen Markern gesucht. Dabei hat sich gezeigt, dass die Expression der Checkpoint-Liganden Unterschiede zeigt – so gibt es Tumore, die sehr viel PD-L1 exprimieren, andere wiederum nicht. Es ist daher davon auszugehen, dass durch solche immunhistochemischen Untersuchungen eine personalisierte Immuntherapie mit besserer Erfolgsquote möglich sein wird.

### Aktive Immuntherapie

Bei der aktiven Immuntherapie wird das spezifische Immunsystem stimuliert, um die Erkennung und Abtötung der Tumorzellen zu steigern. Die Ansätze hierfür ergaben sich aus dem vermehrten Verständnis der Tumor-Immunologie: Um eine spezifische Immunantwort überhaupt in Gang zu bringen, müssen die Tumor-Antigene von stimulierten dendritischen Zellen in die lokalen Lymphknoten transportiert und dort den T-Zellen präsentiert werden. Bereits bei diesem Vorgang kann es zu Problemen kommen: Die Antigen-präsentierenden Zellen können unzureichend aktiviert sein und so kaum zur Stimulation der T-Zellen führen, oder sie induzieren sogar eine Immuntoleranz – ein nicht seltenes Phänomen in der Tumorimmunologie. Das andere Problem ist die schnelle Wiederabschaltung der Immunantwort durch die oben beschriebenen Checkpoint-Antigene oder auch durch regulatorische T-Zellen (Tregs). Wenn die T-Zellen in den Lymphknoten erst einmal aktiviert sind, müssen sie sich vermehren, über die Zirkulation zu den Tumoren wandern, dort mit der lokalen Tumorumgebung interagieren und letztlich durch Bindung an die Tumorzellen diese abtöten. «Doch die Tumorumgebung ist kein guter Ort für T-Zellen», betonte Albelda. Denn es gibt mehrere Faktoren, die sie dort bei ihrem Job behindern:

- Intrinsische Mechanismen wie PD-L1 auf der Tumoroberfläche schalten sie ab.
- Aber auch körpereigene Zellen, wie die Tregs oder auch Makrophagen, können ihre Aktivität bremsen.
- Sowohl die Tumorzellen selbst wie auch die regulatorischen körpereigenen Zellen produzieren immunsuppressive Zytokine, wie PGE<sub>2</sub>, TGFbeta oder Interleukin-10.
- Auch die metabolische Umgebung, die durch Hypoxie, niedrigen pH und reaktive Sauerstoffradikale geprägt ist, brems die Aktivität der T-Zellen.

«Das ist eine wirklich schwere Aufgabe für die T-Zellen», so Albelda weiter.

Die aktive Immuntherapie, die bisher am meisten versucht wurde, funktioniert wie eine aktive Impfung gegen die Tumorantigene: Durch die «Impfung» mit einem Antigen wird eine Immunantwort gegen dieses Antigen induziert. Und das kann man nicht nur mit Bestandteilen von Mikroben zur Infektionsabwehr versuchen, sondern auch mit entsprechenden Bestandteilen von Tumorzellen, die den Patienten injiziert

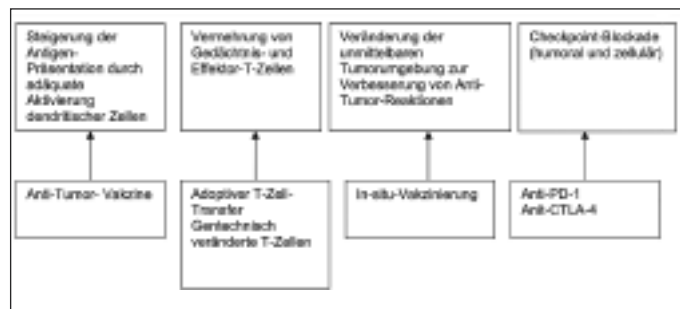


Abbildung 3: Ansätze zur Immuntherapie im Überblick

werden. Als eine erste Anti-Tumor-Vakzine wurde Provenge® für Patienten mit metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakarzinom in den USA und in der EU zugelassen. Für diese Therapie werden körpereigene antigenpräsentierende Zellen ausserhalb des Körpers mit einem Fusionsprotein aus prostatespezifischer saurer Phosphatase und GM-CSF stimuliert. Die so aktivierten antigenpräsentierenden Zellen werden dann reinfundiert, um im Körper der Patienten die spezifische T-Zell-Reaktion gegen die Tumorzellen zu fördern. In den Zulassungsstudien konnte das Gesamtüberleben der Patienten gesteigert werden. Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom gab es mehrere getestete Ansätze, die allerdings in der Mehrzahl keine überzeugenden Daten liefern konnte. Derzeit werden noch zwei Ansätze in Phase III geprüft.

### Wo stehen wir heute?

Trotz aller bisherigen Erfolge (siehe auch *Kasten*) bleiben noch eine Menge Herausforderungen. Dass diese Ansätze bisher nicht zur Heilung von Krebs geführt haben, liegt nach Einschätzung von Albelda auch daran, dass die neuen Methoden bisher zum Grossteil an Krebspatienten im Endstadium geprüft wurden. Dagegen sieht er langfristig die grösseren Erfolgsaussichten bei kleineren Tumoren.

Eine wesentliche Einschränkung ist aber auch, dass die immuntherapeutischen Ansätze bisher immer einzeln, eventuell noch in Kombination mit den klassischen Tumortherapien, geprüft wurden. Doch es werde vermutlich Sinn machen, Ansätze zur Stimulation der Abwehrzellen mit einer Blockade der hemmenden Faktoren zu kombinieren. Denn wo der «Antrieb» nicht funktioniert – also die Stimulation der Abwehrzellen – wird ein alleiniges Lösen der Bremse durch die Checkpoint-Blockade nichts nützen. Und vice versa: Was nützt der stärkste Antrieb, solange die Bremse hält? Zusammen aber – Gas geben und Bremse lösen – macht es Sinn. Doch das ist noch Zukunftsmusik. Derzeit gilt es zunächst, die Einzelansätze auf den Markt zu bringen.

**Carola Weiss**

Quelle: «Beyond tyrosine kinase inhibition: promising new developments in molecular oncology», Symposium 311 anlässlich der Jahrestagung der European Respiratory Society am 8. September 2014 in München.