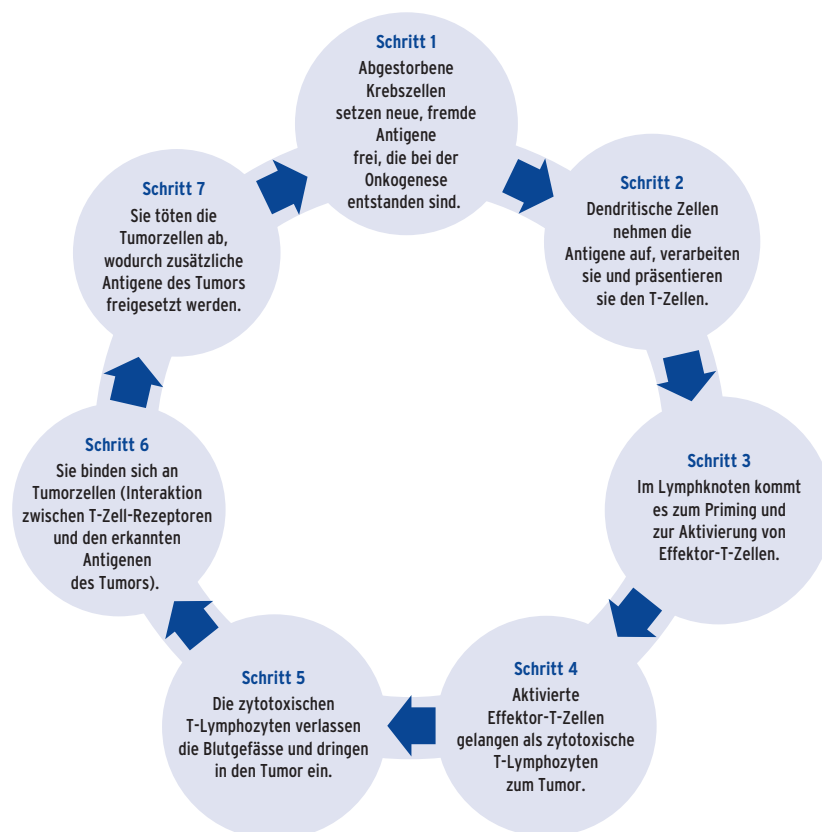


# Neue Melanomtherapien

Immuntherapien sind beim Melanom besonders wirksam

Von allen Tumoren weisen maligne Melanome am meisten Mutationen auf. Beim Melanom hat also UV-Licht mehr genetische Veränderungen induziert als das Rauchen beim Lungenkarzinom. Es hänge wahrscheinlich mit der hohen Mutationshäufigkeit zusammen, dass die Immuntherapie beim Melanom besonders wirksam ist, so Prof. Dr. Reinhard Dummer, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, an den 4. Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen.

Ausgelöst durch viele fehlerhafte genetische Informationen, entstehen an der Oberfläche der Tumorzellen neuartige Epitope, die dem Immunsystem nicht bekannt sind, sodass es mit wirksamen Immunantworten darauf reagiert. Für den delikaten Balanceakt zwischen Reaktionen auf Epitope, die als fremdartig erkannt werden, und der Vermeidung schädlicher Autoimmunreaktionen ist der Krebs-Immunitäts-Zyklus zuständig (1). An jedem der 7 Schritte in diesem Zyklus sind zahlreiche stimulatorische Faktoren beteiligt, welche die Immunreaktion ankurbeln, und ebenso inhibitorische Faktoren, welche die Immunreaktion abschwächen und die Autoimmunität verhindern (Abbildung 1).



Die 7 Schritte im Krebs-Immunitäts-Zyklus (nach Referenz [1])

## Ipilimumab und Anti-PD-1-Antikörper

Die Immunabwehr gegenüber Krebs ist ein zyklischer Prozess, der allmählich stärker wird und breitere T-Zell-Antworten umfasst. Die in den Zyklus eingreifenden inhibitorischen Faktoren können aber die Immunabwehr durch negative regulatorische Feedback-Mechanismen limitieren oder ihre Entwicklung stoppen. Bei Krebspatienten funktioniert der Krebs-Immunitäts-Zyklus nicht optimal (1). Antigene des Tumors können der Erkennung entgehen, dendritische Zellen und T-Zellen können die Antigene fälschlicherweise nicht als fremd erkennen und regulatorische T-Zell-Antworten statt Effektor-T-Zell-Antworten in

Gang setzen, T-Zellen können daran gehindert werden, sich in den Tumor einzuschleusen, und Faktoren im Mikromilieu des Tumors können Effektor-T-Zellen supprimieren. Ziel der Immuntherapie bei Krebs ist es, den Krebs-Immunitäts-Zyklus in Schwung zu bringen, damit die Immunität stärker und breiter wirksam wird, ohne dabei aber überschiessende inflammatorische Autoimmunreaktionen zu provozieren (1). Anders als die Therapie mit zielgerichteten Kinaseinhibitoren wirkt die Immuntherapie unabhängig vom Mutationsstatus, der durch Mutationstestung eruiert wird (2).

Ipilimumab greift im Schritt 3 bei der Instruktion der T-Lymphozyten in den Zyklus ein. Das Immuncheckpointprotein CTLA4 (zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4), das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird, hemmt als negativer Regulationsfaktor die T-Zell-Aktivierung. Zur vollen T-Zell-Aktivierung ist neben der Stimulierung über den T-Zell-Rezeptor ein kostimulierendes Signal nötig (Bindung von B7 auf der antigenpräsentierenden Zelle an CD28 auf der T-Zelle). Als Homolog von CD28 konkurriert CTLA4 auf der T-Zelle mit CD28 um die Bindung an B7

## Immuntherapie beim fortgeschrittenen Melanom

Dauerhafter Nutzen und Langzeitüberleben?

- ▲ Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV betrug vor der Ära der modernen Behandlungsmöglichkeiten (Immuntherapie und molekular gezielte Therapien) bei Verwendung von Standardtherapien wie Dacarbazin lediglich 6 bis 10 Monate, und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug nur gerade 10 Prozent (3).
- ▲ Neue Fortschritte in der Therapie konnten die Erwartungen an das 5-Jahres-Überleben auf 20 Prozent verdoppeln (3).
- ▲ In klinischen Studien mit Ipilimumab (Yervoy®) konnte bei einer Untergruppe von Patienten ein dauerhaftes Ansprechen erreicht werden (3).
- ▲ Eine Metaanalyse von gepoolten Daten aus Ipilimumabstudien (1861 Melanompatienten) ergab eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 22 Prozent. 3 Jahre nach Therapiebeginn bildete sich in der Kaplan-Meier-Kurve ein Plateau, das sich über einen 10-jährigen Follow-up-Zeitraum erstreckte. Bei 20 Prozent betrug das Langzeitüberleben bis zu 10 Jahre. Einige Patienten hatten im Verlauf mit der Behandlung aufgehört. Möglicherweise kann es also nach der Ipilimumabtherapie auch zum behandlungsfreien Langzeitüberleben kommen (3).

mit dem Ziel, das kostimulierende Signal zu hemmen und die T-Zell-Aktivierung herunterzuregulieren. Ipilimumab, ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der an CTLA4 bindet, blockiert die Interaktion zwischen CTLA4 und B7. Das wirkt sich als «Lösen der Bremse der T-Zell-Aktivierung» aus (2). Aufgrund von zwei Phase-III-Studien wurde Ipilimumab (Yervoy®) bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener (nicht resezierbarer oder metastasierter) Melanome zugelassen, wenn die Patienten zuvor bereits eine Therapie erhalten hatten.

Anti-PD-1-Antikörper greifen im Schritt 7 bei der Abtötung der Krebszellen in den Zyklus ein. Der programmierte Zelltod-Inhibitor PD-1, der auf T-Zellen zu finden ist, wird aktiviert durch den Liganden PD-L1, der auf den Tumorzellen und im Mikromilieu des Tumors exprimiert wird. Der Ligand erreicht, dass die Abtötung der Tumorzellen durch zytotoxische T-Lymphozyten beeinträchtigt wird. Wenn die Interaktion zwischen dem Liganden und PD-1 durch einen therapeutischen Antikörper blockiert wird, erhalten die zytotoxischen Antitumor-T-Zellen ihre «Lizenz zum Töten» zurück. Da die immunsuppressiven Signale (Liganden) vorwiegend durch den Tumor freigesetzt werden, resultiert bei der PD-1-Blockade im Vergleich zur CTLA4-Inhibition eine grössere Antitumoraktivität bei weniger Nebenwirkungen (2).

In mehreren Phase-III-Studien werden derzeit Wirksamkeit und Toxizität der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom getestet. Die europäische Arzneimittelagentur EMA hat den Zulassungsantrag für Pembrolizumab (MK-3475) zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms Ende Juni 2014 zur Prüfung angenommen. Pembrolizumab bewirkt eine duale Ligandenblockade des PD-1-Signalwegs. Der



Abbildung 2: Akrales Melanom  
(Foto: Dr. Marguerite Krasovec Rahmann)

humanisierte monoklonale Anti-PD-1-Antikörper blockiert die Interaktion zwischen PD-1 auf T-Zellen und den Liganden PD-1 und PD-2 und reaktiviert dadurch die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort.

## Kombinierte Blockade von zwei Immuncheckpoints

In klinischen Studien werden auch Kombinations- und Sequenztherapien von Anti-CTLA4- und Anti-PD-1-Antikörpern beim fortgeschrittenen Melanom getestet. In einer Studie erhielten 53 Patienten eine Simultantherapie von Ipilimumab und Nivolumab in Kombination (4). Die objektive Ansprechrate betrug 40 Prozent. Eine klinische Wirkung (Ansprechen oder Stabilisierung) wurde bei 65 Prozent erreicht. Bei 53 Prozent der Patienten, die mit kombinierter Immuncheckpointblockade in Höchstdosis (mit noch akzeptablen Nebenwirkungen) behandelt wurden, kam es zum objektiven Ansprechen mit einer Tumorreduktion von 80 Prozent oder mehr. Bei 53 Prozent der Patienten kam es mit der simultanen Kombinationstherapie zu Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4. Diese waren reversibel und qualitativ vergleichbar mit den bei Monotherapie beobachteten Nebenwirkungen (4). ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Chen DS et al. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1–10.
2. Leiter U et al. Zielgerichtete und immunologische Therapieansätze beim malignen Melanom. *Hautarzt* 2014; 65: 600–606.
3. McDermott D et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. *Cancer Treat Rev* 2014, available online.
4. Wolchok JD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–133.