

Immuntherapie beim malignen Melanom

Wie man körpereigene Abwehrmechanismen mobilisiert

Derzeit wird die Krebstherapie durch neue immuntherapeutische Ansätze revolutioniert. Diese Therapien lösen quasi die Bremsmechanismen, über welche die Tumoren sich vor den körpereigenen Abwehrmechanismen schützen. Wenn auch dieses Prinzip bei nahezu allen Krebsformen funktionieren dürfte, so ist es das maligne Melanom, zu dem derzeit die meisten klinischen Daten vorliegen.

Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie – das waren seit Jahrzehnten die klassischen Standbeine in der Krebstherapie. In den letzten Jahren entwickelte sich ein viertes Standbein: die Immuntherapie. Das Prinzip, das gerne als völlig neuer Ansatz tituliert wird, ist eigentlich gar nicht neu, sondern wurde nur vor Jahrzehnten aufgegeben. Denn bereits im 19. Jahrhundert machte der New Yorker Chirurg William Coley (1862–1936) die Beobachtung, dass bei einzelnen Krebspatienten die Krebsgeschwüre plötzlich schrumpften, wenn die Betroffenen ein Erysipel oder andere bakterielle Infektionen entwickelten. Daher verabreichte er auch anderen Tumorpatienten eine Mischung aus hitzeinaktivierten Streptokokken- und Serratia-Stämmen inklusive ihrer Endotoxine. Mit der Injektion dieser als «Coley-Toxin» bezeichneten Mischung direkt in die Tumorgeschwüre erreichte er beachtliche Erfolge, mit angeblichen Komplettremissionsraten von 22 Prozent (1). Doch mit dem Aufkommen von «neuen» Behandlungsformen wie Chemo- und Strahlentherapie geriet der immuntherapeutische Ansatz in Vergessenheit. Und es sollte fast ein Jahrhundert dauern, bis aus der therapeutischen Vergangenheit plötzlich wieder eine Revolution wurde. Denn heute ist die Immuntherapie plötzlich wieder der neue, bahnbrechende Ansatz mit Gütesiegel: So hat zum Beispiel das wissenschaftliche Journal «Science» die Krebsimmuntherapie im Jahr 2013 zum «Durchbruch des Jahres» gekürt (2).

Wie funktioniert Immuntherapie?

Im Grunde weisen Immuntherapien eine gewisse Ähnlichkeit zu Impfungen auf. Parallel zu diesen können die meisten Ansätze auch in passiv und aktiv unterteilt werden:

▲ Unter *passiver Immuntherapie* versteht man die Gabe von Antikörpern, durch welche die Tumorzellen selbst attackiert werden – also Antikörper gegen tumorspezifische Zielstrukturen.

▲ Bei der *aktiven Immuntherapie* wird durch die Applikation ausgewählter Antigene das körpereigene spezifische Abwehrsystem stimuliert, damit es selbst die Abtötung der Tumorzellen besser realisieren kann.

Ein etabliertes Beispiel für den passiven Ansatz sind Antikörper gegen EGFR (epidermal growth factor receptor). Der Transmembranrezeptor EGFR kommt im Grunde auf allen humanen Zellen vor, ist aber bei schnell wachsenden Geweben – so auch bei vielen Karzinomen – hochreguliert. Die gegen EGFR gerichteten monoklonalen Antikörper hemmen durch die Rezeptorblockade das EGFR-vermittelte Zellwachstum. Sie markieren aber auch die Zellen, an die sie binden, sodass diese von Killerzellen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten abgetötet werden. Klinische Beispiele für diesen Ansatz sind die EGFR-Antikörper Cetuximab bei HNO- und Kolorektalkarzinomen sowie Panitumumab bei Kolorektalkarzinomen. Doch mit der Gentechnik ist heute noch mehr möglich: Die gegen Tumorepitope gerichteten Antikörper können auch direkt mit Toxinen, radioaktiven Isotopen oder auch Medikamenten gekoppelt werden, sodass sie den Wirkstoff zur Tumorabtötung selbst an den Wirkort bringen. Ein Beispiel ist das Immunotoxin SS1P, das sich in der klinischen Prüfung zur Behandlung von Mesotheliomen befindet. Der eingesetzte Antikörper bindet hochspezifisch auf das bei diesen Tumoren hochregulierte Protein Mesothelin. An den Antikörper wurde PE38 gekoppelt, ein Pseudomonas-Endotoxin, das erst nach erfolgter Bindung und Einschleusung in die Zelle aktiviert wird. Phase-I-Ergebnisse zeigten eine deutliche Antitumoraktivität dieses Immunkonjugats bei Mesotheliompatienten (3).

Mit dem zunehmenden Verständnis der Tumorummunologie wurden auch Ansätze im Sinne einer aktiven Immuntherapie entwickelt. Ein häufig beobachtetes Phänomen, das es zu überwinden galt, war die Induktion einer Immuntoleranz, die durch regulatorische

Der PD-1-Signalweg

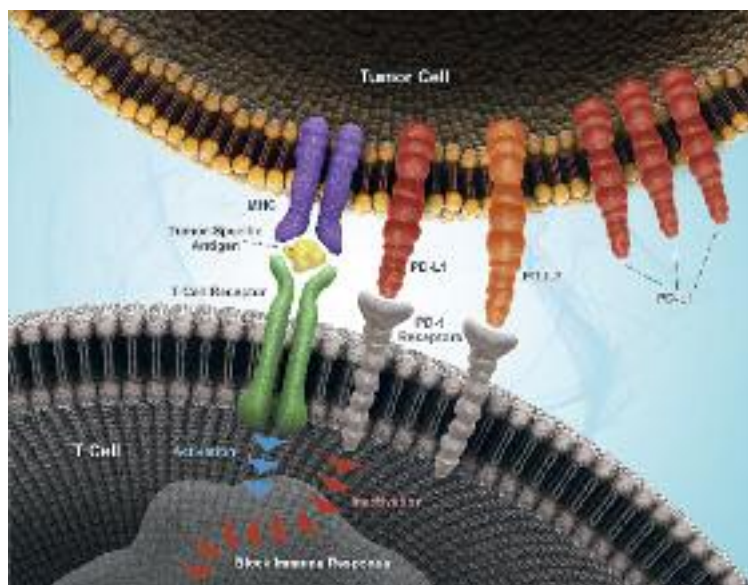


Abbildung: Zu den wichtigsten derzeitigen Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie gehören die Checkpoint-Inhibitoren wie zum Beispiel PD-1 oder sein Ligand PD-L1. (Abb. MSD SHARP & DOHME GmbH)

T-Zellen (Tregs) vermittelt wurde. Doch selbst bei einer Aktivierung der «richtigen» zytotoxischen T-Zellen ist oft der immunologische Kampf gegen den Tumor noch nicht gewonnen. Dazu müssen sich die T-Zellen erst einmal vermehren und über die Zirkulation die Tumorgewebe erreichen, um dort über eine spezifische Bindung an die Tumorzellen diese auch abtöten zu können. Doch auch daran werden sie oft gehindert – und das nicht nur von den Tumorzellen, sondern auch von bremsenden Partnern des eigenen Immunsystems wie Tregs und Makrophagen. All diese Zellen können nämlich immun-suppressive Zytokine produzieren. Auch die metabolischen Umgebungsfaktoren im Tumor, die sich durch Hypoxie, eine hohe Konzentration an freien Sauerstoffradikalen und ein azidotisches Milieu auszeichnen, bremsen die Aktivität der T-Zellen. Doch als diese Bremsen erkannt wurden, ergaben sich daraus wiederum therapeutische Ansätze.

Onkolytische Immuntherapie: Viren als Helfer

Mittlerweile werden verschiedene Wege beschritten, welche die durchaus vorhandenen spezifischen Immunzellen darin unterstützen, den Tumor zu zerstören. Eine Option ist die onkolytische Immuntherapie mithilfe von onkolytischen Viren. Ein solcher, bereits erfolgreich in der Phase III geprüfter Ansatz ist Talimogene Laherparepvec (T-VEC) zur Melanom-

therapie. Das Verfahren basiert auf modifizierten humanen Herpes-simplex-Viren vom Typ 1, denen gentechnisch das für den Wachstumsfaktor GM-CSF kodierende Gen ins Genom eingebaut wurde. Das attenuierte Virus vermehrt sich in den Tumorzellen und führt dort zum lytischen Zelltod, dadurch auch zur Freisetzung von Tumorantigenen sowie zur Produktion von GM-CSF, was wiederum die gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion verstärkt. Damit besitzt T-VEC sowohl lokale tumortoxische Effekte am Injektionsort als auch systemische immunaktivierende Effekte, welche zur Tumor- und Metastasenzerstörung über den Injektionsort hinaus führen (4). In einer Phase-III-Studie wurde T-VEC im Vergleich zur Injektion von GM-CSF bei Patienten mit nicht resektablem Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV geprüft. Nach Injektion von T-VEC kam es gegenüber der Vergleichsgruppe zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens um 4,4 Monate (23,3 Monate vs. 18,9 Monate, $p = 0,051$) (4). Komplette Remissionsraten wurden in der T-VEC-Gruppe bei 10,8 Prozent der Patienten berichtet, verglichen mit 0,7 Prozent in der Vergleichsgruppe. Durch die nachgewiesene Schrumpfung nicht injizierter Läsionen bestätigte sich die systemische Effektivität dieses Ansatzes (4). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag nach einer aktuellen Auswertung in der T-VEC-Gruppe bei 33,4 Prozent (5).

Checkpoint-Inhibitoren lösen die tumorinitiierten Bremsmechanismen

Als die grössten Hoffnungsträger der aktuellen Immuntherapie gelten die Checkpoint-Inhibitoren, deren Einsatz derzeit bei vielen, sehr unterschiedlichen Tumorentitäten geprüft wird. Diese Substanzen können die körpereigene Immunantwort auf Tumorerkrankungen fördern beziehungsweise ihre Herunterregulierung rückgängig machen. Solche Bremsmechanismen haben sich entwickelt, um im normalen Gewebe nach einer schnellen Immunaktivierung, zum Beispiel im Rahmen einer Infektion, die Kollateralschäden im gesunden Gewebe gering zu halten. Daher besitzt das Immunsystem auch intrinsische Bremsmechanismen, um die schnelle Abwehrreaktion auch ebenso zeitnah wieder abzuschalten. Und viele Tumoren, die erfolgreich einer Abwehrreaktion des Immunsystems entgehen, tun dies über die Förderung solcher natürlicher Abschaltmechanismen. Daraus ergibt sich wiederum die Chance, durch die therapeutische «Wiederanschaltung» der Immunreaktion die spezifische Abtötung der Tumorzellen durch das körpereigene Abwehrsystem zu fördern. Als wichtige Abschaltstrukturen, die von erfolgreich wachsenden Tumoren quasi missbraucht werden, wurden CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) und PD-1 (Programmed Death receptor 1) identifiziert.

Ipilimumab – die Pioniersubstanz in der Checkpoint-Blockade

CTLA-4 ist ein Oberflächenprotein auf T-Zellen, das über ein kostimulatorisches Signal die antigenvermittelte Aktivierung dieser Zellen unterdrückt. Mit Ipilimumab und Tremelimumab wurden monoklonale Antikörper gegen CTLA-4 entwickelt, die diesen Bremsmechanismus blockieren; die zytotoxischen T-Zellen bleiben weiter aktiviert und sind in der Lage, zu proliferieren und die Tumorzellen abzutöten. In klinischen Studien führten beide Antikörper bei Melanompatienten zu objektiven Ansprechraten bei zirka 10 Prozent der Behandelten (6). In den Phase-III-Studien mit Ipilimumab wurden Ansprechraten zwischen 11 Prozent mit der alleinigen Gabe und bis zu 15 Prozent mit Ipilimumab plus Dacarbazin erzielt (7). Die Responder waren somit zwar in der Minderheit, zeigten dafür aber ein langfristiges Ansprechen, sodass in den Verumgruppen auch in den Langzeit-

auswertungen bis zu vier Jahre ein Überlebensvorteil um 10 Prozent gehalten wurde. Das macht deutlich, dass die wenigen Patienten, die von diesem Ansatz profitieren, dafür meist einen langfristigen Benefit haben (8). Dem stehen allerdings auch unerwünschte Ereignisse gegenüber: Am häufigsten sind Enterokolitis, Hepatitis, Dermatitis und entzündliche Endokrinopathien (8). Denn durch die Entkopplung der T-Zell-Bremse werden nicht nur die Antitumorreaktionen, sondern generell die T-Zell-Funktionen verstärkt; das erhöht das Risiko für Autoimmunphänomene (9). Eine sorgfältige klinische Evaluation ist daher bei der Ipilimumabtherapie wichtig (8).

PD-1-Hemmung – Checkpoint-Blockade der nächsten Generation

Die zweite Abschaltstruktur, die in der Immuntherapie angegangen wird, ist der PD-1-Checkpoint. Dieser besteht aus dem T-Zell-Rezeptor PD-1 und seinen

Liganden PD-L1 und PD-L2 auf den Tumor- beziehungsweise Gewebezellen selbst sowie auf antigen-präsentierenden Zellen. Im Normalfall führt die Bindung zwischen PD-1 und einem der beiden Liganden zur Inaktivierung der T-Zelle. Daher können Tumorzellen durch die Expression dieser Liganden den Angriff durch die T-Zellen verhindern. Mit monoklonalen Antikörpern gegen PD-1 oder die beiden Liganden lässt sich diese Immunabschaltung verhindern, wodurch letztlich die Abtötung der Tumorzellen gefördert wird. Derzeit befinden sich mindestens sieben Hemmstoffe dieses Signalwegs in der klinischen Entwicklung (10). Bereits weit vorangekommen ist die Entwicklung von Pembrolizumab und Nivolumab, zwei Antikörpern gegen PD-1. Durch die Blockade von PD-1 wird dessen Anheftung sowohl an PD-L1 als auch an PD-L2 verhindert.

Im Unterschied zum CTLA-4-Checkpoint befindet sich also der PD-1-Checkpoint direkt an der Tumorzelle. Deshalb erhoffte man sich von der Entwicklung der PD-1-Checkpoint-Hemmer im Vergleich zu dem Ansatz an CTLA-4 ein besseres Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis; und nach den bisher vorliegenden Daten hat sich diese Erwartung auch bestätigt: So sind bei Melanompatienten unter Pembrolizumab die Remissionsraten gegenüber Ipilimumab verdreifacht, während gleichzeitig weniger Nebenwirkungen registriert werden. Das zeigte sich beispielsweise bereits in der Studie KEYNOTE 001: In einer gepoolten Analyse der Daten von 411 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, lag die Ansprechrate nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten bei 34 Prozent. Bei 81 Prozent dieser Patienten blieb das Ansprechen auch langfristig erhalten, und das mediane Gesamtüberleben lag bei 25,9 Monaten (11). In der aktuell publizierten Studie KEYNOTE 006 wurden mit Pembrolizumab, wenn es alle zwei Wochen verabreicht wurde, bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Ein-Jahres-Überlebensraten von 74,1 Prozent (bei Applikation alle zwei Wochen) beziehungsweise 68,4 Prozent (Applikation alle drei Wochen) erzielt, verglichen mit 58,2 in der Ipilimumab-Vergleichsgruppe. Dagegen waren die therapieassoziierten Nebenwirkungen der Schweregrade drei bis fünf in den Pembrolizumabgruppen mit 13,3 Prozent beziehungsweise 10,1 Prozent seltener als in der Ipilimumabgruppe mit 19,9 Prozent. Im Vergleich zu Ipilimumab wurden insgesamt sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben bei gleich-

zeitig weniger Toxizität verbessert (12). Allerdings sind auch unter PD-1-Hemmern schwere Autoimmunphänomene als Nebenwirkungen zwar seltener, aber eben doch möglich. So wurde aktuell beispielsweise aus der Universitätsklinik Basel ein Fall von einer Autoimmunmyokarditis bei einer 74-jährigen Melanompantin unter Pembrolizumabtherapie berichtet (13).

In den USA wurde Pembrolizumab für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms sowie für bestimmte Formen des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit dem Status einer «Breakthrough Therapy» bereits zugelassen. Die europäische EMA-Zulassung wird demnächst erwartet. Der Mitbewerber Nivolumab, der mit ähnlichen Studienresultaten aufwarten kann, ist in Japan und den USA für die Therapie des unresezierbaren malignen Melanoms zugelassen. ▲

Adela Žatecky

Referenzen:

1. Artikel über Dr. William Cole auf www.cancermonthly.com/iNP/view.asp?ID=207
2. Couzin-Frankel J: *Science* 2013; 342(6165): 1432–1433.
3. Hassan R et al.: Phase 1 Study of the Antimesothelin Immuntoxin SS1P in Combination With Permetrexed and Cisplatin for Front-Line Therapy of Pleural Mesothelioma and Correlation of Tumor Response With Serum Mesothelin, Megakaryocyte Potentiating Factor, and Cancer Antigen 125. *Cancer* 2014; 120(21): 3311–3319.
4. Agarwala SS: Intralesional therapy for advanced melanoma: promise and limitation. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 151–156.
5. Andtbacka RHI et al.: Final planned overall survival from OPTIM, a randomized Phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus GM-CSF for the treatment of unresected stage IIIB/C/IV melanoma (NCT00769704). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2014; 2(Suppl 3): P263.
6. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Rev Cancer* 2012; 12: 252–264
7. Ott PA et al.: CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Blockade: New Immunotherapeutic Modalities with Durable Clinical Benefit in Melanoma Patients. *Clin Cancer Res* 2013; 19(19): 5300–5309.
8. Nolting J et al.: Monoklonale Antikörper in der Onkologie. *FORUM* 2014; 29: 112–118.
9. Jäger D: Neue Konzepte in der Immuntherapie. *FORUM* 2014; 29: 119–120.
10. McDermott DF et al.: PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Medicine* 2013; 2(5): 662–673.
11. Ribas A et al.: Updated clinical efficacy of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab in 411 patients with melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 27: 1223. abstract.
12. Robert C et al.: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015, online first, doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
13. Läubli H et al.: Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2015; 3: 11.