

Interview

Tumorvakzine gegen Krebs

Erste Phase-III-Studie mit Lungenkrebspatienten läuft bereits

Das Immunsystem reagiert auf vielfältige Weise auf einen Tumor. Trotzdem reicht die körpereigene Abwehr häufig nicht aus, um die Krebszellen zu vernichten oder zumindest in Schach zu halten. Impfungen mit inaktivierten Tumorzellen oder aufgereinigten Tumorantigenen stimulieren eine tumorspezifische Immunantwort, die man therapeutisch nutzen kann. Wir sprachen mit Professor Alexander Knuth, Direktor der Klinik und Poliklinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich, über die Perspektiven einer breiten Anwendung von Tumorvakzinen in der Krebstherapie.

Professor Alexander Knuth ist seit fünf Jahren am USZ und war zuvor in Mainz, Seattle und Frankfurt am Main tätig. Seit vielen Jahren befasst er sich mit der Identifizierung und Charakterisierung von Tumorantigenen und der Entwicklung von Tumorvakzinierungsstrategien. Er zählt auf diesem Gebiet zu den international führenden klinischen Forschern,



Professor Alexander Knuth

und er war Mitglied des Mainzer Teams, das in den Achtzigerjahren aus den Melanomzellen einer Hautkrebspatientin eine Zelllinie etablierte, mit deren Hilfe man die Patientin nicht nur erfolgreich gegen ihren eigenen Tumor immunisierte, sondern aus der man später auch eines der prominentesten Tumorantigene gewann, das MAGE-1 (siehe Kasten).

Herr Professor Knuth, wie viele Patienten werden weltweit mit Tumorvakzinen behandelt?

Professor Alexander Knuth: Diese Therapien erfolgen zurzeit noch im Rahmen

von Studien, und die genauen Zahlen kenne ich nicht. Die für die breitere Anwendung am weitesten fortgeschrittene Immuntherapie erfolgt mit dem Tumorantigen MAGE-A3. Ein grosses internationales Pharmaunternehmen hat kürzlich die bis anhin grösste randomisierte und plazebokontrollierte Studie zur Behandlung von Lungenkrebspatienten gestartet, und zwar bei Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom in einem adjuvanten Setting, also nach entsprechender Operation und Chemotherapie plus/minus Vakzinierung mit MAGE-A3. Über 2000 Patienten werden in diese Studie eingeschlossen. Sie sehen also, die Immuntherapie ist zwar noch Gegenstand klinischer Forschung, aber mittlerweile läuft bereits eine grosse Phase-III-Studie bei einer wichtigen Tumorentität.

Also ist die Sorge unbegründet, dass diese Therapien für die breite Anwendung zu kompliziert und unwirtschaftlich seien und im experimentellen Stadium stecken blieben?

Knuth: Ich glaube, Dinge werden immer erst dann richtig wahrgenommen, wenn sie durch das Marketing grosser Firmen auch in die Praxen der niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen gelangt sind. Das Interesse an der Tumorimmunologie ist bei den grossen Pharmaunternehmen schon seit vielen Jahren sehr lebhaft. Wenn Sie einmal daran denken, wie lange es gedauert hat, bis der erste monoklonale Antikörper in die Klinik gekommen ist, dann sind 20 Jahre eine kon-

servative Schätzung. Mittlerweile ist zum Beispiel der gegen CD20 gerichtete Antikörper einer grossen Schweizer Firma gar nicht mehr aus der Therapie bei Lymphomen wegzudenken. In der Entwicklung der Impf- und Immuntherapie, die darauf abzielt, eine spezifische T-Lymphozytenaktivität zu induzieren, ist noch gar nicht so viel Zeit seit der Identifikation der ersten Antigene vergangen, die als Targets infrage kommen. Zum Beispiel wurde die Entdeckung der MAGE-Genfamilie 1991 publiziert. Dann hat es fast

10 Jahre gedauert, bis man den Wert dieser Moleküle für die Tumorbiologie und die Tumorimmunologie erkannt hat. Jetzt sind wir im Jahr 2008, also 17 Jahre nach der Klonierung der ersten MAGE-Gene, und es gibt bereits eine grosse Phase-III-Studie. Wir sind also gar nicht so spät dran, es ist konkordant mit der Zeit, die wir brauchten, um die ersten monoklonalen Antikörper in die Klinik zu bringen. Ich bin optimistisch und denke, dass bald auch andere Tumorantigene als Zielgruppe für spezifische Immuntherapien oder Vakzinierungen infrage kommen.

Man kennt mittlerweile sicher einige tausend Tumorantigene. Wie viele davon sind bereits in der Pipeline für eine potenzielle klinische Anwendung?

Knuth: Es sind vielleicht gut 100 Tumorantigene, die bisher in ersten Pilotstudien bei verschiedenen Krankheiten getestet wurden. Das ist aber kein Indikator dafür, welches nun das beste oder aus-

Tumorvakzine gegen Krebs

Kasten:

MAGE

MAGE steht für «Melanoma Associated Genes», eine Genfamilie, die aus einer humanen Melanomzelllinie kloniert wurde. Später entdeckte man, dass die MAGE-Genfamilie von vielen verschiedenen Tumoren exprimiert wird, nicht aber von normalen Zellen, mit Ausnahme von Keimzellen im Hoden. Die physiologische Funktion der MAGE-Gene oder der MAGE-kodierten Proteinantigene kennt man bis heute nicht.

Die MAGE-Antigenfamilie gehört zu der Gruppe der «Cancer/Testis-Antigens» (CT-Antigene), die charakteristischerweise auf dem X-Chromosom kodiert sind und ausser in bestimmten Tumoren in keinem anderen Normalgewebe zu finden sind ausser in Keimzellen. CT-Antigene sind intrazelluläre Antigene, die aufgrund ihres tumortypischen Expressionsmusters exzellente Kandidaten für eine spezifische Stimulation des Immunsystems sind. Die CT-Antigenexpression nimmt mit fortschreitender Tumorerkrankung in der Regel zu, und eine CT-antigenspezifische Immunantwort könnte somit auch protektiv wirken. Heute sind fast 100 CT-Antigene bekannt.

MAGE-A3-ASCI ist der Name eines Impfstoffs, der zurzeit in einer randomisierten und plazebokontrollierten Phase-III-Studie bei über 2000 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchuskarzinom (NSCLC) postoperativ getestet wird. Am ASCO-Kongress 2007 wurden die Resultate der entsprechenden Phase-II-Studie vorgestellt: 182 MAGE-A3-positive Patienten mit komplett reseziertem NSCLC der Stadien IB oder II hatten als adjuvante Therapie entweder MAGE-A3-ASCI (n = 122) oder Plazebo (n = 60) erhalten. Nach 28 Monaten trat bei 41 der 122 Patienten unter MAGE-A3-ASCI ein Rezidiv auf (30,6%), unter Plazebo waren es 26 von 60 Patienten (43,3%). Demnach konnte durch die postoperative Therapie mit MAGE-A3-ASCI das relative Rezidivrisiko um 27 Prozent gegenüber Plazebo gesenkt werden (p = 0,107).

sichtsreichste Tumorantigen ist. Auch unter den vielen tausend monoklonalen Antikörpern befinden sich nicht wenige mit einer Spezifität für Differenzierungsantigene, von denen man anfangs nicht ahnte, dass sie später in der Klinik einmal bedeutsam sein könnten, wie zum Beispiel das B-Lymphozyten-Differenzierungsantigen CD20. Und das sind heute die umsatzstarken Medikamente oder «Blockbuster». So wird es sich auch bei den Vakzinetherapien herauskristallisieren, welcher Ansatz der aussichtsreichste ist. Wir wissen aber schon heute, dass bestimmte Antigene ganz besonders immunogen sind und eine besondere biologische Bedeutung für den Tumor haben. An solchen Antigenen arbeiten wir zurzeit als Zielstrukturen für Vakzinierungsstudien oder auch für integrierte Immuntherapiekonzepte, bei denen spezifische Antikörper plus Tumorantigen zur T-Lymphozytenstimulierung verabreicht werden. Aufgrund unserer bisherigen Erfahrungen und der anderer Forscher beurteilen wir die therapeutischen Aussichten als günstig.

Gibt es neben MAGE noch andere Tumorantigene, für die sich die pharmazeutische Industrie bereits interessiert?

Knuth: Ja, es gibt eine ganze Batterie von Tumorantigenen, zu denen von verschiedenen Firmen Forschungsprogramme aufgelegt werden. Ich bin sicher, dass ein grosses Pharmaunternehmen nur dann Geld ausgibt, wenn es ein erfolgreiches Produkt erwartet, und ich persönlich bin ganz zuversichtlich, dass dies

der Fall sein wird.

Wie viele Patienten behandeln Sie hier in Zürich mit der Vakzinierung von Tumorantigenen?

Knuth: Wir nehmen auch an der bereits erwähnten grossen Phase-III-Studie mit dem MAGE-A3-Antigen teil, konzentrieren uns hier im Hause aber auf Phase-I/II-Studien mit neueren Tumorantigenen innerhalb unserer Forschungsprogramme. Für diese Phase-I/II-Studien sind kleine Patientenzahlen vorgesehen, nicht mehr als 30 bis 40 Patienten pro Studie. Die Anforderungen an unser For-

schungslabor hinsichtlich der Aufarbeitung zu jedem einzelnen Patienten sind hierbei so umfangreich, dass grössere Studien in diesem Rahmen gar nicht machbar wären.

In Deutschland stöhnen Forscher über den bürokratischen Overkill beim Genehmigungsverfahren für solche Studien. Wie sieht das in der Schweiz aus?

Knuth: Die Schweiz ist auf diesem Sektor vorbildlich. Hier gibt es beste Forschungsmöglichkeiten. Das wissenschaftliche Umfeld ist exzellent. Davon

konnte ich in früheren Zeiten nur träumen. Die Bedingungen für behördliche Genehmigungsverfahren sind transparent, und die Forschungsunterstützung ist grosszügig bemessen, sodass wir diese Arbeiten hier in Zürich in optimaler Weise voranbringen können. ♦

Auszüge aus einem Interview mit Professor Alexander Knuth zu Wirkmechanismen und Forschungsergebnissen der spezifischen Immuntherapie gegen Tumoren; das ausführliche Interview ist nachzulesen in der Aprilausgabe der Zeitschrift «TMJ – The Medical Journal, Schweizer Zeitschrift für Innere Medizin».