

# Immuntherapeutische Konzepte zur Behandlung von Hirntumoren: ein Revival?

**Immuntherapeutische Behandlungsansätze erleben derzeit nicht nur bei malignen Gliomen eine Renaissance. Nach überwiegend enttäuschenden Studien in den Achtziger- und Neunzigerjahren (1) ist dies unter anderem auf ein zunehmendes Wissen über die molekularen Abläufe und die Relevanz von Immunantworten, aber auch auf erste Wirksamkeitsnachweise beim Prostatakarzinom und Melanom im Rahmen von Phase-III-Studien zurückzuführen (2, 3).**



Christel Herold-Mende



Christine Dictus

**Christel Herold-Mende und Christine Dictus**

## Immunologische Aspekte in Gliomen

**B**ei malignen Gliomen WHO-Grad III und IV, den häufigsten bösartigen Hirntumoren im Erwachsenenalter, hofft man auf einen ähnlichen Durchbruch, da nur eine effektive systemische Therapie in der Lage sein wird, das infiltrative Wachstum und damit eines der Hauptprobleme in der Behandlung dieser derzeit unheilbaren Tumore zu bekämpfen. Darüber hinaus sind die bisher in Gliomstudien beobachteten Nebenwirkungen als eher gering einzustufen (grippeähnliche Symptome, Hautirritationen u.a.) (1). Bahnbrechende Arbeiten vor allem zu Kolonkarzinomen konnten zeigen, dass die Quantität und Qualität von Immunzellinfiltraten im Tumor mit einem besseren Überleben verbunden sind und ausserdem eine Vorhersage erlauben, inwieweit ein Patient von einer Chemotherapie profitieren könnte (4, 5). Auch bei Glioblastomen gibt es mittlerweile deutliche Hinweise darauf, dass das Überleben mit der Anzahl an in den Tumor einwandernden Effektor-T-Zellen zunimmt und dass bestimmte Faktoren in der Tumorumgebung hierbei eine wesentliche Rolle spielen (6). Ebenso konnte gezeigt werden, dass sich die Einwanderung von zytotoxischen T-Zellen in den Tumor und damit der T-Zell-Subpopulation, die für die Tumorzellabstossung verantwortlich ist, durch eine Vakzinierung mit patienteneigenen Tumorzellen verstärken lässt (7).

Trotz dieser vielversprechenden Beobachtungen gibt es eine Reihe von Limitationen und offenen Fragen, die vor dem erfolgreichen Einsatz von Immuntherapien zur Behandlung von Hirntumoren noch besser untersucht und beantwortet werden müssen. Hierzu zählt unter anderem die durch die Blut-Hirn-Schranke bedingte Immunprivilegiertheit des Gehirns, die den Übertritt von Immunzellen in das Gehirn und damit auch in den Tumor beeinträchtigt. Diese Schrankenfunktion wird zusätzlich durch tumorsezernierte Faktoren unterstützt. Beispielsweise führt von Gliomzellen

produziertes und in die Tumorumgebung sezerniertes TGF- $\beta$  zur Herunterregulation von für die Einwanderung von T-Zellen wichtigen Adhäsionsmolekülen aufseiten des Gefässsystems (6). Zusätzlich führen tumorsezernierte Faktoren zu einer immunsuppressiven Umgebung, indem sie die Effektorfunktion von Immunzellen beeinträchtigen und die vermehrte Bildung von sogenannten regulatorischen T-Zellen, die eine zytotoxische Antwort verhindern, bewirken können (8). Nicht zuletzt ist unser Wissen über geeignete immunogene Zielstrukturen, das heisst Antigene, die in der Lage sind, Effektorimmunantworten und letztlich eine Abstossung des Tumors auszulösen, noch sehr begrenzt. Einige kürzlich entwickelte Methoden lassen hoffen, dass sich diese Wissenslücke in den nächsten Jahren weitgehend schliessen lässt und dies die Entwicklung effektiverer Tumorpfostoffe erlaubt (9, 10).

## Immuntherapien in Gliomen

Prinzipiell unterscheidet man zwischen der sogenannten passiven und aktiven Immuntherapie. Unter der passiven Immuntherapie versteht man vor allem die Gabe von Antikörpern und Zytokinen. Dagegen ist es das Ziel der aktiven Immuntherapie, durch eine Vakzinierung zytotoxische T-Zell-Antworten gegen den Tumor beziehungsweise Tumorzellen auszulösen. Bei Gliompatienten werden derzeit vor allem zwei Arten von Vakzinierungstherapien erprobt:

- die Verwendung von patienteneigenen dendritischen Zellen (DCs), die entweder mit einem Lysat des Patiententumors oder tumorspezifischen Peptiden beladen werden
- die direkte Verwendung von Peptiden.

Erste Daten zu Vakzinierungstherapien in Gliomen stehen uns ausschliesslich aus Phase-I- und -II-Studien zur Verfügung, sodass einschränkend erwähnt werden muss, dass die nachfolgend dargestellten Ergebnisse noch keine endgültigen Rückschlüsse auf eine Wirksamkeit zulassen. Ebenso sollten sie vor dem Hintergrund eines möglicherweise hoch selektierten Patientenkollektivs (junges Patientenalter, guter Karnofsky-Perfor-

mance-Index u.a.) und überwiegend kleinen Fallzahlen in den jeweiligen Studien betrachtet werden.

**a) DC-Vakzine beladen mit autologem Tumorlysats**

In der Mehrzahl der publizierten Studien wurden autologe DCs mit dem Tumorlysats der jeweiligen Patienten beladen (1). Sie wurden überwiegend intradermal, gelegentlich auch subkutan injiziert. Die Anzahl der Impfungen variierte zwischen 1 und 10 Applikationen – abhängig von der Verfügbarkeit von eingefrorenem Tumormaterial. Behandelt wurden primäre und rezidierte anaplastische Gliome und Glioblastome. Mehrere Studien berichten über Patienten mit einer vorübergehenden Stabilisierung der Erkrankung (11, 12) und/oder einer verlängerten Überlebenszeit (13, 15–19). Dies bestätigte sich auch in Studien, in denen zum Beispiel primäre Glioblastome getrennt ausgewertet wurden und so den zu erwartenden prognostischen Unterschieden Rechnung getragen wurde (18, 19).

Immunologisch wurde häufig eine zunehmende DTH-Reaktion («Delayed Type Hypersensitivity»; lokale Hautinduration und Monozyteninfiltration nach intradermaler Impfstoffapplikation) als Zeichen eines Ansprechens auf die Therapie beobachtet sowie eine Zunahme bestimmter T-Zell-Effektor-Populationen, das Auftreten von tumorspezifischen Gedächtnis-T-Zellen im peripheren Blut oder eine erhöhte T-Zell-Infiltration im Tumor (1).

Im Hinblick auf die Integration der Immuntherapie in die derzeitige Standardtherapie des Glioblastoms, bestehend aus einer möglichst vollständigen Tumorsektion, der eine Strahlen- und Chemotherapie folgen, sind insbesondere die Ergebnisse einer Studie von grossem Interesse, in der eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in jenem Therapiearm beobachtet wurde, in dem die DC-Vakzine in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde. Das Zwei-Jahres-Überleben lag bei 42 Prozent, während die alleinige Impfung und die alleinige Chemotherapie mit jeweils 8 Prozent deutlich schlechter abschnitten (16).

**b) DC-Vakzine beladen mit Peptiden**

Alternativ zur Beladung mit Tumorlysats wurden DCs in einigen Phase-I-Studien mit kurzen Proteinbruchstücken, sogenannten Peptiden, gepulst. Einer der hierbei verfolgten Ansätze bestand darin, dass Tumorzellen eines Patienten kurzzeitig in Kultur genommen wurden, um die auf ihnen über MHC-I-Moleküle dem Immunsystem präsentierten Peptide abzulösen und in ihrer Gesamtheit zur Beladung von DCs zu verwenden (21, 22). Im zweiten Ansatz wurden autologe DCs mit einem ausgewählten Peptid gepulst, das auf einer Glioblastom-spezifischen Deletionsvariante des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFRVIII) zu finden ist (23). Diese Form der Impfung wurde ebenfalls intradermal und insgesamt dreimal appliziert. Auch in diesen Studien konnte die Sicherheit in Form geringer Nebenwirkungen bestätigt und eine bezogen auf das Glioblastom überdurchschnittliche Überlebenszeit beobachtet werden. Insgesamt kommen alle Studien zur Empfehlung einer Wirksamkeitstestung im Rahmen von Phase-III-Studien.

**c) Peptidvakzine**

Neben der Verwendung von DCs als professionelle Antigen-präsentierende Zellen wurden in einigen Studien ausgewählte Peptide direkt zur Impfung in Kombination mit verschiedenen Immunstimulanzen verwendet. Während in einer Studie wiederum das Glioblastom-spezifische Peptid EGFRVIII verwendet wurde (24), wurden in zwei weiteren Studien mehrere Peptide im Rahmen eines personalisierten Ansatzes verwendet. Hierzu wurde zunächst ein Set aus 25 beziehungsweise 14 Peptiden definiert, für die zuvor eine Überexpression und Tumorspezifität im Glioblastom nachgewiesen worden war. Die endgültige Auswahl von insgesamt 4 Impfpeptiden erfolgte basierend auf vorbestehenden Immunantworten gegen die Zielstrukturen in den jeweiligen Patienten (25, 26). Auch hier konnten in allen drei Studien die Sicherheit der Therapie bestätigt und verlängerte Überlebenszeiten beobachtet werden, was eine weiterführende Testung dieser Ansätze nahelegt. Darüber hinaus wurde in der Studie, in der alleinig das EGFRVIII-spezifische Peptid verwendet wurde, eine ganz wesentliche Beobachtung gemacht: In den Rezidivtumoren fast aller so behandelten Patienten war EGFRVIII nicht mehr nachweisbar, obwohl diese spezifische Deletionsvariante zuvor quasi homogen im Primärtumor zu finden war (24). Dies lässt folgende Schlüsse zu:

- dass EGFRVIII-positive Tumorzellen offensichtlich sehr effektiv durch das Immunsystem der Patienten eliminiert wurden
- dass die Verwendung mehrerer Peptide möglicherweise eine solche «Immune Escape»-Variante vermeiden könnte.

Diese Rationale verfolgt eine kürzlich von der Firma Im-matics entwickelte und derzeit in Phase-I-Studien getestete Peptidvakzine (IMA950, <http://www.immatics.com/index.php?page=61>). Hier wurden aus Glioblastomgeweben MHC-I-gebundene Peptide extrahiert. Aus diesen wurde eine Auswahl von 11 Peptiden getroffen, für die eine Tumorspezifität nachgewiesen werden konnte, die häufig in Glioblastomen und ihren Rezidiven zu finden sind und die in der Lage sind, Immunantworten zu induzieren.

**Fazit und Ausblick für die Praxis**

Nach den oben geschilderten vielversprechenden Studienergebnissen der letzten Jahre und dem wachsenden grundlagenwissenschaftlichen Verständnis rücken immuntherapeutische Ansätze zur Behandlung der bis heute als therapierefraktär geltenden malignen Gliome wieder in den wissenschaftlichen Fokus. Bevor sie allerdings den Weg in den klinischen Alltag finden, ist zunächst eine Wirksamkeitstestung im Rahmen multizentrischer Phase-III-Studien erforderlich.

*Korrespondenzadresse:*

*Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende  
Leiterin der Sektion Neurochirurgische Forschung  
Neurochirurgische Universitätsklinik  
INF 400  
D-69120 Heidelberg  
E-Mail: H.Mende@med.uni-heidelberg.de*

## Literaturangaben:

- Vauleon E, Avril T, Collet B, Mosser J, Quillien V. Overview of cellular immunotherapy for patients with glioblastoma. *Clin Dev Immunol*. pii: 689171. 2010.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. Jul 29; 363(5): 411–22. 2010.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JL, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. Aug 19; 363(8): 711–23. 2010.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. Sep 29; 313(5795): 1960–4. 2006.
- Halama N, Michel S, Kloor M, Zoernig I, Benner A, Spille A, Pommerencke T, von Knebel DM, Folprecht G, Lubert B, Feyen N, Martens UM, Beckhove P, Gnjatic S, Schirmacher P, Herpel E, Weitz J, Grabe N, Jaeger D. Localization and density of immune cells in the invasive margin of human colorectal cancer liver metastases are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res*. Sep 1; 71(17): 5670–7. 2011.
- Lohr J, Ratliff T, Huppertz A, Ge Y, Dictus C, Ahmadi R, Grau S, Hiraoka N, Eckstein V, Ecker RC, Korff T, von Deimling A, Unterberg A, Beckhove P, Herold-Mende C. Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived TGF- $\beta$ . *Clin Cancer Res*. Jul 1; 17(13): 4296–308. 2011.
- Steiner HH, Bonsanto MM, Beckhove P, Brysch M, Geletneky K, Ahmadi R, Schuele-Freyer R, Kremer P, Ranaie G, Matejic D, Bauer H, Kiessling M, Kunze S, Schirmacher V, Herold-Mende C. Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: a pilot study to assess feasibility, safety, and clinical benefit. *J Clin Oncol*. Nov 1; 22(21): 4272–81. 2004.
- Dey M, Hussain SF, Heimberger AB. The role of glioma microenvironment in immune modulation: potential targets for intervention. *Lett Drug Des Discov* 3: 443–351. 2006.
- Singh-Jasuja H, Emmerich NP, Rammensee HG. The Tübingen approach: identification, selection, and validation of tumor-associated HLA peptides for cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother*. Mar; 53(3): 187–95. 2004.
- Beckhove P, Warta R, Lemke B, Stoycheva D, Momburg F, Schnölzer M, Warnken U, Schmitz-Winnenthal H, Ahmadi R, Dyckhoff G, Bucur M, Jünger S, Schueler T, Lennerz V, Woelfel T, Unterberg A, Herold-Mende C. Rapid T cell-based identification of human tumor tissue antigens by automated two-dimensional protein fractionation. *J Clin Invest*. Jun 1; 120(6): 2230–42. 2010.
- Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, Fukuda T, Saotome H, Ryan JL, Kufe DW, Ohno T. Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. *J Immunother*. Nov-Dec; 27(6): 452–9. 2004.
- Yamanaka R, Abe T, Yajima N, Tsuchiya N, Homma J, Kobayashi T, Narita M, Takahashi M, Tanaka R. Vaccination of recurrent glioma patients with tumour lysate-pulsed dendritic cells elicits immune responses: results of a clinical phase I/II trial. *Br J Cancer*. Oct 6; 89(7): 1172–9. 2003.
- Yu JS, Liu G, Ying H, Yong WH, Black KL, Wheeler CJ. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. *Cancer Res*. Jul 15; 64(14): 4973–9. 2004.
- Yamanaka R, Homma J, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Kobayashi T, Yoshida S, Abe T, Narita M, Takahashi M, Tanaka R. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. *Clin Cancer Res*. Jun 1; 11(11): 4160–7. 2005.
- Walker DG, Laherty R, Tomlinson FH, Chuah T, Schmidt C. Results of a phase I dendritic cell vaccine trial for malignant astrocytoma: potential interaction with adjuvant chemotherapy. *J Clin Neurosci*. Feb; 15(2): 114–21. 2008.
- Wheeler CJ, Black KL, Liu G, Mazer M, Zhang XX, Pepkowitz S, Goldfinger D, Ng H, Irvin D, Yu JS. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. *Cancer Res*. Jul 15; 68(14): 5955–64. 2008.
- De Vleeschouwer S, Fieuews S, Rutkowski S, Van Calenberg F, Van Loon J, Goffin J, Sciot R, Wilms G, Demaerel P, Warmuth-Metz M, Sorensen N, Wolff JE, Wagner S, Kaempgen E, Van Gool SW. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*. May 15; 14(10): 3098–104. 2008.
- Ardon H, Van Gool S, Lopes IS, Maes W, Sciot R, Wilms G, Demaerel P, Bitttebier P, Claes L, Goffin J, Van Calenberg F, De Vleeschouwer S. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the primary treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a pilot study. *J Neurooncol*. Sep; 99(2): 261–72. 2010.
- Prins RM, Soto H, Konkankit V, Odesa SK, Eskin A, Yong WH, Nelson SF, Liau LM. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. *Clin Cancer Res*. Mar 15; 17(6): 1603–15. 2011.
- Wheeler CJ, Das A, Liu G, Yu JS, Black KL. Clinical responsiveness of glioblastoma multiforme to chemotherapy after vaccination. *Clin Cancer Res*. Aug 15; 10(16): 5316–26. 2004.
- Yu JS, Wheeler CJ, Zeltzer PM, Ying H, Finger DN, Lee PK, Yong WH, Incardona F, Thompson RC, Riedinger MS, Zhang W, Prins RM, Black KL. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. *Cancer Res*. Feb 1; 61(3): 842–7. 2001.
- Liau LM, Prins RM, Kiertscher SM, Odesa SK, Kremen TJ, Giovannone AJ, Lin JW, Chute DJ, Mischel PS, Cloughesy TF, Roth MD. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*. Aug 1; 11(15): 5515–25. 2005.
- Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA, Heimberger AB, Herndon JE 2nd, Lally-Goss D, McGehee-Norman S, Paolino A, Reardon DA, Friedman AH, Friedman HS, Bigner DD. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. *Mol Cancer Ther*. Oct; 8(10): 2773–9. 2009.
- Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, Gilbert MR, Herndon JE 2nd, McLendon RE, Mitchell DA, Reardon DA, Sawaya R, Schmittling RJ, Shi W, Vredenburgh JJ, Bigner DD. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. Nov 1; 28(31): 4722–9. 2010.
- Yajima N, Yamanaka R, Mine T, Tsuchiya N, Homma J, Sano M, Kuramoto T, Obata Y, Komatsu N, Arima Y, Yamada A, Shigemori M, Itoh K, Tanaka R. Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. *Clin Cancer Res*. Aug 15; 11(16): 5900–11. 2005.
- Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwara K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen – A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. Jan 20; 29(3): 337–44. 2011.