

Immuno-Onkologie

Gezielte Entfesselung des Immunsystems bei Tumoren – Science-Fiction oder Realität?

Die Bekämpfung von Tumorzellen ist eine Kernkompetenz der körpereigenen Abwehr. Allerdings können sich Krebszellen einem Angriff entziehen. Die Forschung offenbart immer mehr Details über das Zusammenspiel – oder besser gesagt das Gegeneinander – von Immunsystem und Tumoren. Aus solchen Erkenntnissen lassen sich neuartige und viel versprechende Therapieansätze ableiten, die sich grundlegende Fähigkeiten des Immunsystems zu Nutze machen und sich von herkömmlichen Methoden der Tumorbekämpfung deutlich unterscheiden. Als Proof-of-Concept der so genannten Immuno-Onkologie gilt die CTLA4-Hemmung beim metastasierten Melanom, wo konventionelle Therapieansätze bisher erfolglos geblieben sind.

Bei entarteten Zellen besteht die Möglichkeit einer intrinsischen Tumorsuppression (z.B. Reparatur, Seneszenz und/oder Apoptose)^{1,2}. Wenn dieser Mechanismus nicht greift, gibt es gemäss dem Konzept des „Tumor-Immunoediting“ drei verschiedene Phasen in der Krebsentwicklung, bei welchem das Immunsystem und die Tumorzellen auf unterschiedliche Weise miteinander interagieren.¹ Grundsätzlich kann das Immunsystem durch die Unzahl von möglichen genetischen und epigenetischen Unterschieden entartete Zellen von normalen Körperzellen unterscheiden³. In der Eliminationsphase spüren Immunzellen entartete Zellen auf und zerstören diese, wodurch die Tumorentstehung im besten Fall komplett unterbunden wird¹. Dies setzt eine ausreichende Immunogenität der Tumorzellen, eine funktionierende Antigenverarbeitung/-Präsentation sowie eine adäquate Aktivierung von Effektorzellen voraus. Wenn die Elimination nicht vollständig gelingt, kann die so genannte Equilibrium-Phase eintreten. Hier besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Immunaktivität und persistierenden heteroge-

nen Krebszellpopulationen mit genetischer Instabilität – in anderen Worten eine immunvermittelte Latenz. Unter dem Druck des Immunsystems kann es jedoch zur allmählichen Selektion von Krebszellen kommen, welche durch zufällige Mutationen Fähigkeiten erworben haben, sich dem Immunsystem zu entziehen. Wenn der kritische Punkt erreicht ist, an dem Krebszellen sowohl den angeborenen als auch den erworbenen Abwehrmechanismen komplett entgehen, tritt die Escape-Phase ein, in welcher das Wachstum immunologisch unkontrolliert verläuft. Die manifeste Tumorentwicklung wird erst jetzt klinisch sichtbar.

Angriff auf den Tumor

Um eine wirksame antitumoröse Immunantwort auszulösen, braucht es gemäss aktuellem Verständnis drei Schritte⁴.

Im ersten Schritt „sammeln“ APC (antigen-presenting cell) tumorassoziierte Antigene, die verarbeitet und über MHC-Moleküle präsentiert werden können (Abb. 1).

Im zweiten Schritt gelangen die APC in Lymphknoten und müssen unter ande-

rem eine Antwort antitumoröser (protektiver) T-Effektorzellen auslösen. Dies wird nur dann geschehen, wenn eine APC bei der Antigen-Aufnahme und -Verarbeitung adäquat aktiviert wurde. Ansonsten kann die APC eine Antigen-Toleranz erzeugen – etwa über T-Zell-Deletion, T-Zell-Anergie oder Produktion von immunsuppressiven regulatorischen T-Zellen (Treg). Die T-Zell-Stimulation hängt deshalb einerseits von der durchgemachten APC-Aktivierung ab, andererseits aber auch von der ko-stimulatorischen Interaktion zwischen APC- und T-Zell-Rezeptoren (Abb. 2). Die T-Zelle trägt eine Reihe von Rezeptoren, die bei Kontakt mit APC-Rezeptoren entweder aktivierend oder inhibitorisch auf die T-Zelle wirken. Während die ko-stimulatorische Interaktion zwischen B7 und CD28 die T-Zell-Aktivierung begünstigen kann, führt die Wechselwirkung zwischen CTLA-4 und B7-Molekülen zu einer negativen Signalgebung und verhindert so die vollständige Aktivierung der T-Zellen. Entscheidend für eine Immunantwort ist, dass die T-Zelle insgesamt aktiviert wird.

Im dritten Schritt verlassen „Antigen-geschulte“ T-Zellen (inklusive B- und NK-Zellen) das Lymphgewebe und greifen Tumorzellen an (Abb. 3).

Das tönt so einfach wie brilliant. Die Realität ist allerdings die, dass sich das Immunsystem einer Vielzahl immunsuppressiver Mechanismen gegenüber sieht, mit welchen ein Tumor sich dem Immunangriff entziehen kann.

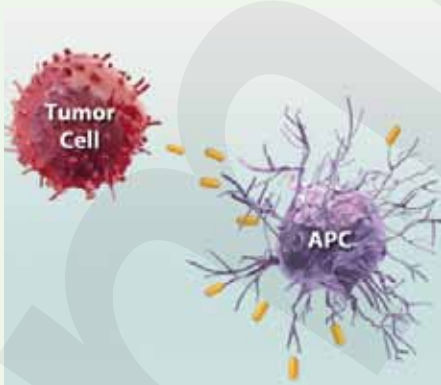


Abb. 1: Tumor-assoziierte Antigene werden von APCs erkannt und „eingesammelt“

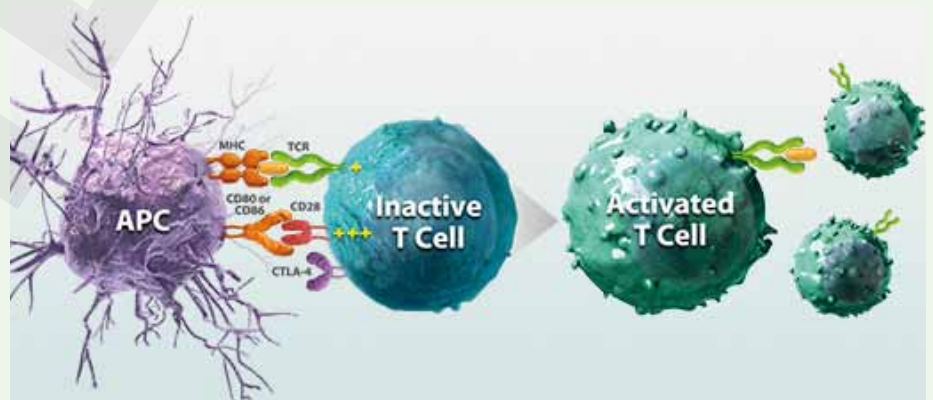


Abb. 2: Aktivierung einer T-Zelle durch die Interaktion mit einer APC über spezifische Signale

Fluchtstrategien des Tumors

Tumore kennen verschiedene immunsuppressive Strategien, die komplementär und parallel wirken.⁴ Diverse parakrine Mediatoren sind bekannt, die direkt oder indirekt zu einer Hemmung des Immunsystems führen. Dazu gehören beispielsweise Adenosin, PGE2, TGF- β und VEGF-A. Durch sie sind eine Suppression von DZ, eine indirekte Hemmung der T-Zellinfiltration und eine Verstärkung der Treg-Funktion möglich. Durch eine Downregulation von MHC I oder durch Störung anderer Komponenten der Antigenverarbeitung können Krebszellen der T-Zell-Erkennung auch direkt entgehen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der verstärkten Expression von Liganden auf der Oberfläche der Krebszelle, die mit inhibitorischen Rezeptoren auf der T-Zelle interagieren und zu T-Zell-Anergie oder -Erschöpfung führen.

Die Aufzählung der Möglichkeiten ist keineswegs abschliessend. Sie zeigt aber ein paar der Hürden auf, die es für das Immunsystem zu überwinden gilt, um eine effektive antitumoröse Wirkung entfalten zu können.

Immuno-Onkologie – von der Theorie zur Praxis

Einerseits besitzt das Immunsystem die Fähigkeit, gegen Krebszellen vorzugehen. Andererseits wächst das Verständnis für die Prozesse, mit welchen sich Tumore dem Immunsystem entziehen können. Daraus ergeben sich viele denkbare neue therapeutische Ansatzpunkte, mit welchen sich die Immuno-Onkologie auseinandersetzt. Im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapien oder zielgerichteten Wirkstoffen gegen Krebs, die direkt auf Krebszellen oder krebsassoziierte Stromazellen zielen, versucht die Immuntherapie, eine bestehende ungenügende Immunantwort gegen Krebszellen zu reaktivieren oder zu verstärken und die Immuntoleranz zu durchbrechen⁵. Immuno-onkologische Ansätze können mit einer Reihe von Vorteilen einhergehen. Die Wirkung erfolgt systemisch¹, und kann sich theoretisch an sich ändernde Tumormerkmale anpassen^{5,7}. Immuno-onkologische Therapien haben das Potential, ein Langzeitgedächtnis gegen Krebs-

zellen hervorzurufen und damit eine dauerhafte Kontrolle einer Krebserkrankung zu ermöglichen^{1,3,6,7}. Grundsätzlich ist ein Einsatz bei verschiedenen Tumortypen denkbar⁵. Demgegenüber stehen mögliche Nachteile wie zum Beispiel ein zunehmender Selektionsdruck durch das Immunsystem, was zum Tumor-Escape führen kann¹. Ein Tumor kann zudem gleichzeitig mehrere Merkmale aufweisen, durch die er sich einer immunologischen Wirkung entziehen kann⁸. Und nicht zuletzt kann die therapeutische Beeinflussung des Immunsystems spezifische unerwünschte Wirkungen hervorrufen⁹.

Ipilimumab – Proof-of-Concept der Immuno-Onkologie

Dass die Immuno-Onkologie erfolgreich sein kann, ist mittlerweile erwiesen. Als Proof-of-Concept gilt die nachgewiesene Wirksamkeit von Ipilimumab bei metastasiertem Melanom, bei welchem konventionelle Therapien bislang erfolglos blieben¹⁰. Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der den inhibitorischen CTLA-4-Rezeptor der T-Zelle blockiert¹¹. Dadurch wird die antitumoröse T-Zell-Antwort „entfesselt“, was in klinischen Studien mit einem Überlebensvorteil bei dieser bisher therapieresistenten Krebsform einherging.^{10,11} Begründet durch den spezifischen Wirkmechanismus von Ipilimumab sind aber auch immun-vermittelte, entzündliche Nebenwirkungen möglich¹². Dazu gehören beispielsweise Rash, Enterocolitis, Hypophysitis oder Hepatitis. Deren gezielte Erkennung durch erfahrene Experten ist essentiell, um diese früh und gezielt behandeln zu können.

Die Immuno-Onkologie ist eine aufkommende und viel versprechende Option im Kampf gegen Krebs und eine wertvolle Ergänzung der bestehenden Möglichkeiten mit Chirurgie, Bestrahlung und zytotoxischen oder

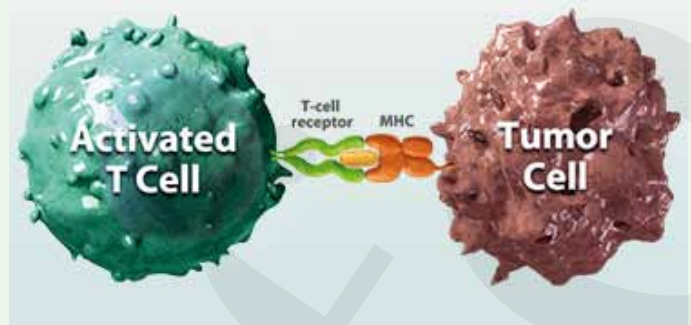


Abb. 3: Aktivierte T-Zellen können den Tumor angreifen

zielgerichteten Therapien. Sie setzt – ganz anders als die bisherigen therapeutischen Ansätze – auf die eigene immunologische Fähigkeit der Patienten, Krebs zu bekämpfen. Ersten Ergebnissen zufolge bietet die Immuno-Onkologie so die Möglichkeit, die Prognose von Patienten mit bislang unzureichend therapierbaren Tumoren deutlich zu verbessern.

Literatur:

1. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
2. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity.* 2004 Aug;21(2):137-48.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):252-64.
4. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011 Dec 21;480(7378):480-9.
5. Eggermont A, Robert C, Soria JC, Zitvogel L. Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors. *Oncimmunology.* 2014 Jan 1;3(1):e27560.
6. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *The Immune System in Health and Disease.* Immunobiology, 5th edition. New York: Garland Science; 2001. ISBN-10: 0-8153-3642-X
7. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23 Suppl 8:viii6-9.
8. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol.* 2006;90:51-81.
9. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvarati R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1361-75.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1290.
11. Lens M, Testori A, Ferrucci PF. Ipilimumab Targeting CD28-Ctla-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. *Curr Top Med Chem.* 2012 Jan;12(1):61-6.
12. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2010 Dec;25(6):601-13.

YERVOY® (Ipilimumab). I: Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. D: Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY® liegt bei 3 mg/kg, intravenös (i.v.) über einen Zeitraum von jeweils 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Eine erneute Behandlung mit YERVOY® (Reinduktion mit 4 Dosen) kann bei Patienten erwogen werden, bei denen es nach vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR), Teilansprechen (Partial Response, PR) oder einer Stabilisierung der Erkrankung (Stable Disease, SD) über mehr als 3 Monate ab der ersten Tumorbewertung zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt (progressive disease, PD). Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden. Für weitere Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **W&V:** YERVOY® wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermässigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftreten, wurde auch Monate nach der letzten YERVOY®-Dosis über deren Auftreten berichtet. Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für YERVOY® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. **UEW:** Tumorschmerzen, Anämie, Lymphopenie, Hypopituitarismus (einschliesslich Hypophysitis), Hypothyreose vermindert Appetit, Dehydratation, Hypokaliämie, Verwirrtheit, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Hypotonie, Hautrötungen, Hitzeempfindungen, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, gastrointestinale Hämorrhagie, Kolitis, Verstopfung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, gastrointestinale Perforation, Dickdarmperforation, intestinale Perforation, Peritonitis, Leberfunktionsstörungen, Ausschlag, Pruritus, Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Alopezie, Nachtschweiss, trockene Haut, Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Muskelspasmen, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Schüttelfrost, Asthenie, Ödeme, Schmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Bilirubinwerte, Gewichtsabnahme. **DF:** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflaschen zu 50 mg/10 ml und 200 mg/40 ml. **Z:** siehe Fachinformation. **ZI:** Bristol-Myers Squibb SA, CH-6330 Cham. **Stand der Information:** Oktober 2013. www.swissmedinfo.ch

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. med. Thomas Handschin

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Bristol-Myers Squibb SA, Cham

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach