

FORTBILDUNG

Möglichkeiten der Immuntherapie

Immunologische Situation beim Melanom

Das grosse Ziel der onkologischen Behandlung ist es, Therapien zu entwickeln, welche die Patienten für lange Zeit vor dem Tumor schützen. Die Immuntherapie zeichnet sich genau durch diese Langzeit-Wirksamkeit aus, und ist damit in vielen Fällen besser geeignet als andere Therapie-Ansätze.

Le grand objectif du traitement oncologique est de développer des thérapies qui protègent les patients pour longtemps contre la tumeur. L'immunothérapie est caractérisée précisément par cette efficacité à long terme, et se prête donc mieux que d'autres approches de traitement dans de nombreux cas.

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Therapien für Patienten mit malignem Melanom eingeführt. Endlich gibt es Durchbrüche. Die neuen zielgerichteten Behandlungen mittels B-RAF (z. B.: Vemurafenib, Dabrafenib) und MEK Inhibitoren (Trametinib) können zu rascher Tumor-Regression führen, selbst dann, wenn Patienten bereits multiple Metastasen aufweisen. Leider werden jedoch viele Tumoren therapieresistent, oft schon nach wenigen Monaten. Das grosse Ziel der onkologischen Behandlung ist es, Therapien zu entwickeln, welche die Patienten für lange Zeit vor dem Tumor schützen. Die Immuntherapie zeichnet sich genau durch diese Langzeit-Wirksamkeit aus, und ist damit in vielen Fällen besser geeignet als andere Therapie-Ansätze. In den vergangenen Jahren wurden beachtliche klinische Erfolge erzielt, und zwar nicht nur für Patienten mit Melanom, sondern auch für Patienten mit den häufigsten Lungen- und Nierentumoren (1). Dies weist stark darauf hin, dass sich die Immuntherapie für viele verschiedene solide Tumor-Arten etablieren wird. Um für den Patienten weitere langfristige therapeutische Verbesserungen zu erreichen, müssen wir aber die Interaktion zwischen Immunsystem und Krebs besser verstehen. Im Folgenden beschreiben wir die immunologische Situation beim Melanom.



Dr. med. Lukas Flatz
St. Gallen



Prof. Dr. med. Daniel E. Speiser
Lausanne

Regression benigner Melanozyten

Trotz verschiedener biologischer Mechanismen der (unvollständigen) immunologischen Toleranz vis-à-vis des eigenen Körpers hat jeder Mensch viele selbst-reaktive T Zellen. Diese Tatsache zeigt sich vor allem in den Autoimmunerkrankungen. Sind die Melanozyten betroffen kann sich das klinische Bild einer Vitiligo ergeben, wobei die pigmentbildenden Melanozyten zerstört werden. Auslöser können Zustände sein, die zu einer Entzündung der Haut führen (z. B. mechanische Schädigung oder Imiquimod Therapie) (2). Als milde lokale Form kann die postentzündliche Depigmentierung gesehen werden. Bei einer aktiven Vitiligo findet sich immer eine Entzündungsreaktion. Entzündungen sind denn auch ein wesentlicher Bestandteil der Mechanismen von Autoimmun-Erkrankungen, und auch von Immuntherapien gegen Krebs. Es wurde gezeigt, dass Vitiligo als Nebeneffekt einer erfolgreichen Immuntherapie auftreten kann, und daher als Surrogatmarker für eine effektive Therapie gegen das Melanom angesehen wird (3). Retrospektive Studien zeigen auch, dass Melanome in Patienten, die unter Vitiligo leiden dreimal seltener vorkommen (4). Bereits näher bei der Situation des Melanoms ist die immunologische Zerstörung von dysplastischen und unauffälligen Naevi (5).

Spontanheilung des Melanoms

Häufig wird bei der histologischen Auswertung von primären Melanomen durch den Pathologen eine immunologische Teilzerstörung des Tumors beobachtet. Diese ist praktisch immer mit einer Entzündung verbunden. Kürzlich wurde berichtet, dass das Muster der Entzündung im Tumor einen direkten Rückschluss auf die langfristige Prognose unabhängig von der Tumordicke (Breslow Index) hat (6). Die spontane Regression von nicht-metastasierenden Melanomen ist unbekannt, da diese klinisch nicht erfasst werden kann. Relativ häufig findet man jedoch Melanom-Metastasen welche von einem Primär-Tumor stammen, welcher spontan verschwunden ist. Leider sind spontane Regressionen seltener, je fortgeschrittener der Tumor ist. Trotzdem ist eine komplette Regression sogar bei Stadium IV Melanomen möglich. Die zugrundeliegenden Mechanismen werden nur teilweise verstanden (7). Obwohl selten, ist die Inzidenz der spontanen Regression von metastatischen Melanomen erstaunlich hoch und liegt zwischen 0.08 bis 0.5 Prozent (8). Vermutet werden entzündliche und immunologische Mechanismen. Wahrscheinlich gibt es eine spontane Aktivierung des angeborenen („innate“) Immunsystems, gefolgt von einer spezifischen Immunantwort durch T Zellen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass der Tumor durch die dauernden Mutationen so viele Fehler in den Proteinen ansammelt, dass diese körperfremde Neo-Antigene auf den MHC-I Molekülen präsentieren, die von den zytotoxischen T Zellen erkannt werden und den Tumor zerstören. Gleichzeitig werden auch viele andere biologische Prozesse verändert, so auch die Steuerung von Entzündungsprozessen, welche eng mit dem innate Immunsystem verkoppelt sind. Die Bedeutung von Neo-Antigenen wurde kürzlich durch eine Forschungsgruppe im Tiermodell nachgewiesen. Sollte dies auch im Menschen der Fall sein, dann wäre das ein weiteres Argument zugunsten der Entwicklung von „personalisierter“ Impfungen mit Patienten-spezifischen Antigenen.

Immunantwort gegen das Melanom

CD8+ zytotoxische T Zellen und CD4+ Helfer T Zellen mit Th1 Polarisierung können neu entstehende Tumorzellen oder bereits etablierte Tumoren zerstören. Das grosse therapeutische Potential dieser Zellen ist seit einigen Jahren bekannt durch die Heilung von Patienten welche mit „adoptivem Zell-Transfer“ behandelt wurden (i.v. Injektion von autologen T Zellen welche zuvor in vitro expan-

diert wurden). Diese Behandlung wird auch TIL-Therapie genannt (TIL = tumor infiltrating lymphocytes). Krebs-Erkrankungen sind aber häufig dadurch gekennzeichnet dass sie das Immunsystem schwächen und/oder behindern, sodass leider häufig zuwenig autologe T Zellen für solche Therapien zur Verfügung stehen.

Zur Zeit sind drei wichtige Probleme bekannt, die eine potente Anti-Tumor Immunantwort verhindern:

1. Der Mangel an geeigneten T Zellen innerhalb des „Repertoires“ (Grundschatzes) der noch nicht aktivierten naiven T Zellen des Patienten
2. Die ungenügende T Zell-Aktivierung während der Krebs-Entstehung und -Ausbreitung
3. Die vielfältigen Immun-Suppressionsmechanismen des Tumors, welche sich vor allem direkt im Tumorgewebe auswirken (9).

Trotz dieser Hindernisse setzt sich die Immuntherapie jetzt aber endlich durch, dank langjähriger Forschung und Entwicklung. Seit 2–3 Jahren hat die Immuntherapie eine neue Ära der klinischen Onkologie eingeleitet, mit bisher nicht gekannten Überlebensvorteilen. Eine dieser Therapien ist die oben erwähnte TIL-Therapie, welche aber nur weltweit an etwa einem Dutzend sehr spezialisierten Zentren möglich ist, und nur für wenige ausgewählte Patienten in Frage kommt. Eine andere Immuntherapie-Möglichkeit ist die Behandlung mit Krebs-„Vaccinen“ (10). Weitaus am stärksten verbreitet ist die sogenannte Checkpoint-Blockade: Mit Checkpoint sind inhibitorische Rezeptoren an T Zellen gemeint. Ipilimumab ist ein Antikörper, welcher den stark wirkenden Rezeptor CTLA-4 blockiert, mit dem Resultat dass T Zellen viel stärker aktiviert werden. Patienten mit metastasierendem Melanom erhalten dadurch ein signifikant verlängertes Überleben. Faszinierend ist vor allem auch die Langzeitwirkung: Etwa 15% der Patienten sind auch nach > 10 Jahren noch in voller Remission! Kürzlich wurde gezeigt, dass Ipilimumab auch in der Sekundärprävention deutliche Verbesserungen bringt, ein Gebiet wo es bisher kaum Fortschritte gab. Die Nebenwirkungen von Ipilimumab sind aber relativ häufig, und zum Teil auch schwerwiegend. Es handelt sich meist um autoimmune Pathologien, welche sorgfältig und fachmännisch diagnostiziert und behandelt werden müssen. Deutlich weniger toxisch und trotzdem gut wirksam ist die Blockade von PD-1, ein weiterer inhibitorischer Rezeptor von T Zellen. Diese Behandlung wirkt auch bei anderen Tumoren, zum Beispiel beim Lungen- und Nierenkrebs. In rascher Folge werden neue klinische Resultate erzielt, dank

Take-Home Message

- ◆ Eines der grössten ungelösten Probleme der Immuntherapie ist die zu geringe Aktivierung von zytotoxischen CD8+ oder Th1 CD4+ T-Zellen. Eine partielle Lösung wurde mit den CTLA-4 und PD-1 blockierenden Antikörpern gefunden
- ◆ Gleichzeitig kann dieser Erfolg (zusammen mit T Zell Transfer) als proof-of-concept für die Machbarkeit der Immuntherapie angesehen werden
- ◆ In den nächsten Jahren werden wir weitere therapeutische Möglichkeiten erhalten
- ◆ Das Immunsystem kann bei einem Melanom sowohl eine positive als auch eine negative Auswirkungen haben. Leider gibt es verschiedene Immun-Zellen und lösliche Stoffe, welche Tumoren in ihrem Wachstum unterstützen
- ◆ Es ist aber klar nachgewiesen, dass zytotoxische CD8+ T Zellen und Th1 polarisierte CD4+ T Zellen das (metastasierende) Melanom bekämpfen und manchmal sogar komplett eliminieren können

Message à retenir

- ◆ Un des problèmes non résolus est l'activation inadéquate des cellules cytotoxiques CD8 T + ou des cellules T CD4 + Th1. Une solution partielle a été trouvée avec les anticorps bloquants CTLA-4 et PD-1
- ◆ En même temps, ce succès peut être considérée (en même temps que le transfert de cellules T) comme une preuve de concept pour la faisabilité de l'immunothérapie
- ◆ Dans les prochaines années, d'autres options thérapeutiques vont être développées
- ◆ Le système immunitaire peut avoir à la fois un effet positif et négatif sur un mélanome. Malheureusement, il existe diverses cellules du système immunitaire et des substances solubles qui aident à la croissance des tumeurs
- ◆ Cependant, il a été clairement démontré que les cellules cytotoxiques CD8 + T et les cellules Th1 polarisées T CD4 + combattent le mélanome (métastatique), et parfois peuvent même les éliminer complètement

aktiver Entwicklungsarbeit von bald 10 pharmazeutischen Firmen mit PD-1 spezifischen Medikamenten (11–15).

Meistens ist die Voraussetzung für den Immuntherapie-Erfolg, dass der Patient bereits Krebsantigen-spezifische T Zellen hat. Je mehr davon, desto besser. Es gibt therapeutische Möglichkeiten, um die Anzahl und Funktion der T Zellen zu vermehren, und zu verhindern, dass sich die T Zellen erschöpfen (16). Um diese T Zell Erschöpfung (Exhaustion) zu minimieren bringt eine Senkung der Tumorlast mittels Chirurgie oder Kinaseinhibitoren vor der Immuntherapie oft einen zusätzlichen Nutzen. Ein anderes bisher nicht gelöstes Problem, das eventuell durch Vektorimmunsierung gelöst werden kann, ist dass die meist niederaffinen T Zellen eine sogenannte Affinitätsmaturation brauchen. Auch wird das Phänomen der peripheren Immun-Toleranz bisher noch viel zu wenig verstanden. Neben speziellen dendritischen Zellen und regulatorischen T Zellen gibt es wahrscheinlich noch mehrere andere Gründe dafür. Je nach Ausrichtung („Polarisierung“) können sogar gewisse T Zellen leider auch das Wachstum des Tumors fördern z.B. indem sie Angiogenese und damit Tumorinvasion unterstützen (17, 18). Mit der richtigen Polarisierung kann dies jedoch verhindert werden.

Dr. med. Lukas Flatz

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Institut für Immunbiologie
Kantonsspital St. Gallen, 7000 St. Gallen
Lukas.Flatz@kssg.ch

Prof. Dr. med. Daniel E. Speiser

Ludwig Cancer Research Center, Department für Onkologie, Universität
Lausanne, Universitäts-Spital CHUV Lausanne, 1011 Lausanne

Literatur:

1. Riley J L. Combination checkpoint blockade--taking melanoma immunotherapy to the next level. *N Engl J Med* 2013;369:187-9
2. Gowda, S et al. Imiquimod-induced vitiligo after treatment of nodular basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2009;36:878-81
3. Boasberg PD et al. Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:2658-63
4. Teulings HE et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol* 2013;168:162-71
5. Speeckaert R et al. Melanocyte-specific immune response in a patient with multiple regressing nevi and a history of melanoma. *Anticancer Res* 2011;31:3697-3703
6. Thomas NE et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *J Clin Oncol* 2013;31:4252-4259
7. Dillon P et al. Regression of advanced melanoma upon withdrawal of immunosuppression: case series and literature review. *Med Oncol* 2010;27:1127-32
8. Kallialis, L et al. Spontaneous regression of metastases from melanoma: review of the literature. *Melanoma Res* 2009;19:275-82
9. Baitsch L et al. The three main stumbling blocks for anticancer T cells. *Trends Immunol* 2012;33:364-72
10. Schwartztruber DJ et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2119-27
11. Blank CU. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. *Curr Opin Oncol* 2014;26:204-14
12. Brahmer JR et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65
13. Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23
14. Topalian SL et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54
15. Wolchok JD et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33
16. Baitsch L et al. Exhaustion of tumor-specific CD8(+) T cells in metastases from melanoma patients. *J Clin Invest* 2011;121:2350-60
17. Bald, T et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma. *Nature* 2014;507:109-13
18. Landsberg J et al. Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation. *Nature* 2012;490:412-16