



PD Dr. Dr. Christian
M. Kurbacher, Bonn

„Hype or Hope – Immuntherapie in der gynäkologischen Onkologie“

Statement von PD Dr. Dr. Christian M. Kurbacher, Bonn.

Die Immuntherapie bei Krebsbehandlungen ist derzeit in aller Munde. Auch in der gynäkologischen Onkologie werden große Hoffnungen in diesen Ansatz gesetzt. Erste Studienergebnisse lassen jedoch noch viele Fragen unbeantwortet. PD Dr. Dr. Christian Kurbacher, Bonn, erörtert dies im Folgenden näher.

„Dass die Tumorigenese ein komplexer Prozess ist, bei dem auf die Induktion durch Aktivierung von Onkogenen der Verlust der genetischen Kontrolle in der Zelle und danach auch der immunologischen Kontrolle durch die Tumorumgebung in einer letztlich mehrstufigen Sequenz von deletären Einzelereignissen folgen muss, wird heute niemand mehr ernsthaft bezweifeln. Das Beispiel des Zervixkarzinoms zeigt, dass ein einzelnes kanzerogenes Ereignis, hier die Infektion mit einem humanen Papillomvirus der Hochrisiko-Gruppe (z.B. HPV16, 18, 31, 45 u.a.), zur Krebsentstehung alleine nicht ausreicht. Ein Tumor kann erst dann entstehen, wenn ein Versagen der genetischen Kontrolle durch Funktionsverlust der entsprechenden Tumorsuppressor-Gene wie BRCA1, p53 oder Rb dazu führt, dass Virus-befallene Zellen mit DNA-Alterationen weder repariert, noch in die Apoptose gezwungen, sondern vermehrt in den Zellzyklus eingeschleust werden. Bei jeder der darauf folgenden Zellteilungen werden vermehrt virale Onkogene exprimiert, was nicht nur zu einer verbesserten Überlebens- und Proliferationsfähigkeit der infizierten Zelle beiträgt, sondern auch einer Akkumulation kanzerogener Genmutationen Vorschub leistet. So wird langsam aus einer Virus-transformierten zunächst eine dysplastische und am Ende eine Tumorzelle. Aber auch dieser Prozess ist für die Entstehung maligner Tumoren unzureichend. Nur wenn auch die immunologische Kontrolle versagt, können Tumorzellen, ausgehend von ihrem Ursprung, das darunterliegende Stroma und damit die lokalisierten Lymph- und Blutgefäße erreichen und

schließlich sämtliche Eigenschaften eines malignen Tumors annehmen.

Dass das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Tumorigenese spielt, war bereits seit den 1980er Jahren bekannt. In dieser ersten Phase der Immuntherapie herrschte die Auffassung vor, dass der Verlust der immunologischen Kontrolle maligner Tumoren in erster Linie als partieller Immundefekt aufzufassen ist. Folgerichtig wurden unterschiedliche Konzepte entwickelt, die über eine „Stärkung des Immunsystems“ eine verbesserte Kontrolle der Tumorerkrankung bewirken sollten. Beispiele hierfür sind Therapien mit Mistellektinen oder Thymuspeptiden, aber auch unterschiedlichste propagierte Krebs-Diäten. Auch die Therapie mit zytotoxischen oder immunmodulatorischen Zytokinen, wie Interferonen und Interleukinen, in Analogie zu humoralen Abwehrmechanismen von Virusinfektionen, wurde in dieser Zeit in die onkologische Therapie eingeführt. Die Vorstellung, dem Körper zu helfen, sich selbst zu heilen, war ungemain verlockend und stand für viele im klaren Gegensatz zu den verfügbaren Systemtherapien, also im Wesentlichen der toxischen Chemotherapie und – in geringerem Umfang – der endokrinen Therapie. Biologische Krebstherapie durch Stärkung der körpereigenen Abwehrkräfte: Das versprach für viele Patienten, aber auch Mediziner den Weg hin zu einer spezifischeren und damit nebenwirkungsärmeren Behandlung, rief aber leider auch viele unseriöse Player auf den Plan, die mit fragwürdigen Behandlungsverfahren die Not und die Verzweiflung der Betroffenen und ihrer Familien ausnutzend v.a. ihre

eigene Profitgier befriedigten. Bis zum heutigen Tag wird bei zahlreichen Tumorpatienten oft mehrmals im Jahr ein sog. „Immunstatus“ bestimmt, auf dessen Basis verschiedenste „biologische“ Krebsbehandlungen offeriert werden. Gemeinsam ist diesen Verfahren bislang lediglich, dass die teils erheblichen Kosten dafür grundsätzlich vom Patienten selbst getragen werden müssen, da ihr diagnostischer oder therapeutischer Nutzen fraglich ist oder es zumindest dafür keinerlei im Rahmen seriöser klinischer Studien gewonnenen Evidenzen gibt. Der wirtschaftliche Nutzen für die jeweiligen Anbieter scheint im Einzelfall jedoch nicht unerheblich zu sein, anders ließe sich ihre große Zahl auf dem Markt kaum erklären.

Dabei konnten mit schulmedizinisch indizierten Zytokintherapien durchaus objektive Erfolge erzielt werden, v.a. bei Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom oder Nierenzellkarzinom. Bis in das jetzige Jahrtausend hinein galten Behandlungen mit Interferonen/Interleukinen bei diesen Indikationen als Therapiestandard, was natürlich auch dadurch begründet war, dass die dadurch erzielten Ansprechraten und Überlebenszeiten zwar limitiert, aber immer noch besser waren als diejenigen der klassischen Chemotherapie. Die häufigen und oftmals erheblichen Nebenwirkungen, wie Hypersensitivitätsreaktionen, Ödeme durch Erhöhung der Kapillarpermeabilität, Fieber, Fatigue oder Erbrechen, lagen von der allgemeinen Vorstellung von den Vorzügen einer biologischen Krebstherapie jedoch meist weit entfernt. Bei Malignomen mit einer höheren intrinsischen

Chemosensitivität wie z.B. den gynäkologischen Tumoren konnten sich Zytokinbehandlungen in der klinischen Routine daher nie etablieren.

Ein nächster Schritt in der Entwicklung der modernen Immuntherapie maligner Tumoren war die Erkenntnis, dass es Tumoren durch verschiedene Mechanismen schaffen, sich dem Zugriff der körpereigenen Immunantwort zu entziehen, die einfache ungezielte Stärkung der Immunfunktionen also ins Leere laufen muss, wenn der Tumor sich immunologisch „maskiert“ hat. Erste therapeutische Ansätze zielten folgerichtig darauf ab, den Tumor immunologisch zu „demaskieren“, entweder durch Steigerung der tumoreigenen Immunogenität, was z.B. im Rahmen der aktiven spezifischen Immuntherapie (ASI) verfolgt wurde, oder durch Erhöhung der Anzahl Antigen-präsentierender Zellen (APCs). Dies führte zur Entwicklung von Behandlungsverfahren mit außerhalb des Organismus gegen Tumorantigene sensibilisierte dendritische Zellen (DCs), die ca. 90% der zirkulierenden APCs ausmachen. Diese Therapien sind methodisch aufwendig und kostenintensiv und konnten sich, trotz nachgewiesener Aktivität in Einzelfällen, in der klinischen Routine ebenfalls nicht durchsetzen. Dies lag nicht nur am Fehlen großangelegter prospektiver Studien, sondern auch an der Tatsache, dass sich in einigen Fällen Studienleiter, im durchaus ehren Bemühen, ihrem Konzept zum Durchbruch zu verhelfen, dazu hinreißen ließen, ihre ersten Ergebnisse in nicht abgesicherter oder teilweise sogar verfälschter Form zu publizieren. Auch deutsche Hochschulen haben hier eine nicht immer rühmliche Rolle gespielt. Dies und die bislang doch eher mäßigen Erfolge, die mit der ASI, DC-Therapie oder anderen Tumorzellen (z.B. anti-idiotypische Antikörper oder die Verwendung von transfizierten T-Zellen bzw. autologen Tumorzellen) zusammen mit der hohen Affinität von oft unseriösen alternativ- bzw. paramedizinischen Leistungserbringern, führte letztlich dazu, dass die Immuntherapie im Bewusstsein vieler Schulmediziner in eine onkologische „Schmuddelecke“ abgedrängt wurde und dort völlig ungerechtfertigt etliche Jahre verblieb. Immuntherapeutische Konzepte führten um die Jahrtausendwende auf den meisten

wichtigen onkologischen Kongressen eher ein Schattendasein. Dies änderte sich erst in der zweiten Hälfte der letzten Dekade, in dem die Feinregulation der zellvermittelten Immunantwort genauer verstanden wurde und diese Erkenntnisse zunehmend Niederschlag in neuen Therapiekonzepten fanden.

Ein erster Stimulus hierzu war die Entdeckung und Charakterisierung Tumor-infiltrierender Lymphozyten (TILs). Studien konnten belegen, dass die Anwesenheit von TILs im Tumorgewebe von Patientinnen mit niedrig-differenziertem serösen Ovarialkarzinom (HGSO) oder auch triple-negativem Brustkrebs (TNBC) mit einer verbesserten Langzeitprognose verbunden ist, was in diesen Fällen sowohl mit einer erhöhten Sensitivität auf eine antineoplastische Chemotherapie korreliert war als auch als Ausdruck einer allgemein besseren zellulären Tumorabwehr der betroffenen Individuen angesehen wird. Dies ist aber nicht immer so. Bei Mammakarzinomen vom luminalen Typ scheinen TILs diese prognostische Bedeutung nicht zu besitzen; bei Patienten mit Nierenzellkarzinom scheint eine hohe Anzahl von TILs im Tumorgewebe sogar mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert zu sein. Eine ungünstige Prognose scheinen v.a. Patienten aufzuweisen, deren TILs zu einem hohen Anteil der Subpopulation der regulatorischen T-Zellen (Tregs) zuzuordnen sind. Dabei handelt es sich um Zellen, deren physiologische Aufgabe darin besteht, die zellvermittelte Immunreaktion zu kontrollieren und ggf. auch zu kupieren, was zur Vermeidung bzw. Unterdrückung von Autoimmunreaktionen beiträgt. Finden sich Tregs aber in hoher Anzahl im Tumorgewebe, scheinen sie zum Schutz der Tumorzellen vor dem Angriff des körpereigenen Immunsystems beizutragen. Maligne Tumoren sind also in der Lage, das Immunsystem nicht nur (durch Maskierung) zu unterlaufen, sondern derart manipulieren zu können, dass eine autologe Immuntoleranz etabliert wird.

Den entscheidenden Durchbruch in der Etablierung der Immuntherapie als neue Säule der medikamentösen Tumorbildung hat letztlich aber erst die Beschreibung der sog. immunologischen

Checkpoints gebracht, wofür den Entdeckern J. P. Allison und T. Honju 2018 der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde. Hierbei handelt es sich um Rezeptoren auf der Oberfläche immunkompetenter Zellen, wie z.B. zytotoxischer T-Zellen oder natürlicher Killerzellen (NKs), die zunächst einmal dazu da sind, eine Immunreaktion wieder abzustellen, wenn die Arbeit getan ist, d.h. das schädliche Antigen eliminiert ist. Die momentan für die Tumorbehandlung bedeutsamsten und am besten charakterisierten Rezeptoren sind u.a. CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) und PD-1 (programmed cell-death protein 1). Hierzu gibt es Liganden, die bei physiologischen Verhältnissen an diese Rezeptoren binden und überwiegend von DCs oder Tregs produziert bzw. auf der Oberfläche der Tregs exprimiert werden. Die Bindung des Liganden an den Rezeptor führt zur Apoptose-Induktion der betroffenen T-Zelle, wodurch die zellvermittelte Immunreaktion kupiert wird. Diese Liganden finden sich aber auch auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen, denen es dadurch gelingt, das periphere Immunsystem in ihrer Umgebung gezielt zu supprimieren. Ein weiterer Reaktionsweg, der letztlich zu der Immuntoleranz gegenüber dem Tumor führt, nimmt seinen Ausgangspunkt von der Überexpression pro-angiogener Faktoren durch die Tumorzelle und hier v.a. von VEGF- α (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor α). VEGF- α trägt nicht nur zur vermehrten Vaskularisation bei, es ist auch eines der am stärksten immunsuppressiven Zytokine, indem es nicht nur die DC-Reifung hemmt, sondern auch die Bildung von Tregs und die Expression von PD-1 auf der Oberfläche der T-Zellen stimuliert.

Es ist nicht übertrieben zu sagen, dass die Entwicklung von Antikörpern gegen die immunologischen Checkpoints bzw. ihrer Liganden in den letzten Jahren die medikamentöse Therapie verschiedener solider Tumoren revolutioniert hat. Hierzu gehören in erster Linie das maligne Melanom, aber auch das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC), wobei CTLA-4 v.a. eine Bedeutung bei nicht-epithelialen Tumoren besitzt, während die Beeinflussung des PD-1-Signalübertragungswegs in erster Linie für die Behandlung epithelialer Tumoren wichtig

ist. Durch Ipilimumab, einen Antikörper gegen CTLA-4, konnten bei Patienten mit ausgedehnt viszeral metastasiertem malignen Melanom erstmals langandauernde Vollremissionen erzielt werden. Durch Hinzunahme von Nivolumab, einem Anti-PD-1-Antikörper, konnten diese Ergebnisse weiter verbessert werden. Beim metastasierten NSCLC, zumindest bei Plattenepithelkarzinomen, hat die Immuntherapie mit Pembrolizumab, einem weiteren Antikörper gegen PD-1, mittlerweile die klassische Chemotherapie abgelöst. Auffällig ist die Tatsache, dass beide Tumortypen zu denjenigen mit der höchsten Mutationslast gehören, was nicht nur zu einer relativ hohen intrinsischen Chemotherapie-Resistenz beiträgt, sondern offensichtlich auch mit einer besonders hohen Immunogenität verbunden ist. Obwohl naturgemäß auch gynäkologische Onkologen bzw. die entsprechenden Studiengruppen ein hohes Interesse an Studien mit Checkpoint-Inhibitoren haben, muss konstatiert werden, dass die meisten gynäkologischen Neoplasien eher eine mittlere bis niedrige Immunogenität aufweisen, für eine derartige Therapie also eher schlechte Kandidaten darstellen. Ausnahmen hiervon sind wahrscheinlich das HPV+ Plattenepithelkarzinom der Zervix uteri und – in geringerem Ausmaß – das TNBC und HGSOc. Bei den letzten beiden Entitäten herrscht mittlerweile die allgemeine Auffassung, dass die Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor grundsätzlich mit einer Chemo- oder Strahlentherapie kombiniert werden sollte, um die Mutationslast der Tumoren und damit ihre Immunogenität zu steigern, da die durch eine alleinige Immuntherapie erzielten Remissionen zwar oft langandauernd, aber insgesamt vergleichsweise selten sind. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Immuntherapien im Vergleich zu klassischen Chemotherapien zwar eher selten schwere Nebenwirkungen erzeugen, diese sind aber oft ungewöhnlich und nicht zuletzt aufgrund der fehlenden Erfahrung der Therapeuten oft deletär. Im Fokus stehen dabei Immunreaktionen an Haut und Schleimhäuten, aber auch inneren Organen wie Schilddrüse, Hypophyse, Nebennierenrinde, Lunge, Darm, Leber, Pankreas, Niere und Myokard.

Wie stellt sich nun die Situation bei gynäkologischen Tumoren dar

und wie ist sie zu bewerten? Bislang gibt es in der EU noch keine Zulassung für einen Checkpoint-Inhibitor in der gynäkologischen Onkologie. Die FDA hat bereits im letzten Jahr Pembrolizumab zur Behandlung des metastasierten oder rezidierten Zervixkarzinoms nach Versagen einer Standard-Chemotherapie zugelassen. Diese Zulassung beruht auf den Ergebnissen der Keynote-158-Studie, einer Phase-II-Studie bei 98 Patientinnen ohne Kontroll-Arm. In dieser Studie konnte durch Pembrolizumab eine objektive Ansprechrquote von 12,2% erzielt werden, bei Patientinnen mit PD-L1-Überexpression lag sie bei 14,6%. Ob diese Daten eine Zulassung auch durch die EMA rechtfertigen, ist fraglich. Die zweite FDA-Zulassung wurde jüngst für die Kombination des Anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab mit nab-Paclitaxel in der Erstlinienbehandlung des metastasierten TNBC erteilt. Basis hierfür waren die Ergebnisse der IMpassion130-Studie, die auf dem letztjährigen ESMO-Kongress präsentiert, zeitgleich im New England Journal of Medicine veröffentlicht und teilweise euphorisch aufgenommen wurden. Doch ist diese Euphorie wirklich angebracht und wird durch diese Ergebnisse tatsächlich ein neuer Therapiestandard in der Behandlung des metastasierten TNBC definiert? Um dies zu bewerten, lohnt sich ein genauerer Blick auf die Ergebnisse. Durch die Hinzunahme von Atezolizumab zu einer Chemotherapie mit nab-Paclitaxel wurde zunächst eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) um 20% erzielt, bei Patientinnen mit PD-L1-Expression gab es sogar eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS). Der Blick auf die Daten dämpft jedoch die Euphorie. Das PFS in der Kontrollgruppe lag bei 5 Monaten, in der Erstlinientherapie auch des TNBC wahrlich kein überragendes Ergebnis. Auch für die Kombination aus nab-Paclitaxel und Atezolizumab konnte lediglich ein medianes PFS von 7,5 Monaten erreicht werden. Hierbei fällt zunächst einmal auf, dass insgesamt mehr als 50% der Patientinnen bereits im Rahmen der neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung ein Taxan, kaum jemand jedoch ein Platinanalogon, erhalten hatte. Was bringt also die

Immuntherapie? Hat sie wirklich einen Zusatznutzen, oder ist sie lediglich in der Lage, die unzureichende Wirkung einer nach heutiger Auffassung suboptimalen Chemotherapie zu kompensieren? Und wenn letzteres zutrifft, hätte man ein ähnliches Ergebnis nicht auch mit der Hinzunahme eines Platinsalzes oder von Bevacizumab erzielen können? Um den tatsächlichen Wert der Immuntherapie für das TNBC (und auch anderer gynäkologisch-onkologischer Indikationen) abschließend beurteilen zu können, bedarf es der Ergebnisse weiterer Studien, bei denen die Checkpoint-Inhibitoren mit der derzeit besten verfügbaren Systemtherapie kombiniert werden. Solche Studien gibt es mit Keynote-355 oder Keynote-522 bereits. Deren Ergebnisse dürfen daher mit Spannung erwartet werden. Bis dahin bleibt die Immuntherapie in der gynäkologischen Onkologie noch ein hochinteressantes, aber letztlich unbewiesenes therapeutisches Konzept. Behandlungen mit Antikörpern gegen PD-1 bzw. PD-L1 sollten daher derzeit nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.

Im Gegensatz zur Immuntherapie gibt es mit den CDK4/6- oder PARP-Inhibitoren bereits Substanzen, die im Rahmen randomisierter Studien beim Mamma- und Ovarialkarzinom ihren Wert unter Beweis gestellt haben – und das mit einer Risikoreduktion für ein Rezidiv von 50-80%. Es wäre wünschenswert, wenn zumindest ein Teil der öffentlichen Aufmerksamkeit, die gegenwärtig der Immuntherapie entgegengebracht wird, auf diese bereits in der klinischen Realität angekommenen Therapien umgeleitet würde. Dies könnte auch dazu beitragen, den Wert von Immuntherapien für die Behandlung gynäkologischer Tumoren realistischer einzuschätzen und unnötige Frustrationen zu vermeiden.“

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de

