

Neue Perspektiven durch neue Medikamente

# Immunologische Krebstherapie

Das Immunsystem spielt bei der Entstehung, beziehungsweise der Bekämpfung, von Krebserkrankungen eine wichtige Rolle. Kürzlich publizierte positive Resultate von klinischen Studien mit Vakzinen und immunmodulatorischen Substanzen lassen der immunologischen Krebstherapie eine neue Bedeutung zukommen.



Dr. med. et Dr. phil. nat.  
Sacha Rothschild  
Basel



Prof. Dr. med. Alfred Zippelius  
Basel

**Le système immunitaire joue un rôle important dans le développement et la prévention du cancer. Des résultats positifs d'essais cliniques avec des vaccins et des agents immunomodulateurs récemment publié indiquent un nouveau rôle de la thérapie immunologique du cancer.**

Das Konzept der Krebs-Immunüberwachung basiert auf der Hypothese, dass das Immunsystem die Entwicklung oder das Fortschreiten von spontanen Tumoren unterdrücken kann. Zu den Antitumor-Strategien gehören monoklonale Antikörper, Impfstoffe gegen Krebs, der adoptive Transfer von ex vivo aktivierten T- und NK-Zellen, und die Verabreichung von Antikörpern, die Immunzellen entweder kostimulieren oder Wege des Immunsystems hemmen. Erste Versuche einer Immuntherapie bei Krebserkrankungen gehen bereits in das 19. Jahrhundert zurück als William B. Coley beobachtete, dass sich Tumoren nach der Injektion von Bakterien verkleinern. Weitere wegweisende Beobachtungen waren das Auftreten von Spontanremissionen, die Beobachtung einer höheren Inzidenz von malignen Tumoren bei immunsupprimierten Patienten und die Identifikation von Tumorspezifischen Antigenen und Lymphozyten.

Ein grosser Teil der Untersuchungen der immunologischen Abwehr von Tumorzellen erfolgte mit Melanomzellen. Es erstaunt daher nicht, dass auch die ersten und bisher am weitesten fortgeschrittenen klinischen Studien zur Immuntherapie aus dem Bereich dieser Krankheitsentität stammen.

## Probleme der antitumoralen Immuntherapie

Verschiedene Faktoren haben die Entwicklung von antitumoralen Immuntherapien erschwert. Im Vergleich zur klassischen Chemotherapie ist es bei der Immuntherapie schwierig die optimale Dosis und das Anwendungsschema zu definieren. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass es bei Immuntherapien keinen linearen Zusammenhang zwischen der maximal tolerierten Dosis und der Effektivität gibt. Zudem lässt sich das Tumoransprechen in der Regel nicht mit den üblichen Verfahren bestimmen. Die volumetrische Tumorausdehnung, welche zum Beispiel in die RECIST-Kriterien einfließt, ist für die Beurteilung der Effektivität einer Immuntherapie ungenügend. Die Immuntherapie verspricht bei Patienten mit einer hohen Tumormast eher wenig Erfolg. Dies muss bei der Ausarbeitung von klinischen Studien berücksichtigt werden. Es sollten demnach

hauptsächlich Patienten mit kleinvolumigen Tumoren in solche Studien eingeschlossen werden.

Die Immuntherapie in der Onkologie umfasst unterschiedliche Strategien, die von der Aktivierung von adaptiven Immuneffektor-mechanismen bis zur Neutralisierung von inhibitorischen und immunsupprimierenden Mechanismen reicht. Strategien der Aktivierung von effektorischen Immunzellen beinhalten Vakzinierungen mit Tumorantigenen, Behandlung mit Zytokinen (z.B. Interleukin-2 (IL-2) oder Interferon-alpha (IFN $\alpha$ )) oder die Verstärkung der Antigenpräsentation (z.B. durch die Stimulation von Toll-like Rezeptoren 7, 8 oder 9, die Verabreichung von dendritischen Zellen oder die Anwendung von gegen CD40 gerichteten Antikörpern).

Weitere stimulierende Behandlungsmöglichkeiten umfassen Antikörper gegen die Familie der Tumornekrosefaktor Rezeptoren (tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF). Behandlungsstrategien zur Neutralisierung von immunsuppressiven Mechanismen umfassen den Einsatz von immunmodulatorischen Antikörpern, die inhibitorische Rezeptoren wie CTLA-4 oder PD1 blockieren, den Gebrauch von Antikörpern, um regulatorische T-Zellen zu reduzieren (z.B. gegen CD25 gerichtete Antikörper), oder auch Chemotherapeutika, um lokal immunsuppressive Zellpopulationen im Tumorstroma zu depletieren (z.B. Cyclophosphamid, Gemzitabine).

In diesem Beitrag sollen die Möglichkeiten der Immuntherapie, die durch neue Substanzen eine klinische Bedeutung erhalten haben, besprochen werden.

## Tumorvakzine

Gardasil und Cervarix sind Impfstoffe, die zur Prävention von präkanzerösen Läsionen bzw. Karzinomen, die durch humane Papillomaviren verursacht werden, bei jungen Frauen zugelassen sind (1, 2) Diese Vakzine induzieren eine humorale Immunantwort gegen das L1 Hüllprotein von bestimmten HPV-Serotypen. Sie zeigen allerdings keinen Nutzen beim Vorliegen einer chronischen HPV Infektion mit Integration des viralen Genoms, welches für die Onkogene E6 und E7 codiert. In den meisten Fällen basiert die Ent-

stehung von Krebs auf verschiedenen ätiologischen Faktoren, weswegen eine Prophylaxe oft nicht ausreicht und vielmehr therapeutische Strategien gefunden werden müssen. Die Vakzinierung von Frauen mit einer HPV-assoziierten vulvären intraepithelialen Neoplasie Grad III (VINIII) mit einem synthetischen Peptid aus HPV-16 E6 und E7 führte zu einer fast 50% Rate an kompletten Remissionen (3).

Da rund 15% aller Tumoren viral induziert sind (4), können Vakzinierungstherapien in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. Weitere onkogene Viren sind Hepatitis B, Hepatitis C und Epstein-Barr Virus. Eine Vakzine mit attenuiertem Herpes simplex Virus Typ 1, welche intratumoral appliziert wird, wurde beim Melanom und bei Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich getestet (5).

### Sipuleucel-T – eine personalisierte Vakzine

Die erste Vakzine, die durch die FDA in den USA für das metastasierte, kastrations-refraktäre Prostatakarzinom zugelassen wurde ist Sipuleucel-T (Provenge, Dendron). Sipuleucel-T ist eine personalisierte Vakzine, die individuell für jeden Patienten produziert wird (6). Durch eine Leukapherese werden durch eine Dichtegradient-Zentrifugation Monozyten des Patienten gewonnen. Diese werden mit einem Fusionsprotein aus GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) und PAP (prostate acid phosphatase) inkubiert und anschließend intravenös verabreicht. Diese autologen Monozyten reifen in der Folge zu Antigen-präsentierenden Zellen und aktivieren PAP-spezifische CD4+ und CD8+ T-Zellen, welche im Patienten zum Tumor rekrutiert werden und dort eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort induzieren.

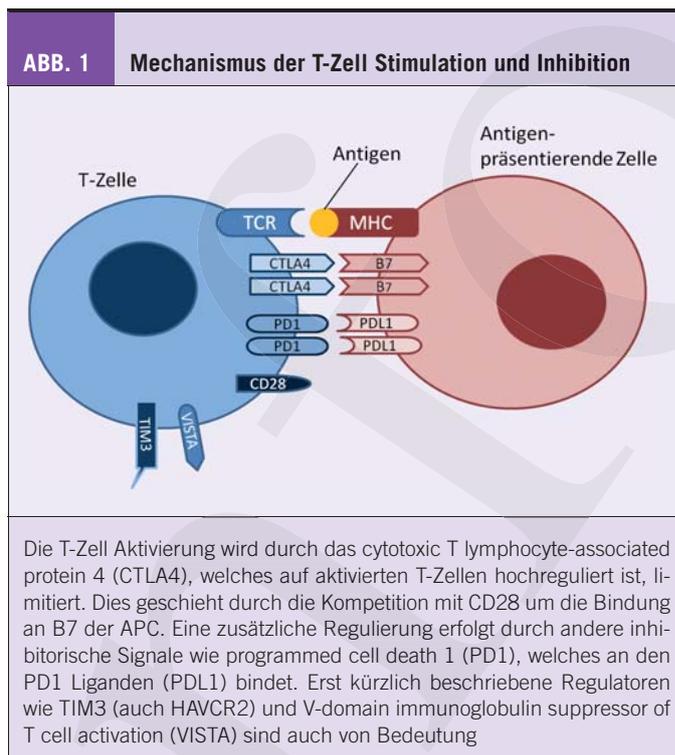
Bisher wurden beim Prostatakarzinom drei Phase III-Studien mit Sipuleucel-T publiziert. In der D9901 Studie wurde Sipuleucel-T bei 127 Patienten mit asymptomatischem, metastasiertem Prostatakarzinom gegen Placebo verglichen. Die Zeit bis zur Progression wurde als primärer Endpunkt festgelegt und war nicht unterschiedlich. Das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt hingegen wurde durch Sipuleucel-T signifikant verlängert (25.9 vs. 21.4 Monate,  $p=0.01$ ) (7).

Eine zweite randomisierte Studie (D9902A) zeigte ebenfalls einen Trend zu einem verlängerten Überleben (19.9 vs. 15.7 Monate), allerdings bei fehlender statistischer Signifikanz ( $p=0.331$ ). Die integrierte Analyse beider Studien zeigte eine relative Reduktion des Sterberisikos um 33% für mit Sipuleucel-T behandelte Patienten gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (6).

In der IMPACT-Studie (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment) wurden 512 Patienten mit metastasiertem kastrations-refraktärem Prostatakarzinom zwischen Sipuleucel-T und Placebo randomisiert. Die Studie zeigte ein signifikant längeres Überleben als primären Endpunkt (25.8 vs. 21.7 Monate,  $p=0.03$ ) (8). Die häufigsten Nebenwirkungen von Sipuleucel-T sind Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen. Trotz Zulassung in den USA ist das Produkt noch nicht verbreitet im Einsatz, zum einen ergeben sich durch die Produktion logistische Einschränkungen, zum anderen liegen die Behandlungskosten für drei Infusionen bei 93'000 US-Dollar.

### Idiotypen-basierte Vakzine

Kürzlich wurden Daten einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III Studie einer Idiotypen-basierten Vakzine plus GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor)



beim folliculären Lymphom präsentiert. Idiotypen sind Sequenzen in der variablen Region von Oberflächen-Immunglobulinen (Ig), die ihrerseits als Antigene erkannt werden können. Da B-Zell Malignome klonale Proliferationen darstellen, sind die variablen Ig Regionen auf den Tumorzellen unterschiedlich von denjenigen auf normalen B-Zellen und können deswegen als Tumorspezifische Antigene für die Entwicklung von therapeutischen Vakzinen dienen. Unbehandelte Patienten mit einem folliculären Lymphom Grad 1–3a und einem Stadium II-IV, die unter einer Chemotherapie (PACE) eine komplette Remission zeigten, wurden zwischen der Vakzine und Placebo randomisiert. Es zeigte sich eine Verlängerung der Remissionsdauer bei vakzinieren Patienten (44.2 vs. 30.6 Monate) (9).

Beim Melanom zeigte die Vakzinierung mit einem melanozytären Protein (PMEL/gp100) in Kombination mit Interleukin-2 gegenüber der alleinigen Therapie mit Interleukin-2 einen statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (2.2 vs. 1.6 Monate) (10). Andere Vakzinierungstherapien werden zur Zeit in Phase III klinischen Studien untersucht, unter anderem beim Prostata- (11) und Bronchuskarzinom (12).

### Immunmodulierende Substanzen

Mit dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab konnte im letzten Jahr eine neue immunmodulatorische Substanz positive Resultate beim metastasierten Melanom zeigen. Das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA4) gehört zu einer grossen Familie von Molekülen, die in die Aktivierung oder Inhibition der T-Zell Antwort involviert sind (siehe Abb. 1). CTLA4 wird von CD4 und CD8 T-Zellen exprimiert (13). Die Bedeutung von CTLA4 für die Immunantwort wurde im Tierversuch bei CTLA4-defizienten Mäusen gezeigt. Diese Tiere entwickelten eine lymphoproliferative Erkrankung kurz nach ihrer Geburt. Die Blockade von CTLA4 mit einem monoklonalen Antikörper

führte in Tumor-befallenen Tieren zu einer Verkleinerung der Tumoren (14). Diese Untersuchungen waren die Grundlage zur Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers gegen den humanen CTLA4. Es wurden zwei vollständig humane Antikörper (Tremelimumab, Ipilimumab) entwickelt, die beim metastasierten Melanom eine Ansprechrate von rund 10% zeigten (15, 16). Diese Medikamente zeigten immunvermittelte Nebenwirkungen, wie Kolitis, Dermatitis, Hepatitis und Endokrinopathien (Thyreoiditis, Hypophysitis).

Die am weitesten fortgeschrittenen Daten stammen vom metastasierten Melanom. In einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem Melanom zeigte die Therapie mit Ipilimumab eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (10.0 vs. 6.4 Monate) (17). In der Initialtherapie des metastasierten Melanoms zeigte die Kombination von Dacarbazine mit Ipilimumab eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Therapie mit Dacarbazine (11.2 vs. 9.1 Monate) (18). Interessanterweise konnten diese Resultate mit Tremelimumab nicht bestätigt werden (19). Eine mögliche Erklärung ist die nicht geplante Anwendung von Ipilimumab bei Patienten im Kontrollarm, der Unterschied im Therapieplan (monatlich für Ipilimumab und alle 3 Monate bei Tremelimumab), sowie unterschiedliche IgG Subklassen von Tremelimumab und Ipilimumab.

### Spezifische Blockade

Weitere Moleküle der Immunantwort können spezifisch blockiert werden. Darunter PD1 (programmed cell death protein 1), PDL1 (programmed cell death ligand 1), CD276 Antigen (B7H3) und andere (20). In verschiedenen Tumoren konnte PDL1 mit einem schlechten Überleben korreliert werden (21). In Tierversuchen führte eine PD1 Hemmung zu einer verstärkten Immunantwort gegen Tumoren (22, 23). Eine Phase I-Studie eines humanen PD1 Antikörpers (MDX-1106, Bristol-Mey-

ers Squibb) zeigte eine gute Verträglichkeit und ein Ansprechen bei diversen soliden Tumoren, darunter auch Prostatakarzinome (24). Zur Zeit läuft eine Phase Ib-Studie (NCT00730639) mit dieser Substanz bei verschiedenen, fortgeschrittenen soliden Tumoren.

### Ausblick

Während vielen Jahren gab es auf dem Gebiet der onkologischen Immuntherapie nur kleine Fortschritte. Das bessere Verständnis der komplexen Mechanismen der Anti-Tumorimmunantwort hat nun in randomisierten Studien zu einem klinisch relevanten therapeutischen Benefit geführt. Die Zulassung einiger Substanzen eröffnet unseren Patienten daher neue onkologische Therapieoptionen und hat eine rege Forschungsaktivität in diesem Bereich ausgelöst. Für die weiteren therapeutischen Erfolge der Immuntherapie ist es von entscheidender Bedeutung, unser Verständnis der zellulären Mechanismen zu verbessern.

Die Definition von prädiktiven Faktoren zur Erfassung der Patienten, die einen dauerhaften klinischen Benefit erzielen, sowie die Standardisierung der Untersuchungen zur Überwachung der Immunantwort stellen eine grosse Herausforderung für die Wissenschaft dar. Gerade auch die Kombination von Immuntherapie mit Chemotherapeutika und Substanzen, die die Signalwege in Tumorzellen oder die Angiogenese inhibieren, stellen sehr vielversprechende Therapieoptionen in der Zukunft dar.

**Dr. med. et Dr. phil. nat. Sacha Rothschild**

**Prof. Dr. med. Alfred Zippelius**

Universitätsspital Basel  
Medizinische Onkologie  
Petersgraben 4, 4031 Basel  
zippeliusa@uhbs.ch

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Das Konzept der Krebs-Immunüberwachung basiert auf der Hypothese, dass das Immunsystem die Entwicklung oder das Fortschreiten von spontanen Tumoren unterdrücken kann
- ◆ Immuntherapie-Strategien umfassen monoklonale Antikörper, Impfstoffe gegen Krebs, sowie den Transfer von ex vivo aktivierten T- und NK-Zellen, und die Verabreichung von Antikörpern, die entweder Immunzellen kostimulieren oder Wege des Immunsystems hemmen
- ◆ Ipilimumab, ein monoklonaler Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) blockiert, zeigte einen Überlebensvorteil und ein dauerhaftes Ansprechen des Tumors bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem Melanom
- ◆ Die jüngsten positiven Ergebnisse klinischer Studien mit neuartigen immunaktiven Medikamenten steigern die Erwartungen, dass die Immuntherapie eine entscheidende Rolle in der Krebsbehandlung des nächsten Jahrzehnts spielen wird

#### Messages à retenir

- ◆ Le concept de la surveillance du cancer immunitaire est basé sur l'hypothèse que le système immunitaire peut supprimer le développement ou la progression des tumeurs spontanées
- ◆ Les stratégies de l'immunothérapie comprennent des anticorps monoclonaux, des vaccins contre le cancer, et le transfert ex vivo de cellules T activées et de cellules NK, et l'administration d'anticorps, ce qui co-stimulent soit des cellules immunitaires ou inhibent les voies du système immunitaire
- ◆ Ipilimumab, un anticorps monoclonal qui bloque l'antigène 4 cytotoxique des lymphocytes T (CTLA-4) a montré un avantage de survie et une réponse durable de la tumeur chez les patients précédemment traités et non traités présentant un mélanome métastatique
- ◆ Les résultats positifs récents des essais cliniques avec des nouveaux médicaments immunoactifs soulèvent l'espoir que l'immunothérapie jouera un rôle crucial dans le traitement du cancer dans la prochaine décennie

## Literatur:

1. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1928–43.
2. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):301–14.
3. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1838–47.
4. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer*. 2010 Dec;10(12):878–89.
5. Kaufman HL, Kim DW, DeRaffele G, Mitcham J, Coffin RS, Kim-Schulze S. Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2010 Mar;17(3):718–30.
6. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009 Aug 15;115(16):3670–9.
7. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3089–94.
8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411–22.
9. Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, Janik JE, Muggia FM, Gockerman JP, et al. Vaccination with patient-specific tumor-derived antigen in first remission improves disease-free survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2787–94.
10. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2119–27.
11. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1099–105.
12. Vansteenkiste J. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo controlled Phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2007;25(S7554).
13. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med*. 2009 Aug 3;206(8):1717–25.
14. van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J Exp Med*. 1999 Aug 2;190(3):355–66.
15. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanagui CA, Millham R, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 10;23(35):8968–77.
16. Weber JS, O'Day S, Urba W, Powderly J, Nichol G, Yellin M, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5950–6.
17. 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.
18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517–26.
19. Ribas A. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-75,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(LBA9011).
20. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jun;8(6):467–77.
21. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res*. 2006 Apr 1;66(7):3381–5.
22. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Sep 17;99(19):12293–7.
23. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res*. 2005 Feb 1;65(3):1089–96.
24. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3167–75.
25. Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer*. 2011 Nov;11(11):805–12.