

Therapie dermatologischer Tumoren

Kommen IDO1-Hemmer und adoptive T-Zellen?

„Ich glaube, dass in der Dermatologie die Immuncheckpointblockade längst angekommen ist“, so Axel Hauschild, Kiel. Tatsächlich ist die Palette der zugelassenen Checkpoint-Hemmer – etwa zur Melanomtherapie – seit Einführung von Ipilimumab 2011 durch Pembrolizumab und Nivolumab erweitert worden.

IDO1-Hemmer Epcadostat

Als ein zusätzliches Highlight in der immunonkologischen Entwicklung bewertet Hauschild Studien zur Hemmung des Enzyms IDO1 (Indolamin-2,3-Dioxygenase) durch Epcadostat bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Das Enzym erzeugt in der Tumormikroumgebung eine immunsuppressive Situation, die durch den Wirkstoff aufgehoben wird. Da bietet sich eine Kombination mit einem Checkpoint-Hemmer, der die Bremsen der Immunabwehr löst, geradezu an.

So wird zum Beispiel in der Studie ECHO-202/KEYNOTE-037 einer der drei derzeit in Studien geprüften IDO1-Hemmer, Epcadostat, in Kombination mit dem Checkpoint-Hemmer Pembrolizumab untersucht. Darin ist ersten Ergebnissen zufolge eine Remissionsrate von 58 % erreicht worden. Diese liege etwa 15 % höher als bei alleiniger Pembrolizumab-Therapie, so Hauschild. Zudem sei mit 18 Monaten ein eindrucksvoll anhaltendes progressionsfreies Überleben (PFS) dokumentiert worden. Mit dem gegen PD-1 („programmed cell death protein 1“) gerichteten Wirkstoff allein seien bisher nur sechs bis sieben Monate erreicht worden. Inzwischen wurden 600 Patienten in die Studie aufgenommen. Weitere Ergebnisse werden spätestens im Herbst 2018 beim Kongress der European Society for Medical Oncology erwartet. Wenn diese Therapiestrategie funktioniert, „dann würde das das Tor für die IDO1-Hemmung bei Melanomen und vielen anderen Tumoren öffnen“, so Hauschild.

Adoptiver T-Zelltransfer

Große Hoffnungen ruhen auch auf der Anwendung des adoptiven T-Zelltransfers. Bei diesem vor allem in USA und Israel geprüften Verfahren werden die autologen Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) aus dem Malignom isoliert, in einem sehr komplexen Verfahren aufbereitet und ex vivo expandiert sowie mit hochdosiertem Interleukin-2 reinfundiert. Zudem erfolgt eine Lymphodepletion mit Cyclophosphamid und Fludarabin. Hauschild: „Eine Bestrahlung braucht man wahrscheinlich nicht.“ Seit Kurzem gebe es auch in Deutschland eine entsprechende Studie von dem Unternehmen Iovance Biotherapeutics, wobei die Präparation der TIL unter standardisierten Bedingungen in einem Zentrallabor erfolge. Laut Hauschild wurde in Untersuchungen der Arbeitsgruppe um den TIL-Pionier Steven Rosenberg aus Bethesda in USA und Jacob Schachter aus Tel Hashomer in Israel bei Patienten mit bis zu sieben Vortherapien eine Rate an kompletten Remissionen von 30 % erzielt. „Und das ohne eine Strahlentherapie“, so Hauschild.

Immuntherapie von kutanen Plattenepithelkarzinomen

Auch beim metastasierten kutanen Plattenepithelkarzinom hält die Immunonkologie Einzug, und zwar mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der randomisierten Zulassungsstudie mit Patienten, bei denen das Karzinom lokal fortgeschritten war und nicht reseziert werden konnte, habe ersten Ergebnissen zufolge die Remissionsrate bei 46 % gelegen. Auch Patienten mit Basalzellkarzinomen profitieren überraschend gut von einer Cemiplimab-Therapie, wie Hauschild berichtete.

Peter Leiner

Bericht vom 33. Deutschen Krebskongress (DKK 2018) vom 21. bis 24. Februar 2018 in Berlin.

Auf Prostatakrebs zielen, (auch) kleinzelligen Lungenkrebs treffen

Ein neuer Antikörper könnte helfen, Patienten mit Prostatakarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Lunge (SCCL) zu behandeln – dank eines neuartigen Wirkprinzips.

Ein Problem in der immuntherapeutischen Behandlung von soliden Tumoren sei deren mangelnde Zugänglichkeit für die immunologischen Effektorzellen, erklärte Helmut Salih, Tübingen: „Die T-Zellen, die Sie stimulieren, müssen aus dem Blutgefäßsystem austreten, damit sie ihre Arbeit machen können“. Passiere dies nicht, nütze es auch nichts, Immunzellen durch Checkpointinhibitoren zu reaktivieren.

Gefäße für Therapie öffnen

„Wir glauben, die beste Lösung für dieses Problem ist es, Gefäß-assoziierte Zielantigene zu adressieren – also Antigene, die sowohl auf den Tumorgefäßen als auch auf dem Tumor selbst exprimiert werden. Dadurch öffnen wir die Gefäße für die Therapie“.

Ein in dieser Hinsicht ideales Antigen sei PSMA (prostataspezifisches Membranantigen):

- ▶ Es werde auf Prostatakrebszellen und auf Tumorgefäßen exprimiert,
- ▶ finde sich nicht auf normalen Gefäßen und
- ▶ spiele darüber hinaus eine Rolle für die Neovaskularisation bei vielen soliden Tumoren.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde in Tübingen ein bispezifischer Antikörper mit dem Namen CC-1 (10B3) entwickelt. Dieser bindet sowohl an PSMA als auch an den CD3-Rezeptor von T-Zellen und führt so zu einer Zielzell-abhängigen Immunaktivierung. PSMA sei ein sehr „sauberes“ Antigen – d.h., es werde außerhalb der malignen Zellen kaum (bei Frauen z.B. gar nicht) exprimiert. Dadurch sei das Risiko von Nebenwirkungen geringer und es ließen sich höhere Dosen verabreichen, hofft Salih.

Humanstudie für Anfang 2019 geplant

In-Vitro- und Tiermodell-daten hätten die grundsätzliche Wirksamkeit von CC-1 gezeigt – nicht nur gegen Prostatakarzinomzellen: „Wir haben richtig Glück gehabt, einen Antikörper gefunden zu haben, der nicht nur an Prostatakarzinomzellen bindet, sondern auch eine exklusive Reaktivität mit Plattenepithelkarzinomen der Lunge aufweist“, zeigt sich Salih begeistert. Anders als der bisherige Benchmark-Antikörper (J591), binde CC-1 nicht nur an Gefäßzellen beim SCCL, sondern zusätzlich an die Tumorzellen selbst. In Tübingen sei die Herstellung des Antikörpers nach „good manufacturing practices“ (GMP) fast abgeschlossen. Der Beginn einer ersten Studie bei Patienten mit Prostatakarzinomen und SCC sei für Anfang 2019 geplant. Details zum Antikörper lassen sich im Moment nur einem Patentantrag unter <https://patents.google.com/patent/EP3192810A1> entnehmen.

Moritz Borchers

Bericht vom 33. Deutschen Krebskongress (DKK 2018) vom 21. bis 24. Februar 2018 in Berlin.