

und die Aktivierung von Effektor-T-Zellen aus.

- CTLA-4-Inhibitoren: Das Priming von T-Zellen findet vor allem in den Lymphknoten statt. Der Antikörper Ipilimumab fördert diesen Prozess und sorgt so dafür, dass mehr T-Zellen in die Tumoren einwandern. Diese T-Zellen können – wenn zusätzlich ein PD-1/L1-Checkpointinhibitor gegeben wird – effektiver Tumorzellen töten, wodurch mehr Tumorantigene freigesetzt werden, was wiederum das Priming stimuliert. Für Michielin ist die Forschung mit CTLA-4-Inhibitoren daher auch lange noch nicht am Ende: „Wir müssen schauen, wie sie die Wirkung der PD-1/L1-Hemmer voranbringen können.“

— NKTR-214: „Das Molekül verjüngt Interleukin-2“, so Michielin. Als Folge davon werden neue T-Zell-Klone in das Tumormikroenvironment gelenkt. Erste Studiendaten von NKTR-214 plus Nivolumab zeigen ein hohes Therapieansprechen in Melanomen mit und ohne PD-L1-Expression.

— STING-Agonisten: Sie stimulieren die angeborene Immunantwort und sind dadurch eventuell in der Lage, „kalte“ in „heiße“ Tumoren zu überführen.

— TLR9-Agonisten: Die Substanz SD101 aktiviert CD8-T-Zellen und fördert den „T-cell-inflamed“-Tumorphänotyp. In Kombination mit einem PD-L1-Inhibitor gibt es erste positive Phase-Ib/II-Daten bei fortgeschrittenen Melanomen.

— T-VEC: Onkolytische Viren können laut Michielin Tumoren ebenfalls responsiv für die Immuntherapie machen. Auch hier gibt es Erfolg versprechende Phase-Ib-Daten bei fortgeschrittenen Melanomen.

Darüber hinaus könnte auch das T-Zell-Rezeptor-Engineering genutzt werden, um den Krebsimmunzyklus zu beeinflussen, so Michielin. Bei der Vielzahl potenzieller Kombinationen sieht der Experte die Herausforderung vor allem darin, jetzt die vielversprechendsten Ansätze auszuwählen und in Phase-III-Studien zu testen.

*Beate Schumacher*

Bericht vom 9<sup>th</sup> European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting (ASCO-Jahrestagung) am 20. und 21. Juni 2019 in München

## Tumorentwicklung: vom Nävus zum Melanom

Als „Lotteriegewinn der Hölle“ bezeichnete Prof. Boris C. Bastian, San Francisco/USA, die Entwicklung eines malignen Melanoms im Rahmen seiner Key Note Lecture „The journey from nevus to melanoma“. Diese sei höchst unwahrscheinlich, zumal bis zur endgültigen Krebsentstehung so viele Mutationen notwendig sind, als würde man mehrfach im Lotto gewinnen.

Haupttreiber der Tumorgenese ist bekanntlich UV-Strahlung. Bereits in augenscheinlich gesunder Haut, die der

Sonne ausgesetzt war, zeigt sich eine hohe Mutationslast [Martincorena I, Campbell PJ. *Science*. 2015; 349: 1483–9]. Diese steigt im Verlauf der Melanomentstehung durch Aktivierung zahlreicher Signalwege weiter an [Shain AH et al. *Cancer Cell*. 2018; 34: 45–55.e4]. Aufgrund dessen empfahl Bastian, bereits frühzeitig mit einer zielgerichteten Therapie einzuschreiten, um die Tumorprogression aufzuhalten.

Für verschiedene melanozytische Neoplasien oder „Intermediärmelanome“

gibt es mittlerweile eine neue Nomenklatur: So gibt es unter anderem BAP1-inaktivierte spitzoide Tumoren, pigmentierte epitheloide Melanozytome und den „deep penetrating nevus“. Letzterer zeichnet sich durch eine Kombination von Mutationen der  $\beta$ -Catenin- und MAP-Kinase-Signalwege aus [Yeh I et al. *Nat Commun*. 2017; 8: 644] und kann zu einem Melanom progredieren.

*Sebastian Lux*

Bericht vom 9<sup>th</sup> European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting (ASCO-Jahrestagung) am 20. und 21. Juni 2019 in München

## Intraläsionale Interventionen beim Melanom

Intraläsional werden ganz unterschiedliche Substanzen eingesetzt. So etwa T-VEC (Talimogene Laherparepvec), ein abgeschwächtes onkolytisches Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1). Lokal kommt es nach der T-VEC-Injektion zur virusinduzierten Tumorlyse und systemisch führt dies zu einer verbesserten tumorspezifischen Immunantwort. Der neoadjuvante Einsatz von T-VEC in Ergänzung zur Chirurgie führte in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit resezierbarem Stadium-IIIb-Melanom zu einer signifikant besseren rezidivfreien 1-Jahres-Überlebensrate (33,5 %

vs. 21,9 %) [Dummer R et al. *ASCO*. 2019; Abstract 9520].

Interessant sei auch der Einsatz von TLR-9 („toll-like receptor 9“)-Agonisten, erläuterte Prof. Selma Ugurel, Essen. Die intraläsionale Injektion von TLR-9-Agonisten wie IMO-2125 (Tilsotolimod) führe zur Modifikation des Tumormikroenvironments. Über die Aktivierung des TLR-9 komme es zur vermehrten Sekretion von Interferon- $\alpha$  und anderen Zytokinen. Dies verbessere die Kapazität der antigenpräsentierenden dendritischen Zellen und führe schließlich zur Generierung tumorspezifischer T-Zellen.

In der Phase-I/II-Studie ILLUMINATE-204 hatte die Kombination von IMO-2125 mit Ipilimumab bei Patienten mit PD-1-refraktärem Melanom nicht nur zu kompletten Remissionen der injizierten Läsionen, sondern auch von distanten Läsionen geführt [Diab A et al. *ASCO*. 2019; Abstract 9515]. Derzeit wird in der Phase-III-Studie ILLUMINATE-301 die Wirkung von IMO-2125 in Kombination mit Ipilimumab mit der alleinigen intraläsionalen IMO-2125-Therapie verglichen.

*Doris Berger*

Bericht vom 9<sup>th</sup> European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting (ASCO-Jahrestagung) am 20. und 21. Juni 2019 in München