

Neue Aspekte der medikamentösen Tumorthherapie

Autorin: Prof. Dr. Barbara Wollenberg, Direktorin der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, E-Mail: barbara.wollenberg@uksh.de

Unverändert bleibt die Prognose der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- Halsbereiches in den metastasierten Tumorstadien stark limitiert. Die aktuellen Therapieverfahren bestehen aus der operativen Therapie mit Resektion und Rekonstruktion, Zielgerichteten Bestrahlungsschemata, Chemotherapie sowie der Targeted Therapy, die für den Therapiebereich der Kopf-Halskarzinome ebenfalls limitiert ist. In den letzten Jahren sind eine Vielzahl molekularer Mechanismen erforscht worden, die klarer werden lassen, dass die aktuellen Therapieverfahren zu viele Lücken lassen und speziell in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung nicht passgenau sind.

Die Hoffnungen liegen daher auf einer Reihe neuer Medikamente aus dem Bereich der Immunonkologie, die teilweise in Studien, teils in Zulassung die Klinik bereits erreichen. Hierbei handelt es sich um Medikamente, die im Wesentlichen auf die Unterstützung der körpereigenen Immunzellen (z. B. T-Zellen, natürliche Killerzellen, ...) und nicht auf die direkte Eliminierung von Tumorzellen abzielen. Die Idee ist, die Immunzellen so zu aktivieren, dass diese nach einer etablierten Therapie ggf. weiterhin im Körper persistierende Tumorzellen erkennen und eliminieren.

Relevante Immunzellen, die diese Aufgabe erledigen könnten, finden sich im gesamten Körper, von speziellem Interesse sind natürlich die des sogenannten Immuninfiltrates des Primärtumors. Bei diesen Zellen wird angenommen, dass sie den Tumor bereits erkannt haben – also vor Ort angekommen sind – und dennoch funktionell paralytisch sind. Es finden sich Hinweise, dass die Prognose von Patienten relevant mit der Quantität und Aktivierungszustand des Immuninfiltrates korreliert. Daher spricht man von „inflamed“ (T-Zell-Infiltrat im Tumor vorhanden, aber nicht richtig aktiv), „immune excluded“ (T-Zellen akkumulieren am Tumor, aber infiltrieren das Tumormikromilieu nicht) und „immune deserted“ (T-Zellen kommen praktisch nicht im Tumor vor) Tumoren.

Menschliche T-Zellen unterliegen einer engen Kontrolle, die am sogenannten Checkpoint entschieden wird. Durch eine Vielzahl von aktivierenden oder inhibierenden Rezeptoren auf ihrer Oberfläche können T-Zellen aktiviert oder in ihrer Funktion erheblich behindert werden. Prinzipiell eine sehr gute Steuerung, da eine überschießende Aktivierung, wie z. B. bei der Autoimmunität, verhindert werden kann. Problematisch allerdings bei Tumorerkrankungen, wenn Tumorzellen diese regulierenden Rezeptoren akquirieren und somit eine gewünschte T-Zell Antwort abschalten können.

Eine der aktuell meist getesteten Achsen findet sich in PD1-PD-L1. Die Immun-Escape-Mechanismen basieren auf einer Hemmung der T-Zell-vermittelten Immunantwort, die durch auf den T-Zellen exprimierte PD-1-Rezeptoren (Programmed Death 1) gewährleistet wird (T-Zell-Checkpoint). Durch die Expression des Liganden PD-L1 auf Tumorzellen und die Bindung von PD-L1 an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen wird ein inhibitorisches Signal an die T-Zellen übermittelt. Diese Hemmung der T-Zellen kann durch PD-1-Checkpoint-Inhibitoren verhindert werden. Somit bleiben die T-Lymphozyten aktiv und die Immunantwort kann wie normal ablaufen.

Aktuelle Studien, die gegen PD1 oder PD-L1 gerichtete Antikörper bei Patienten mit HNSCC einsetzen, lassen erkennen, dass bei circa 20 Prozent der Patienten ein Ansprechen stattfindet und die Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil erleben.

Die bisher für die Zulassung der Checkpointinhibitoren durchgeführten Studien finden sich überwiegend im Kollektiv der Patienten, die nach einer cisplatinhaltigen Therapie im „second line failure setting“ ein Rezidiv erleiden. Eine Vielzahl weiterer Studien ist bereits abgeschlossen, aber noch nicht publiziert, die zum einen versuchen, die Anwendung der Checkpointinhibitoren bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung zu geben, z. B. als first line Therapie im Rezidiv als Alternative zum Extrem Protokoll, oder in Kombinationsmedikation zu Radio- oder Chemotherapie, wie auch neoadjuvant als Induktionstherapie vor der Chirurgie oder Bestrahlung. Weitere Überlegungen zielen auf die Kombination zweier immunonkologischer Medikamente, die unterschiedliche Ziele haben, wie z. B. das Tumormikromilieu (z. B. Tryp-tophanstoffwechsel) oder andere Zellen mit einzubinden.

Das Nebenwirkungsprofil der neuartigen Medikamente ist im Allgemeinen wesentlich weniger belastend und mit einem andersartigen Profil verknüpft, das aus dem Bereich der Autoimmunität stammt.

Aktuell werden weltweit mehrere hundert Immuntherapiestudien in verschiedenen onkologischen Entitäten durchgeführt. Allen gemein ist das noch weitgehend fehlende Verständnis für Resistenzbildung oder primäres Nichtansprechen der Therapien und das Fehlen verlässlicher Biomarker, die den Therapieverlauf vorhersagen könnten.

Insgesamt ruht jedoch eine große Hoffnung auf den neuen Therapien, da bisherige Erfolge sich mit den herkömmlichen Therapien messen können und in einigen Bereichen sogar bereits besser sind. Hoffnungsvoll würde man sagen, dass wirklich und vor allem endlich eine neue Ära der Karzinomtherapie begonnen hat.