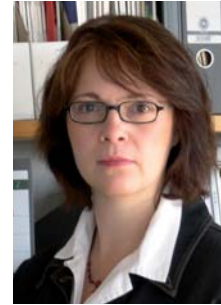


# Vakzinierungsstrategien: Targeted therapy für Brustkrebspatientinnen?

PD Dr. rer. nat. Brigitte Gückel, Universitäts-Frauenklinik Tübingen



Trotz Fortschritten in der Behandlung primärer Brustkrebskrankungen verläuft die Therapie von Metastasen unbefriedigend. So gilt es in der adjuvanten Situation eine therapeutische Lücke zu schließen, um die Rezidivierung nach Primärbehandlung zu verhindern. Durch den Einsatz monoklonaler Antikörper, wie beispielsweise Trastuzumab, wurde das Therapiespektrum für Brustkrebspatientinnen entscheidend erweitert.

Therapeutische Antikörper sind das „Paradebeispiel“ für targeted therapy-Ansätze, die im klinischen Alltag bereits ihren Platz gefunden haben. In der Entwicklung neuer Immunisierungsstrategien ist die Aktivierung des zellulären Immunsystems gegen den Tumor ein Schwerpunkt: T-Zellen erkennen ihr Target hochspezifisch, wirken systemisch und könnten bei minimaler Resttumorerkankung, die oft für eine spätere Metastasierung verantwortlich ist, eingesetzt werden. Zudem tragen sie zur Ausbildung eines potentiell protektiven „immunologischen Gedächtnisses“ bei.

## T-Zell-Targets

Tumore tragen Antigene, die aufgrund genetischer und epigenetischer Veränderungen während der Karzinogenese exprimiert werden und von T-Zellen als „fremd“ erkannt werden können. Sie werden im Zytoplasma zu Peptidfragmenten „verdaut“, assoziieren mit humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) und erscheinen als HLA/Peptid-Komplexe an der Zelloberfläche. In dieser Form erkennen T-Zellen kurze Peptide, wenn sie sich von einem Pathogen – oder eben auch von einem Tumor – ableiten. Zu den tumorassoziierten Antigenen gehören Produkte von Viren, Onkogenen, Tumorsuppressor- und onkofetalen Genen, Differenzierungsantigenen, chromosomalen Translokationen oder Mutationen. Werden diese von Tumorzellen und nicht von gesunden Geweben exprimiert, sind sie potentielle Zielstrukturen der Immunabwehr und für

die Entwicklung immunbasierter Therapieansätze interessant. Eine funktionelle Assoziation des Antigens mit dem malignen Phänotyp ist von Vorteil, denn so bleiben Antigene eher bei fortschreitender Differenzierung des Tumors und während der Metastasierung erhalten. Solche Antigene gehören meist zur Klasse der Cancer/Testis-Antigene (MAGE-Familie, NY-ESO-1) oder sind Mitglieder von Onkogenfamilien (Her-2/neu, p53) bzw. Differenzierungsantigene (gp100, Tyrosinase).

## T-Zellaktivierung durch zellbasierte Immunisierungsstrategien

Im Gegensatz zum adoptiven T-Zelltransfer haben „Krebsvakzinen“ das Ziel, eine T-Zellantwort im Patienten selbst anzuregen. Dazu gehören Tumorzell-basierte Vakzinen, wenn Tumorantigene noch nicht präzise definiert werden konnten, und Antigen-definierte Vakzinen in Form von Proteinen, Peptiden oder RNA, die oft im Zusammenhang mit Dendritischen Zellen appliziert werden (Abb.1).

## Adoptiver T-Zelltransfer

In vielen Krebspatienten können Tumorantigen-reaktive Gedächtnis-T-Zellen nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass eine spezifische Immunreaktion stattgefunden haben muss, eine effektive antitumorale Wirkung aufgrund komplexer Tumor/Immunsystem-Interaktionen jedoch ausblieb. Diese T-Zellen können isoliert und in Zellkultursystemen reakti-

viert und vermehrt werden. Der adoptive T-Zelltransfer wird als eine Option für immunsupprimierte Patienten gesehen, die auf eine aktive Immunisierung vermutlich nicht ansprechen würden. In einer Studie um Rosenberg et al. wurden bei Melanompatienten nach T-Zelltransfer Ansprechraten bis zu 50% erzielt, wenn prä-therapeutisch eine Lymphozytendepletion stattfand. Möglicherweise wurden hiermit negativ regulierende T-Zellen des Patienten entfernt und die erneute Suppression der transferierten, in vitro gezüchteten Effektorzellen verhindert. In einer Kooperation der Frauenkliniken Heidelberg/Tübingen soll der adoptive T-Zelltransfer bei Brustkrebspatientinnen zeigen, ob residuale Tumorzellen im Knochenmark eliminiert werden können und dadurch einer späteren Rezidivierung vorgebeugt wird.

## Tumorzell-basierte Vakzinen

Die Verwendung von Tumorzellen als „Antigenreservoir“ anstelle einzelner Antigene hat den Vorteil, ein größeres Spektrum tumorspezifischer T-Zellen aktivieren zu können. Da Tumorzellen selten immunogen sind, müssen sie mit Komponenten ergänzt werden, die das Immunsystem anregen. In früheren Studien wurden Tumorzelllinien mit Adjuvantien wie z.B. BCG kombiniert. Zur Verleihung immunstimulatorischer Kapazität können Tumorzellen auch mit Antigen-präsentierenden Zellen, wie Dendritischen Zellen, fusioniert werden. Nachteile dieser „Hybridzellvakzinierung“ sind die limitierte Verfügbarkeit autologen Tumormaterials für die Fusionen, der hohe Aufwand und die mangelhafte Qualitätskontrolle der Fusionsprodukte. So wird sie, trotz teilweise beeindruckender klinischer Einzelerfolge, eher selten eingesetzt. Später erbrachte die Gentransfer-erzielte Expression positiv regulierender Immunmodulatoren wie diverser Zytokine (Interleukin-2, Interferon-, GM-CSF) oder kostimulatorischer Moleküle (CD80, CD86) eine substantiell verbesserte Immunogenität eingesetzter Tumorzellvarianten.

Autologe Tumorzellen: Hier wird versucht, auf patienteneigenes Tumorgewebe zurückzugreifen, dieses zwecks Immunogenitätssteigerung in vitro zu modifizieren und als individuelle Vakzine zu applizieren. Eine Sonderform stellt dabei die Beladung Dendritischer Zellen mit Tumorlysaten dar. Aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit indivi-

duellen Tumorgewebes hat die autologe Tumorzellvakzination kaum Bedeutung in der breiteren klinischen Anwendung.

Allogene Tumorzellen: Eine Alternative ist die Verwendung modifizierter allogener Tumorzelllinien. Die Rationale ist, dass es eine „Schnittmenge“ ubiquitärer, tumorassoziierter Antigene zwischen der Vakzinezelllinie und dem Patiententumor gibt, so dass eine Immunantwort gegen Letzteren angeregt werden kann. Als „biologischer Endpunkt“ kann ein präzises Monitoring der induzierten Immunantwort gegen „Markerantigene“ der Vakzine durchgeführt werden. In einer Pilotstudie zeigten visceral metastasierte Brustkrebspatientinnen, die mit einer CD80-modifizierten Mammakarzinomzelllinie vakziniert wurden, bemerkenswert lange progressionsfreie Intervalle von bis zu sieben Jahren, wenn eine T-Zellaktivierung detektierbar war. Daraus wurde geschlossen, dass diese Therapieform bei geringen Nebenwirkungen (lokale Hautreaktionen, Grippe-ähnliche Symptome) und guter Lebensqualität einen wertvollen Beitrag in der Palliation leisten kann.

## Vakzinen mit professionellen Antigen-präsentierenden Zellen

Dendritische Zellen (DC) sind hervorragende Antigen-präsentierende Zellen, die in der T-Zellaktivierung eine Schlüsselfunktion ausüben. Sie werden aus Patientenblut unter Zugabe verschiedener Zytokine differenziert, gereift und anschließend mit Antigenen „beladen“ als Impfstoff eingesetzt. Derzeit setzt sich durch, DCs mit definierten „Peptidantigenen“ zu „pulsen“. Die Verwendung von Peptiden, die sich aus tumorassoziierten Antigenen ableiten, hat entscheidende Vorteile: sie sind bzgl. ihrer Immunogenität gut charakterisierbar, synthetisch herzustellen und ermöglichen ein gezieltes Immunmonitoring.

Studien mit Peptid-beladenen DC werden für zahlreiche Tumorentitäten in Phase-I/II-Studien erprobt. Sie sind gut verträglich, führten bei meist hoher Tumorlast aber nur in Einzelfällen zu klinischen Ansprechen. Als wichtiges Ergebnis kann festgehalten werden, dass auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien vakzineinduzierte T-Zellen aktivierbar sind, die die Kapazität zur Tumorzelllyse haben. Für „monovalente“ Peptidvakzinen wurde beschrieben, dass nach initialen klinischem Ansprechen Rezidive auftraten, die Antigen-Verlustvarianten beinhalten. Mit sogenannten „Multi-Epitop“-Vakzinen wird versucht, diesem Immunescape-Mechanismus zu begegnen. Dieser Ansatz wurde von Schadendorf et al. erstmals in einer Phase-III-Studie an Melanompatienten (Stadium IV) erprobt und zeigte, dass eine Peptid/DC-Vakzine im Vergleich zur Standardchemotherapie gleich wirksam war. Aktuell werden Konzepte erprobt, bei denen Impfungen in Kombination mit Standardtherapien durchgeführt werden, z.B. die Vakzinierung von Brustkrebspatientinnen bei gleichzeitiger Gabe von Bisphospho-

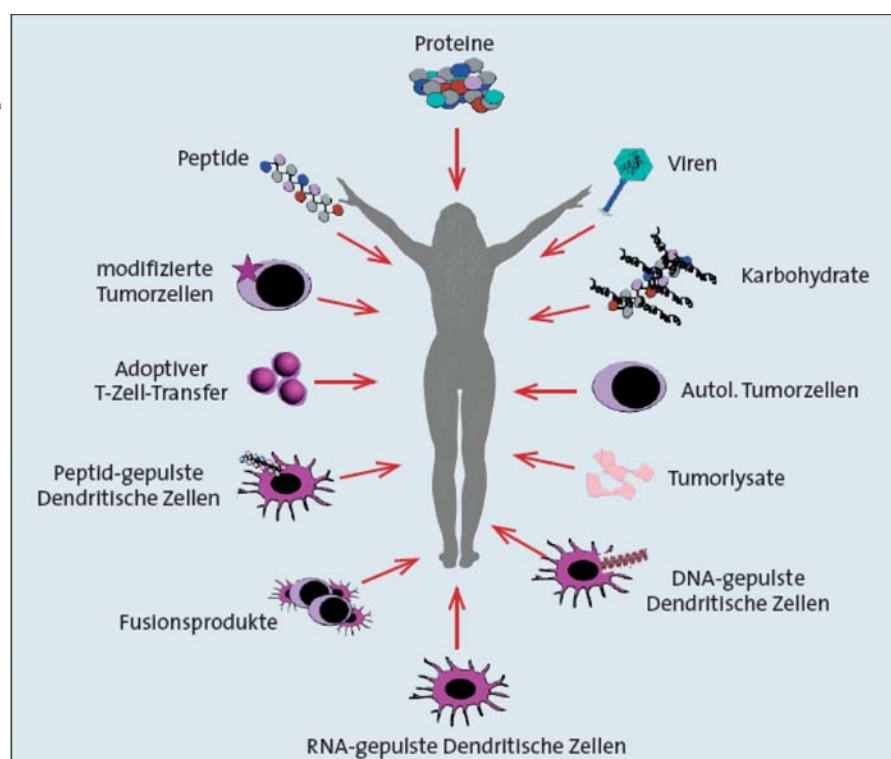


Abb. 1: Therapeutische Vakzinierungsstrategien für Krebserkrankungen

naten oder anti-endokriner Behandlungsschemata.

### T-Zellaktivierung durch Peptid-basierte Vakzinen

Da die Produktion qualitätsgesicherter zellbasierter Vakzinen arbeitsintensiv, kostspielig und teilweise für hohe Fallzahlen ungeeignet ist, wird zunehmend versucht, definierte Antigene einzusetzen. In einer der interessantesten Studien wurden Her-2/neu-positive Brustkrebspatientinnen adjuvant mit einem Her-2/neu-abgeleiteten Peptid („E75“) und GM-CSF als Adjuvant geimpft. Im Vergleich zur beobachteten Kontrollgruppe konnte ein geringfügiger Vorteil für das E75-immunisierte Kollektiv gezeigt werden: Rezidive traten weniger häufig und später auf. Diese ermutigenden Daten bildeten die Rationale für eine aktuell laufende Phase-III-Studie in den USA, die die Frage beantworten soll, ob eine Immunisierung ein Weg zur Rezidivprophylaxe sein kann. In der aktuell größten randomisierten und placebokontrollierten Studie mit über 2.000 Patienten ist das Cancer/Testis-

Antigen MAGE-A3 die Basis eines Peptid-Impfstoffs beim nicht kleinzelligem Bronchuskarzinom (NSCLC). Die Ergebnisse einer Vorläuferstudie zeigten, dass in Patienten mit komplett reseziertem NSCLC, die in der Adjuvant den MAGE-A3-Impfstoff erhielten, das relative Rezidivrisiko um 27% gegenüber der Placebogruppe gesenkt wurde. Diese Studien zeigen, dass die Immuntherapie zwar noch Gegenstand klinischer Forschung ist, aber mittlerweile große Phase-III-Studien bei wichtigen Tumorentitäten initiiert wurden.

### Fazit

Tumorzell-basierte Impfungen oder Krebsvakzinen aus synthetisch hergestellten Tumorantigenen stimulieren Immunantworten, die therapeutisch wirksam sein können. Studien zeigten, dass in vortherapierten Patienten mit hoher Tumormast oft eine Stabilisierung zu verzeichnen war. Hier ist besonders die gute Verträglichkeit der Vakzinierungen und somit der Erhalt der Lebensqualität in der Palliation hervorzuheben. Erste Anwendungen in der Adjuvant zei-

gen Möglichkeiten der Vakzinierungen im Sinne einer Rezidivprophylaxe auf. Wichtig ist, dass im Rahmen klinischer Studien begleitende Forschungsprojekte durchgeführt werden, die die komplexen Interaktionen zwischen Vakzine und Tumorentität intensiv studieren. Dies führte bereits zu einem verbesserten Verständnis des Zusammenspiels zwischen dem Tumor, seiner direkten Umgebung und dem Immunsystem, welches sich in einer stetigen Optimierung der „Krebsvakzinen“ und innovativer Kombinationstherapien widerspiegelt. Es ist davon auszugehen, dass künftig „Krebsvakzinen“, ähnlich wie therapeutische Antikörper, ihren festen Platz in der modernen Onkologie finden werden.

### PROGRAMM

Donnerstag, 1. Juli 2010  
18.00–19.30, Saal: G2

**Innovative molekulare und immunologische Therapieansätze**

*Vakzinierungsstrategien beim Mammakarzinom*  
B. Gückel (Tübingen)

Bislang liegen nur wenige Untersuchungen vor, die sich mit onkologischen Endpunkten und dem Zusammenwirken von Strahlentherapie und Brustrekonstruktion beschäftigen. Mehrere strahlentherapeutische Planungsstudien haben jedoch gezeigt, dass eine Sofortrekonstruktion der Brust zu Kompromissen bei der Zielvolumenerfassung der Bestrahlung führen kann (Motwani et al., 2006). Mindestens eine retrospektive Arbeit berichtet eine schlechtere lokale Tumorkontrolle für Patientinnen, bei denen die Strahlenbehandlung nach der Brustrekonstruktion erfolgte (Nahabedian et al., 2008). Dieser mögliche Zusammenhang zwischen Lokalrezidivrate und Therapiesequenz im Kontext mit einer plastischen Brustrekonstruktion muss unbedingt in weiteren möglichst prospektiven Studien untersucht werden.

### Literatur

Anderson PR, Freedman G, Nicolaou N, et al. Postmastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant – is there a difference in complication rates? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 2009; 81–5.

Chawla AK, Kachnic LA, Taghian AG, et al. Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 2002; 520–6.

Kronowitz SJ, Robb GJ. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 124 2009; 395–408.

Motwani S, Strom EA, Schlechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 2006; 76–82.

Nahabedian MY, Momen B. The impact of breast reconstruction on the oncologic efficacy of radiation therapy. A retrospective analysis. *Ann Plast Surg* 60 2008; 244–50.

Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 108 2001; 78–82.

## Adjuvante Strahlentherapie und plastische Brustrekonstruktion nach Ablatio beim Mammakarzinom: Wann, wie, welche Ergebnisse?

PD Dr. med. Johannes Claßen, Karlsruhe

Die adjuvante Strahlentherapie nach Ablatio mammae beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom verbessert die regionale Tumorkontrolle sowie das Gesamtüberleben der Patientinnen und stellt damit eine in vielen Fällen unverzichtbare Behandlung dar.

Gleichzeitig interferiert die Strahlentherapie mit den Ergebnissen plastischer Operationen zur Rekonstruktion der Brust: Es liegen zahlreiche überwiegend retrospektive Analysen vor, die in Bezug auf unterschiedliche Endpunkte wie Fibroserate, operative Zweiteingriffe, höhergradige Komplikationen oder Rekonstruktionsversagen belegen, dass die Bestrahlung einen ungünstigen Einfluss auf die Ergebnisse der Brustrekonstruktion hat (Kronowitz und Robb, 2009). Dabei haben die Sequenz von Strahlentherapie und plastischer Operation sowie die Technik der chirurgischen Brustrekonstruktion einen besonders starken Einfluss auf das Ergebnis des plastischen Wiederaufbaus der Brust.

So konnten Chawla et al. (2002) eine signifikant erhöhte Rate an Komplikationen und initial nicht geplanten operativen Zweiteingriffen bei Anwendung heterologer statt autologer Rekonstruktionsverfahren nachweisen. Als wesentliche Ursache kann die Zunahme von Kapsel-fibrosen angesehen werden, die durch Radiatio im Vergleich zur alleinigen Rekonstruktion deutlich ansteigt. Die postradiogene Fibrose kann außerdem die Dehnbarkeit von Haut und Unterhaut erheblich erschweren. Dies

erklärt Schmerzen, trophische Störungen und andere Komplikationen, die bei Verwendung von Expandern nach der Thoraxwandbestrahlung auftreten können. Hieraus leitet sich die Empfehlung ab, bei einer Indikation zur Thoraxwandbestrahlung möglichst eine autologe Rekonstruktion durchzuführen. Diese sollten dann vorzugsweise nach der Bestrahlung erfolgen. Auf diese Weise können Volumenverluste und Fibrosen des Lappens durch die Strahlenbehandlung, die zu einem unbefriedigenden kosmetischen Ergebnis führen können, verhindert werden (Tran et al., 2001). Gleichzeitig bietet diese Therapiesequenz den Vorteil, dass die Bestrahlung vaskulärer Anastomosen bei Verwendung freier Transplantate unterbleibt. Die Bestrahlung kritischer Gefäßabschnitte ist möglicherweise eine wesentliche Ursache für Lappennekrosen und -verluste, die bei umgekehrter Sequenz vermehrt auftreten können.

Obwohl sich die geschilderten Zusammenhänge zur Therapiesequenz und Rekonstruktionstechnik aus zahlreichen Untersuchungen ableiten lassen, ist die Datenlage dennoch nicht konsistent (Anderson et al., 2009). Wir nahmen dies zum Anlass, die eigenen Behandlungsergebnisse der Tübinger Klinik

für Radioonkologie zu analysieren. In einer retrospektiven Untersuchung an 109 bestrahlten Patientinnen mit heterologer oder autologer Rekonstruktion beobachteten wir eine Rate an höhergradigen Fibrosen (> = Grad III, CTCAE-Score) von 20%. Drei Jahre nach Radiatio war bei 30% der Patientinnen ein initial nicht geplanter operativer Zweiteingriff notwendig. Dieser Umstand erklärt zugleich die Beobachtung einer sehr geringen Rate höhergradiger Fibrosen zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (2%) und weist darauf hin, dass gerade die häufig auftretenden Kapsel-fibrosen in vielen Fällen erfolgreich korrigiert werden können.

Im eigenen Patientenkollektiv konnten wir keine prädiktiven Faktoren für das Auftreten einer höhergradigen Fibrose identifizieren. Im Trend war die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung nach autologer Rekonstruktion geringer als bei Verwendung von Expandern bzw. Implantaten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Der Einfluss der Therapiesequenz konnte nicht beurteilt werden, da nur einzelne Patientinnen vor der Strahlenbehandlung rekonstruiert worden waren.



### PROGRAMM

Freitag, 2. Juli 2010  
11.00–12.30, Saal: G2

**Strahlentherapie nach hautsparender Mastektomie und Sofortrekonstruktion**

*Fibrose nach Thoraxwandbestrahlung und Brustrekonstruktion*  
J. Claßen (Karlsruhe)

