

Die Autologe Immuntherapie des Ovarialkarzinoms – Eine neue Chance?

L. Schröder

Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist unter den gynäkologischen Malignomen jenes mit der höchsten Mortalität. Um eine Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patientinnen zu erlangen gilt es, neue Therapieoptionen zu evaluieren. Die Immunogenität des Ovarialkarzinoms wurde hinreichend nachgewiesen.

Es folgt ein Überblick über die Entwicklung von Cvac®, einer neuartigen Therapiestrategie der Immuntherapie des Ovarialkarzinoms mit autologen dendritischen Zellen für Patientinnen die sich nach zytoreduktiver Operation und Standardchemotherapie in Remission befinden.

Einleitung

Die Standardbehandlung des epithelialen Karzinoms (EOC) besteht aus einer zytoreduktiven Operation, gefolgt von einer platin- und taxanhaltigen Chemotherapie [Eskander 2011, Bookman 2010, Vergote 2010, Pölcher 2010]. Etwa 30 % der Patientinnen sind gegenüber einer Firstline-Chemotherapie primär resistent und von den Übrigen erleiden 75 % der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv [Kang 2012]. Weitere 25 % der Patientinnen entwickeln im Rahmen der Secondlinetherapie eine Platinresistenz. Erweiterte Zyklen der Erstlinien-Chemotherapie (> sechs) verbessern die Langzeitergebnisse nicht, stehen aber mit erheblicher Toxizität im Zusammenhang [Bookman 2010]. Secondlinetherapien sind oft nicht erfolgreich. Auch bei Patientinnen mit platin sensitiven Tumoren wird nur bei 30 bis 40 % ein Ansprechen erreicht [Eskander 2011].

In den vergangenen Jahren wurden unterschiedlichste Therapiestrategien evaluiert, wie der Zusatz eines dritten Agens (zum Beispiel Gemcitabin, Topotecan, Cyclophosphamid, Epirubicin) zur Standard-Firstlineche-

motherapie welche die Wirksamkeit nicht verbessern konnten [du Bois 2010, McGuire 2010, Kristensen 2004]. Eine wöchentliche, dosisdichte Anwendung von Paclitaxel und Carboplatin zeigt eine Verlängerung des Overall Survival (OS) der Patientinnen und ist daher eine neue Behandlungsoption für Frauen mit EOC [Katsumata 2009]. Bislang konnten in randomisierten Phase 3 Studien keine Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapien dargestellt werden, welche das OS verlängerten.

Unter der Vielzahl an untersuchten Therapien konnte nur die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) verbessern [Perren 2011, Burger 2011]. Gleichwohl Bevacizumab das PFS verbessert, sind therapieassoziierte Komplikationen wie gastrointestinale Perforationen [Diaz 2010, Badgwell 2008], arterielle Hypertonie, thromboembolische Erkrankungen, Proteinurien, Hämorrhagien und Wundheilungsstörungen zu berücksichtigen [Amini 2012, Eskander 2011, Stone 2010]. Einige Karzinomsubtypen scheinen bereits primär resistent gegenüber Bevacizumab zu sein [Duncan 2008]. Ferner entwickelt sich unter der fort-dauernden Behandlung mit Bevacizumab und anderen Wirkstoffen, die über eine Hemmung der Angiogenese wirken, eine Resistenz gegen Substanzen dieser Klasse.

Bereits 2007 wurde ein Impfprotokoll mit autologen dendritischen Zellen, die mit mRNA kodiertem Folatrezeptortyp Alpha (FR- α) modifiziert waren, veröffentlicht. Hier konnte der Nachweis einer vakzininduzierten Reaktivität der T-Zellen gegen den mRNA-kodierten FR- α erbracht werden. Das belegt, dass sich dieses Ziel für die Entwicklung einer spezifischen und breit anwendbaren Impfung gegen das EOC mit dendritischen Zellen eignet [Hernando 2007]. Weitere Untersuchungen an der Universitätsfrauenklinik Bonn zeigten, dass die neoadjuvante Chemotherapie des EOC ein immunologisches Profil auslöst, bei dem in Biopsien von EOCs nach neoadjuvanter Chemotherapie eine geringe immunsuppressive Foxp3-Infiltration und ein

Anstieg der aktivierten Granzym-B-Zellen zu einem signifikant besseren EOC-spezifischen PFS führten. Dies suggeriert, dass die immunologischen Auswirkungen zum besseren klinischen Outcome beitragen [Pölcher 2010]. Zusammenfassend ist anzumerken, dass es sich beim EOC um einen immunogenen Tumor handelt.

Mucin 1 als Ziel der Immuntherapie

Das Oberflächenprotein Mucin 1 ist als Ziel der Immuntherapie bei Malignomen von besonderem Interesse, da Malignomzellen dieses Protein bis zu 40-mal häufiger exprimieren als physiologische Zellen (zum Beispiel Mamma-, Kolon-, Magen-, Bronchial-, Ovarial-, Prostata-, Nierenzell- und Pankreaskarzinom). Die Verteilung von Mucin 1 auf der Zellmembran unterscheidet sich auf Karzinomzellen durch ubiquitäres Vorhandensein im Gegensatz zur ausschließlichen Lokalisation an den Sekretionspolen auf normalen Zellen [Rachagani 2009]. Darüber hinaus wird angenommen, dass die Carbohydratstrukturen von Mucin 1 auf Karzinomzellen verändert sind, sodass zusätzliche Epitope entstehen [Apostolopoulos 1996].

Das VNTR-Fragment (variable number tandem repeats (VNTR)) ist ein Areal des Mucin 1 Proteins, das bei Überexpression auf Karzinomzellen freigelegt wird und somit als neues Epitop eine Immunantwort auslöst. Peptidsequenzen aus diesem VNTR-Fragment, welche das Mucin 1 Protein (MUC1) kodieren, können durch Antigen-präsentierende Zellen (APCs), wie dendritische Zellen, zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) präsentiert werden [Apostolopoulos 1997, Desai 2002], was zu einer spezifischen Lyse dieser Tumorzellen führt. Aus den dargelegten biologischen Gegebenheiten stellt Mucin 1 ein vielversprechendes tumorspezifisches Epitop dar.

Die Entwicklung von Cvac®, einem neuartigen immuntherapeutischen Ansatz mit autologen dendritischen Zellen, erfolgte gezielt für Karzinome mit einer Überexpression an Mucin1 und umfasst ein auf der VNTR-

Region des Mucin1 beruhendem Fusionsprotein, welches mit oxidiertem Mannan gekoppelt ist. Mannan wurde deswegen ausgewählt, weil es das Antigen suffizienter präsentiert und somit auf Zellebene die Immunantwort stärkt [Apostolopoulos 2001] (Abb. 1). Bei CVac® handelt es sich um dendritische Zellen, die von jedem einzelnen Patienten im Rahmen einer Leukapherese gewonnen, stimuliert und dann ex vivo mit dem M-FP gepulst und anschließend kryokonserviert werden. Konservierte Zellen werden dann im beschriebenen Zyklus dem Patienten intradermal reinjiziert (Abb. 2).

Klinische Studien zur Immuntherapie gegen Mucin 1

In ersten klinischen Studien mit dem M-FP, wurde das Fusionsprotein Patienten mit Adenokarzinomen direkt subkutan, intramuskulär oder intraperitoneal injiziert und führte in diesen Studien überwiegend zu einer messbaren humoralen Immunantwort.

Da humorale Immunantworten eine geringere Zytotoxizität aufweisen als zelluläre, wurde eine alternative Methode zur Verabreichung von M-FP gewählt, um hauptsächlich zelluläre Antworten durch Antigen-präsentierende Zellen zu induzieren. Dieser Ansatz konnte mit anderen Fusionsproteinen, wie zum Beispiel dem Folatrezeptor in Folatrezeptor überexprimierendem Eierstockkrebs bereits erfolgreich erprobt werden (Campos 2010).

Zwei Studien mit CVac® wurden bereits abgeschlossen. Die erste Studie (CAN-001) war eine Phase 1-Studie (10 Patienten) mit fortgeschrittenen metastasierten Adenokarzinomen (Ovarien, Kolon, Lunge, Ösophagus, Nierenzell und Mamma) [Loveland 2006]. Die Patienten erhielten zunächst drei Behandlungszyklen CVac®, jeweils im monatlichen Turnus. Alle Probanden zeigten eine Mucin 1 spezifische T-Zell-Antwort. Insgesamt stellte sich nur eine minimale Gesamttoxizität, verursacht durch die Leukapherese und die Injektionen, ohne Hinweis auf eine mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehenden Toxizität dar. Durch

die intradermale Zellinjektion kam es zu einer temporären Hautreaktion (Erosion mit und ohne Verhärtung). Biopsien der Erosionen zeigten typische Charakteristika einer allergischen Reaktion vom verzögerten Typ. Die für weiterführende Untersuchungen zur Verfügung stehenden neun Patienten wiesen für 6 und 12 Monate nach der Behandlung eine anhaltende Immunität auf. Zwei Patienten (mit EOC und Nierenzellkarzinom) setzten die Behandlung über 3 Jahre fort. Zu Beginn dieser Studie zeigten genannte zwei Patienten primär einen Progress der Erkrankung welcher sich jedoch unter CVac®-Therapie für die folgenden drei Jahre in einen stabilen Krankheitsverlauf wandelte. Die EOC-Patientin bot unter der CVac®-Therapie für annähernd 2 Jahre stabile CA-125 Werte und über fast 4 Jahre nach der CVac®-Therapie keinen bildgebenden Progress (Loveland 2006).

Die zweite Studie (CAN-002) war eine Phase-II-Studie an 28 Patientinnen (21 auswertbar) mit einem EOC. Anhand der vorgegebenen Kriterien erwies sich CVac® bei vier Patientinnen als wirksam. Nach Abschluss der 52-wöchigen Studie zeigte sich anhand der CA-125-Spiegel, der radiologischen Befunde bzw. durch den Tod bei 21 der 28 Patientinnen ein Progress der Erkrankung. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 127 Tage und das mediane Gesamtüberleben 219 Tage (95-Prozent-Konfidenzintervall 175 bis 409 Tage). CVac® wurde gut toleriert und es konnten der Behandlung keine Todesfälle beigegeben werden.

Als einzige unerwünschte Arzneimittelreaktionen (UAW), die wahrscheinlich auf die CVac®-Behandlung zurückzuführen waren, fanden sich Reaktionen an den Injektionsstellen und 20 bis 40 Prozent der Patienten klagten über gastrointestinale UAWs. Häufige UAWs umfassten weiterhin Lethargie, Fatigue und Schmerzen (18 bis 25 Prozent); zu den selteneren UAWs gehörten Ödeme, Exantheme, Neuropathien, Nierenfunktions Einschränkungen, Harnwegsinfekte, Pleuraergüsse, Mastodynien und Gelenk- sowie Rückenschmerzen.

Die meisten genannten UAWs sind eher der Grunderkrankung und nicht der Behandlung zuzuschreiben.

Aktuelle Studien mit CVac®

Patientinnen mit EOC, die sich in erster Remission befinden, wurden rekrutiert, um die Wirksamkeit von CVac® innerhalb eines aussagefähigen Zeitrahmens und in einem Stadium beurteilen zu können, in welchem das Karzinom noch auf die Immuntherapie ansprechen könnte. Obwohl sich radiologisch nach der Primärtherapie zumeist kein Tumor mehr nachweisen lässt, schließt dies keinesfalls das Vorhandensein von Mikrometastasen aus. Das Zeitfenster, in der das Immunsystem noch intakt ist und moduliert werden kann, bietet die beste Chance durch eine therapeutische Intervention eine Immunantwort zu induzieren. Daher gelten Patientinnen zum Zeitpunkt nach Abschluss der Primärtherapie eines EOC als optimales Patientenkollektiv.

Derzeit laufen drei CVac®-Studien (CAN-003, CAN-003X, CANVAS), deren Zielsetzung es ist, die Sicherheit und Wirksamkeit (OS, PFS) von CVac® bei Patientinnen in primärer Remission nach einem Ovarialkarzinom im FIGO – Stadium III und IV zu überprüfen. Zusätzlich wird die biologische Aktivität auf zellulärer Ebene beurteilt.

CAN-003 ist eine Open-Label-Studie mit zehn CVac®-Behandlungen über einen Zeitraum von 48 Wochen und untersucht den Progress der Erkrankung anhand des CA-125-Anstiegs und dem Auftreten neuer Manifestationen in der Bildgebung bzw. beides. Interimsanalysen der 63 rekrutierten Patientinnen im Oktober 2012 deuten auf einen positiven Trend im PFS hin. Patientinnen, die ihre Teilnahme aufgrund eines Tumorprogresses beenden mussten, können an der Open-Label-Erweiterungsstudie CAN-003X teilnehmen und weiterhin CVac® erhalten, falls dies medizinisch als potenziell vorteilhaft erachtet wird.

Bei CANVAS handelt es sich um eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie. Die Rekrutierung und Randomisierung umfasst etwa

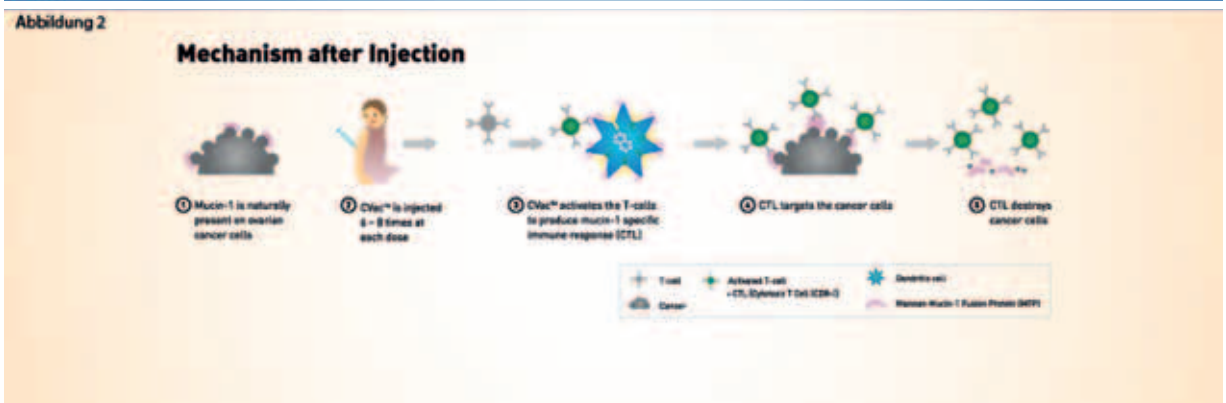


Abb. 1: Herstellungsverfahren von CVac®
 Abb. 2: Wirkmechanismus von CVac®

© brandLOVERS.de
 © brandLOVERS.de

1.000 Patientinnen, was gewährleistet soll, dass mindestens 800 Patientinnen die Behandlungsphase der Studie erreichen. Die Patientinnen werden weltweit in etwa 150 Prüfzentren rekrutiert. Die Prüfmedikation wird für die ersten drei Dosen im Abstand von jeweils vier Wochen und anschließend für weitere drei Dosen im Abstand von jeweils zwölf Wochen verabreicht. Insgesamt werden so sechs Dosen innerhalb von 44 Wochen appliziert. Die Kontrolle der Patientinnen nach Baseline erfolgt alle acht Wochen bis zum Progress der Erkrankung (anhand radiologi-

scher Kriterien), bis zum Tod der Patientin oder dem Studienende.

Fazit

CVac® ist eine neuartige Immuntherapie mit autologen dendritischen Zellen und wird derzeit in klinischen Studien zur Behandlung von Patientinnen untersucht, die sich in Remission eines epithelialen Ovarialkarzinoms befinden. Erste Ergebnisse zeigen, dass CVac® gut toleriert wird und ein vielversprechendes Profil für auf die Standardtherapie resistente, Mucin 1 -positive Malignome bietet. Die laufenden Studien werden zei-

gen, ob CVac® das progressionsfreie und das Gesamtüberleben signifikant beeinflussen kann.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
 Dr. med. Lars Schröder
 Universitätsfrauenklinik Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
 Tel.: 0228-287-15450
 E-Mail: Lars.schroeder@ukb.uni-bonn.de
 HP: www.uni-fraunklinik-bonn.de

Kontaktadresse Studienteilnahme:
 Cato Europe GmbH
 Hertzstraße 7, 50859 Köln
 Tel: 02234 37944-13
 Fax: 02234 37944-25