

# Prädiktoren dringend gesucht

**Translationales.** Der 2. Breast Cancer Talk in Salzburg stand im Zeichen der Frage: Wo steht die Immuntherapie bei der Behandlung von Mammakarzinomen?

**Dr. Carola Göring im Gespräch mit Prof. Dr. Richard Greil**

**Onko News:** Was ist die derzeitige Evidenz für Immuntherapien bei Brustkrebs-Patientinnen?

**Greil:** Eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren allein oder in Kombination mit Chemotherapien bei verschiedenen Subtypen des Mammakarzinoms führt vor allem bei triple negativen Mammakarzinomen zu höheren und länger andauernden Ansprechraten als die jeweilige Vergleichstherapie. Das hat Prof. Peter Schmid aus London im ersten Beitrag gezeigt. Klinisch ist es ein großes Problem, dass es bislang keine Biomarker gibt, die dieses Ansprechen verlässlich vorhersagen. Aus wissenschaftlicher Sicht sind viele Vorstellungen über mögliche Biomarker und die Immunogenizität von Tumoren viel zu simplizistisch. Das Format „Breast Cancer Talk“ geht hier in die Tiefe und ist einzigartig in Österreich, da es auf die Vermittlung translationaler Immunonkologischer Forschung ausgerichtet ist.

**Onko News:** Können Sie ein Beispiel für die zu simplizistische Sicht auf Biomarker nennen?

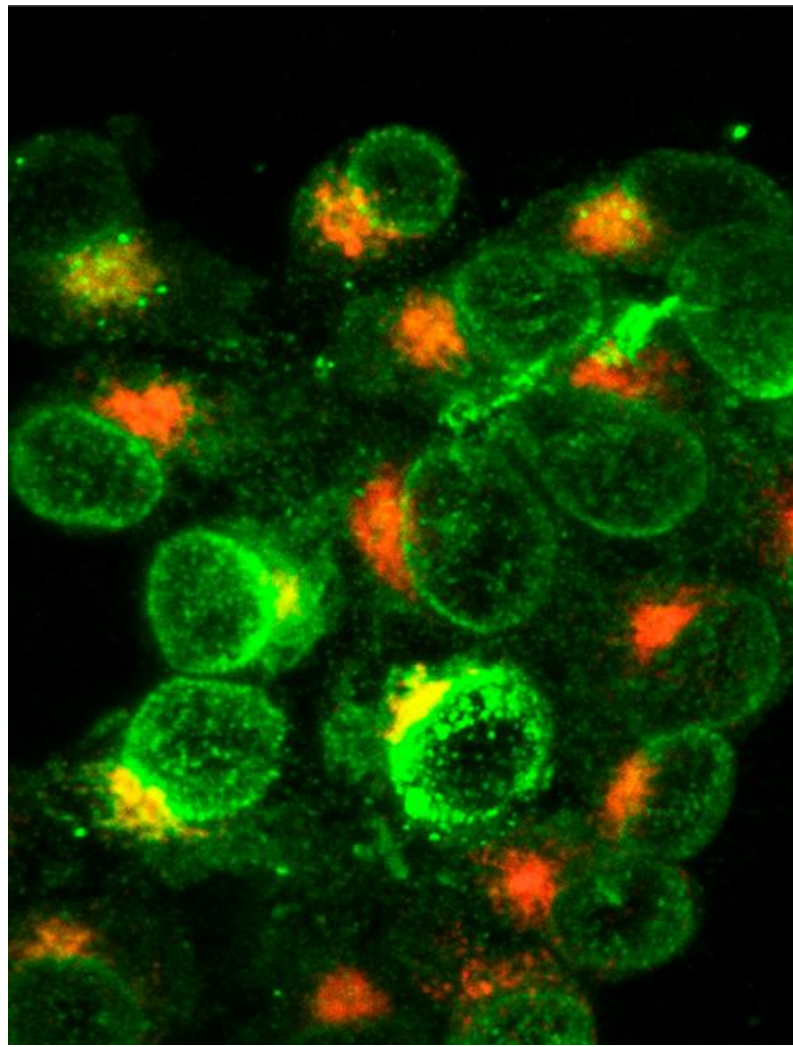
**Greil:** Die ersten Erfolge von Checkpoint-Inhibitoren wurden bei Melanomen, dem Nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), Nierenzellkarzinomen, Blasenkarzinomen und HNO-Karzinomen erzielt. Diese Tumoren werden typischerweise als Tumoren mit besonders hoher Mutationsrate (TMB, tumor mutational burden) angesehen. Man nimmt an, dass eine starke Assoziation zwischen einer hohen Mutationsrate und der Immunogenizität der Tumoren besteht. Dies ist jedoch eine sehr generelle Annahme.

Denn erstens, auch bei Malignitäten mit niedriger Mutationsrate wie zum Beispiel der AML, gibt es einzelne Patienten, die so hohe Mutationsraten haben, wie die Tumoren mit den stärksten Mutationsraten.

Zweitens sagen die Mutationsraten wenig darüber aus, ob aus der Veränderung der Erbinformation auch ein Neo-Epitop entsteht, das sich letztlich auf der Tumorzelloberfläche im MHC-1-Komplex wiederfinden muss, damit eine T-Zelle dieses als „fremd“ erkennt und die Tumorzelle angreifen kann. Wie Marco Gerlinger aus London bei seinem Vortrag gezeigt hat, ist die Korrelation signifikant geringer als man erwarten würde.

Im dritten Schritt sind – selbst wenn das durch Mutation veränderte Protein im MHC-1-Komplex präsentiert wird – nicht immer zytotoxische T-Zellen in dem Tumor vorhanden, die diesen dann auch lysieren können.

Trotz scheinbar überzeugender Daten zu diesem starken Zusam-



T-Zellen mit aktiviertem MHC (grün) und Zytokinen (rot) © Dumen / Getty Images / iStock



Die Interaktionen zwischen Tumorzellen und Immunsystem werden häufig zu stark simplifiziert.

**Univ. Prof. Dr. Richard Greil,**  
Salzburg

menhang, gibt es zunehmend auch Daten, die den Zusammenhang zwischen Mutationslast und dem Ansprechen auf eine Immuntherapie in Frage stellen.

**Onko News:** Angesichts dieser Komplexität ... wie wird der Biomarker der Zukunft aussehen?

**Greil:** Biomarker in der Onkologie werden derzeit außerordentlich hoch gewertet. Der klinische Bedarf wird als sehr erheblich eingeschätzt ebenso der potenzielle klinische Nutzen und daraus abgeleitet der ökonomische Benefit. Dies beruht auf der großen Zahl der an Krebs erkrankten Menschen und den mit der Therapie verbundenen Kosten. Allerdings gibt es auch kein komplexeres Krankheitsmodell als Tumoren.

Eine bessere Prädiktion wird wahrscheinlich sehr viele Parameter auf der Tumorzellseite umfassen, wie zum Beispiel die Mutationslast und das hierarchische Clustering der Mutationen sowie eine Bestandsaufnahme, welche T-Zell-Infiltrate initial vorhanden sind und welche Chemokine freigesetzt werden etc.. Dafür gibt es jedoch momentan keine großen Datenbanken.

**Onko News:** In einem Vortrag wurden Tertiäre Lymphoide Strukturen im Tumorgewebe beschrieben, sind das neue Erkenntnisse?

**Greil:** Bereits früher hat man bei morphologischen Untersuchungen von Tumoren Lymphknoten-ähnliche Strukturen im Tumorgewebe selbst gefunden und auch festgestellt, dass diese prognostisch günstig sind. Das ist lange Zeit unbeachtet geblieben, auch weil man es nicht hat interpretieren können. Denn Immunität – so die damalige Vorstellung – entwickelt sich zunächst durch Interaktionen spezialisierter Abwehrzellen in der Peripherie bevor es zur Interaktion in Lymphkno-

ten kommt und in der Folge zur B- oder T-Zell-Antwort.

Karen Willard-Gallo aus Brüssel konnte zeigen, dass es unterschiedliche lymphatische Strukturen in Mammakarzinom-Modellen und im Gewebe von Mammakarzinom-Patientinnen gibt. Einerseits sind das voll entwickelte Tertiäre Lymphoide Strukturen (TLS), also Lymphfollikel, die dendritische Zellen enthalten und damit Antigen präsentieren können, aber auch eine Art Keimzentrum aus B-Zellen haben ebenso wie eine dichte T-Zell-Infiltration. Damit kann praktisch direkt im Tumor eine Immunreaktion erfolgen.

Neben diesen gibt es auch lymphoide Strukturen, die nicht so streng angeordnet sind, sondern sich vielmehr mit den Tumorzellen mischen. Aufgrund der räumlichen Nähe ist es jedoch möglich, dass einer Immunreaktion in diesem Mikrovolumen stattfinden kann.

Weiter existieren auch Tumoren, bei denen die T-Zellen am Infiltrationsrand außerhalb des Tumors liegen und schließlich gibt es noch die wirklich „kalten“ Tumoren, bei denen weder im Tumor noch in der Umgebung des Tumors immunkompetente Zellen gefunden werden.

**Onko News:** Sind diese Lymphfollikel im Tumor prognostisch günstig?

**Greil:** Die Daten von randomisierten Studien, die daraufhin retrospektiv untersucht worden sind, belegen, dass das Vorhandensein von Tertiären Lymphoide Strukturen mit einer günstigen Prognose assoziiert war.

In eleganten Immunfluoreszenz-Experimenten konnte Willard-Gallo Rezeptoren und Cytokine der B- und T-Zellen in diesen Strukturen charakterisieren. Sie konnte auch zeigen, dass follikuläre T-Helfer-Zellen, v. a. wenn sie bestimmte Chemokine produzieren, mit einer günstigen Prognose assoziiert sind. Das ist ein sehr interessanter in-situ-Ausleseparameter für potenzielle Immuntherapiestrategien, allerdings reine Wissenschaft.

**Onko News:** Was sind vielversprechende Ansätze in der immunonkologischen Forschung?

**Greil:** Interessant ist sicherlich auf der T-Zellseite das T-Zell-Rezeptor-Rearrangement bzw. die Klonalität. Damit wird ein T-Zell-Repertoire beschrieben, das ein tumorassoziertes oder tumorspezifisches Antigen reflektiert.

Jeder Mensch hat verschiedene T-Zellen und damit ein sogenanntes polyklonales T-Zell-Repertoire, weil die T-Zellen des Körpers ständig gegen verschiedenste Antigene reagieren müssen. In dem Moment, in dem eine kontinuierliche Stimulation durch z. B. ein bestimmtes tumorspezifisches Antigen einsetzt, kommt es jedoch zum Anwachsen einer T-Zell-Gruppe, die durch einen T-Zell-Rezeptor charakterisiert ist, der zu dem Antigen passt.

**Onko News:** Lässt sich die klonale Entwicklung mithilfe zirkulierender freier Tumor-DNA untersuchen?

**Greil:** Vermutlich wird es in absehbarer Zeit eine Entwicklung dorthin geben. Mit zirkulierender Tumor-DNA lässt sich die klonale Entwicklung untersuchen. Wenn zirkulieren-

de Tumor-DNA mit einer neuen Mutation auftritt, die man vorher im Gewebe oder auch im Blut initial nicht gesehen hat, muss man annehmen, dass es zu einer Resistenz gegen die laufende Therapie gekommen ist – und dann benötigt man neue Formen der (Immun-)Therapie. Wenn keine zirkulierende Tumor-DNA im Blut mehr nachweisbar wäre, spräche das für die Kontrolle des Tumors durch das Immunsystem.

**Onko News:** Worauf setzen Sie in Salzburg?

**Greil:** Unsere Arbeitsgruppe in Salzburg versucht, zusammen mit der Industrie, mit einer extrem hohen Zahl an Einzelstrang DNA-Molekülen (single stranded DNA) spezifische Komponenten innerhalb der Tumor-Mikroumgebung (tumor microenvironment) zu binden. Hier wollen wir mit Billionen von Targets – ohne diese zu kennen – eine Selektion auf Prädiktivität erreichen. Das ist eine sehr interessante Technologie, weil sie „unbiased“ ist. Das heißt, wir können keine Vorgabe darüber machen, wovon wir eine Wirkung bzw. Prädiktion erwarten. Solche Methoden werden aus meiner Sicht zunehmend an Bedeutung gewinnen. Dies wird unter anderem durch die Tatsache manifest, dass wir die ersten Ergebnisse dazu gerade in Nature Communications publiziert haben.

**Onko News:** Ist man wieder weg von der Frage der Treibermutationen?

**Greil:** Treibermutationen spielen nach wie vor eine große Rolle bei der zielgerichteten Therapie mit Kinaseinhibitoren. Betrachtet man jedoch gegen welche Epitope T-Zellen „scharf“ sind, dann sind diese sehr viel häufiger gegen Passengermutationen gerichtet als gegen Treibermutationen. Das ist sinnvoll, denn eine Treibermutation ist nur dann eine Treibermutation, wenn sie das Immunsystem überwinden konnte. Das liegt in der Natur der Sache. Es bedeutet jedoch nicht, dass Treibermutationen weniger antigen sind. Eine Treibermutation kann auch einfach eine stärkere Kraft haben, das T-Zell-System zu lähmen.

Trotzdem ist es interessant zu sehen, dass sich T-Zell-Rezeptoren sehr viel häufiger gegen Passengermutationen richten.

**Onko News:** Wie ist der Stand bei den Vakzinationsstrategien?

**Greil:** Hier zeigt sich zunehmend, dass Vakzinationen, die über den MHC-2-Komplex gehen und entsprechend CD4-Helfer-Zellen rekrutieren, viel aktiver sind, weil sie eine viel breitere Orchestrierung der erzeugten Immunantwort mit sich bringen können. Das ist z. B. bedeutsam im Blick auf die Prädiktivität bei einer Checkpoint-Inhibitortherapie, aber auch hinsichtlich neuer, personalisierter Vakzinationsstrategien. Bei letzteren sucht man Neoantigene, die ganz bewusst nicht in den MHC-1-Komplex sondern vielmehr in den MHC-2-Komplex hineinpassen, um CD4-Zellen stark zu machen. ■

**Univ. -Prof. Dr. Richard Greil** ist Vorstand der Universitätsklinik für Innere Medizin III am Landeskrankenhaus Salzburg und des Salzburg Cancer Research Institute (SCRI) und Direktor des Cancer Cluster Salzburg (CCS).