

Studie: Wann wirkt eine Immun-Checkpoint-Blockade bei metastasiertem Melanom?

Eine in ihrer Größe beispiellose Studie kombinierte klinische Parameter von Patienten mit fortgeschrittenem Schwarzen Hautkrebs mit umfangreichen genetischen Analysen des Tumorgewebes. Eines der Ziele war es, die Wirksamkeit einer Immun-Checkpoint-Blockade patientenindividuell vorhersagen zu können. Die Koordination der europaweiten Studie in Deutschland lag in den Händen von Prof. Dr. Bastian Schilling von der Würzburger Universitäts-Hautklinik.

Zur Behandlung des Schwarzen Hautkrebses – oder auch Melanoms – wird bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in vielen Fällen ein Immun-Checkpoint-Inhibitor (PD-1-Blocker, siehe Kasten) eingesetzt. „Diese Therapie funktioniert nicht bei allen Patienten gleich gut – und wir wissen bislang noch nicht genau, woran das liegt“, sagt Prof. Dr. Bastian Schilling, Melanom-Experte an der Hautklinik des Uniklinikums Würzburg. Zur Suche nach einer Antwort auf diese und weitere Fragen zur besseren Charakterisierung des Schwarzen Hautkrebses und seiner Behandlungsmöglichkeiten startete Ende 2015 eine europaweite Studie, die mit der Veröffentlichung der Ergebnisse in der Fachzeitschrift Nature Medicine Anfang Dezember 2019 ihren Abschluss fand.

Studie mit einer Kohorte von 144 Patienten

In der von Prof. Dr. Dirk Schadendorf von der Klinik für Dermatologie der Uniklinik Essen geleiteten Studie wurden retrospektiv klinische Parameter von insgesamt 144 Melanom-Patienten, die mit PD-1-Blockern behandelt wurden, kombiniert mit einer weitreichenden genetischen Analyse ihres Tumorgewebes, das vor der PD-1-Blockade entnommen worden war. Als Studienkoordinator war es eine der Aufgaben von Prof. Schilling, die Sammlung der vielen Tumorproben bei deutschen und europäischen Hautkrebszentren zu organisieren. Außerdem wirkte der Würzburger Spezialist beim Design der Studie, der Formulierung ihrer konkreten Forschungsfragen und der statistischen Auswertung mit.

Mutationslast des Tumors kein zielführender Biomarker

Für die genetische Analyse wurden die Gewebeproben an das renommierte Broad Institute in Boston/USA (Labor: E.M. van Allen) geschickt. Hier wurde mittels genetischer Analysen beispielsweise geprüft, ob bei den Tumoren bestimmte Veränderungen des Genoms (Mutationen) vorkommen, mit denen sich vorhersagen lässt, ob eine PD-1-Blockade als Therapie gut oder schlecht funktioniert. „Grundsätzlich geht man von Folgendem aus: Je stärker ein Tumor mutiert ist, desto fremder erscheint er dem Immunsystem und umso besser kann er abgestoßen werden“, erläutert Prof. Schilling und fährt fort: „Deshalb nahm man auch in Bezug auf das Melanom an, dass über die Mutationslast – also die Anzahl aller somatischen Mutationen – eines Tumors eine Vorhersage über die Wirksamkeit der PD-1-Blockade zu treffen ist.“ Diese Assoziation konnte in der Studie allerdings nicht gesehen werden, was auf die Integration klinischer Daten zurückzuführen ist. „Das bedeutet, dass man diesen Biomarker im Fall des Schwarzen Hautkrebses nicht mehr weiter verfolgen muss“, verdeutlicht Prof. Schilling.

Durch die Studie breit bestätigt werden konnte hingegen ein anderer Zusammenhang, der bislang

nur auf Erkenntnissen aus vergleichsweise wenigen Proben beruhte: Wenn die Hautkrebs-Tumore bestimmte Defekte in einem Signalweg aufweisen, haben die betroffenen Patienten geringere Chancen, von einer PD-1-Blockade zu profitieren. „Patienten mit diesen Eigenschaften können wir, falls möglich, heute eine andere Therapie empfehlen“, berichtet Prof. Schilling.

Ein weiteres Ergebnis der Studie: Wenn die Tumore besonders gut Antigene an ihrer Oberfläche präsentieren, profitieren die Melanom-Patienten besonders gut von der PD-1-Blockade.

Wertvolle Datenbasis für zukünftige Forschungsvorhaben

Neben diesem neu gewonnenen oder verfestigten Wissen ist die für die Studie zusammengetragene Datenbasis eine extrem wertvolle Ressource für die zukünftige Forschung. Prof. Schilling: „Die Menge und Qualität der dokumentierten klinischen Proben, kombiniert mit einer sehr breiten genetischen Analyse, sind in der Melanom-Forschung bisher beispiellos. Damit haben wir die Voraussetzungen geschaffen, dass andere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre Forschungsfragen an einer großen Menge valider Daten überprüfen können.“

Kastentext:

Über Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Manche Krebsarten produzieren ein Protein (PD-L1), das die körpereigenen Immunzellen daran hindert, den Krebs zu erkennen und effektiv zu bekämpfen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind in der Lage, den PD-1-Rezeptor zu blockieren, so dass PD-L1 die Immunzellen nicht mehr behindert. Der Krebs ist damit für das Immunsystem sichtbar und kann angegriffen werden.

Literatur:

Integrative molecular and clinical modeling of clinical outcomes to PD1 blockade in patients with metastatic melanoma.

Liu D*, Schilling B*, Liu D, Sucker A, Livingstone E, Jerby-Amon L, Zimmer L, Gutzmer R, Satzger I, Loquai C, Grabbe S, Vokes N, Margolis CA, Conway J, He MX, Elmarakeby H, Dietlein F, Miao D, Tracy A, Gogas H, Goldinger SM, Utikal J, Blank CU, Rauschenberg R, von Bubnoff D, Krackhardt A, Weide B, Haferkamp S, Kiecker F, Izar B, Garraway L, Regev A, Flaherty K, Paschen A, Van Allen EM#, Schadendorf D#. *gleichberechtigte Erstautoren, #korrespondierende Autoren

Nat Med. 2019 Dec;25(12):1916-1927. doi: 10.1038/s41591-019-0654-5. Epub 2019 Dec 2.