

Einleitung

Das maligne Melanom und das Immunsystem

Das maligne Melanom ist ein Tumor der Pigment-produzierenden Melanozyten, welche sich überwiegend in der Haut, aber auch im Auge, den Ohren, dem Gastrointestinaltrakt, den Leptomeningen und der oralen und genitalen Schleimhaut finden. Es repräsentiert zwar nur etwa 4% aller Hauttumoren, stellt aber die häufigste Todesursache an Hauttumoren weltweit dar. Das National Cancer Institute (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) verzeichnete eine Zunahme von 619% der jährlich neu diagnostizierten Melanome von 1950 bis 2000 und eine Zunahme der Mortalität von 165% im gleichen Zeitraum. Die Inzidenz variiert zwischen 7-15 in Westeuropa und bis zu >80 pro 100 000 Einwohner und Jahr in Australien^{10;16}. Das maligne Melanom ist die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die siebthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Obwohl es Evidenzen gibt, dass sich die Inzidenzzahlen stabilisieren, haben sich die Mortalitätszahlen nicht verringert. Von allen neu diagnostizierten Melanompatienten versterben ca. 15% an ihrer Tumorerkrankung.

Die Früherkennung stellt immer noch das beste Mittel zur Verringerung der Mortalität dar^{2;25}. Insbesondere sollte eine enge Überwachung von Hochrisiko-Patienten (zahlreiche dysplastische Nävi, Melanom in der Anamnese oder in der Familie, hohe UV-Belastung) erfolgen. Zusätzlich sollten Aufklärungsmaßnahmen der Bevölkerung und die Weiterbildung von Ärzten zu früheren Diagnosen und damit besseren Behandlungsergebnissen führen. Etwa 90% aller Patienten werden mit einem Primärtumor ohne erkennbare Metastasen diagnostiziert. Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom sind: die vertikale Tumordicke in mm nach Breslow, das Vorhandensein einer histologisch erkennbaren Ulzeration, die Tumorlokalisation (schlechtere Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals, behaarter Kopf), der Invasionslevel nach Clark, das Geschlecht (ungünstiger für Männer) und der Nachweis einer Mikrometastasierung in den regionären Lymphknoten^{3;17}. Eine Wächterlymphknotenbiopsie sollte ab einer Tumordicke von 1.0 mm nach Breslow durchgeführt werden. Die WLKB ist eine Staging-Untersuchung mit Korrelation der rezidivfreien Überlebenszeit mit dem Status des WLKs, hat aber bisher keinen nachgewiesenen Wert hinsichtlich Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit¹⁹. Bei Nachweis einer Metastasierung im

WLK ist bisher nicht durch Studien gesichert, daß eine radikale Lymphadenektomie einen Vorteil für die Prognose des Patienten bringt, sie wird allerdings empfohlen¹⁴. Für das maligne Melanom wurde 2001 eine neue TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen, die aufgrund neuerer Daten für das Metastasierungsrisiko und für Überlebensraten erstellt wurde^{2;51}. Ist das 10-Jahresüberleben mit 88-95% bei dünnen Primärtumoren noch gut, so sinkt diese bei Satelliten und In-transit-Metastasen auf 30-50% und bei Vorhandensein von klinisch manifesten regionären LK-Metastasen auf ca. 20-40%. Bei Vorliegen von Fernmetastasen werden mediane Überlebenszeiten von 6-9 Monaten und einem 5-Jahresüberleben von 6% verzeichnet, wobei organspezifische Unterschiede bestehen: kutane, nodale oder gastro-intestinale Metastasen 12.5 Monate, Lungenmetastasen 8.3 Monate, Hirnmetastasen oder Lebermetastasen 4.4 Monate⁵. In Einzelfällen kann die chirurgische Entfernung von solitären Metastasen sinnvoll sein, beispielsweise bei solitären pulmonalen Metastasen, Hirnmetastasen oder gastro-intestinalen Metastasen⁴⁹.

In der letzten 30 Jahren gab es praktisch keinen Fortschritt in der medikamentösen Behandlung im Stadium IV. Das metastasierte Melanom ist weitgehend resistent gegen die verfügbaren Chemotherapien, welche hierbei überwiegend palliativen Charakter hat⁸. Die am häufigsten eingesetzte Substanz ist Dacarbazin (DTIC) mit einer objektiven Remissionsrate von 5-28%, wobei die Remissionsdauer mit meist nur 3-6 Monaten kurz ist. Obwohl verschiedene Formen der Chemotherapien unterschiedliche biochemische Ansatzpunkte haben, geht man davon aus, dass Chemotherapeutika Krebszellen durch die Induktion von Apoptose abtöten^{21;60}. Auch das bessere Verständnis dieser Prozesse hat allerdings bisher zu keiner Entwicklung wirksamerer Medikamente für Patienten mit metastasiertem Melanom geführt^{39;50}. So ist festzuhalten, dass weder Monochemotherapien, noch Polychemotherapien oder Polychemoimmuntherapien eine Verlängerung der Gesamtüberlebensraten bewirken konnten^{12;15}. Zu den neueren interessanten Therapieansätzen zählen die Kombination von hochdosiertem IL-2 mit dem adoptiven Transfer von tumorreaktiven T-Zellen nach nicht-myeloblativer Behandlung, BRAF Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie oder die Kombination von Chemotherapeutika mit dem Bcl-2 anti-sense Konstrukt Oblimersen. Hier stehen allerdings Wirksamkeitsnachweise in Phase III Studien noch aus.

Die Entwicklung eines Vitiligo-artigen Leukoderms ist assoziiert mit einer besseren Prognose und deutet auf einen Immunmechanismus hin, der sowohl normale Melanozyten, als auch Melanomzellen zerstört. Bei bis zu 5% aller Patienten mit Melanommetastasen kann kein Primärtumor nachgewiesen werden, was auf die vermutlich T-Zell vermittelte Destruktion des Primärtumors hinweist. Zusätzlich finden sich oft in Primärtumoren Areale mit Tumorregressionen, welche häufig mit einem Infiltrat von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten assoziiert sind. Generell sind lymphozytäre Infiltrate in Primärtumoren durch eine bessere Prognose für den Patienten gekennzeichnet. Die Beobachtung, dass in einigen Fällen Metastasen mehr als 10 Jahre nach Exzision des Primärtumors auftreten können unterstreicht ferner, dass Immunmechanismen die Proliferation von Melanomzellen und somit die Entstehung von Makrometastasen verhindern können. Für organtransplantierte Patienten zeigt sich neben dem deutlich erhöhten Risiko für nicht-melanozytäre Hauttumore auch eine bis zu 9-fach höhere Inzidenz für maligne Melanome. Aus dem Gesagten kann abgeleitet werden, dass das Immunsystem nicht nur beim primären Melanom, sondern auch im Stadium der Metastasierung eine wichtige Rolle spielt. Entsprechend konnte in den vergangenen Jahren durch immunologische und molekulare Studien gezeigt werden, dass Melanomzellen nicht nur humorale, sondern auch zelluläre Immunantworten, überwiegend durch T-Lymphozyten hervorrufen können. Diese Lymphozyten können aus dem peripheren Blut, aus dem Tumor oder aus tumordrainierenden Lymphknoten isoliert werden und sind spezifisch für tumor-assoziierte Antigene.

Ein Meilenstein im Verständnis der Biologie des malignen Melanoms wurde durch die Identifizierung von Melanom-assoziierten Antigenen erreicht, welche durch T-Zellen erkannt werden^{6;26;29;58}. Antigene, die sowohl in Melanomzellen, als auch in normalen Melanozyten gefunden werden sind Melanozyten-Differenzierungsantigene (MDA)^{24;52}. Tyrosinase-related protein 1 (TRP-1) war hierbei das erste MDA, welches auf einem molekularen Level beschrieben wurde⁵². Gp100, ein weiteres MDA T-Zell Epitop, welches in die Melaninpolymerisierung involviert ist, wurde zunächst mittels monoklonaler Antikörper identifiziert. In der Folge wurden dann auch MHC Klasse I und Klasse II restringierte Epitope beschrieben³⁴. Das natürliche HLA-A*0201 Tyrosinase Epitop wurde durch Massenspektroskopie identifiziert. Die Sequenz des immundominanten Epitops von Melan-A/MART-1 für HLA-A*0201 wurde durch CTL

screening aufgeklärt²⁷. Antigene der Tumor Testis Antigen Gruppe (MAGE, BAGE, GAGE) gehören zu den mehr als 300 identifizierten Tumor-assoziierten T-Zell Epitopen aus mehr als 60 Proteinen^{41;44}.

Melanomvakzine sind theoretisch eine naheliegende Alternative für Chemotherapien oder unspezifische Immuntherapien, da sie nur eine geringe Toxizität aufweisen³⁰. Bei der aktiven, spezifischen Immuntherapie des Melanoms wird entweder mittels Vakzination gegen tumor-assoziierte Antigene eine zugrundeliegende Immunreaktion bei diesem immunogenen Tumor verstärkt oder es werden adoptive Verfahren angewandt, bei denen tumor-spezifische zytotoxische T-Zellen ex vivo nach Aktivierung und Expansion in den Patientenorganismus reinfundiert werden. Hierbei stehen vielfältige Antigenquellen wie ganze Zellen, Zelllysate, aufgereinigte Proteine, Peptidepitope, RNA, DNA, mit Tumorantigen-Genen rekombinierte Viren oder Bakterien und genetisch modifizierte Tumorzellen oder dendritische Zellen zur Verfügung³⁰.

Die durch eine Immuntherapie induzierten zellulären Immunreaktionen führen idealerweise durch direkte Zell-Zell-Interaktion oder über Antikörpervermittlung zu einer Lyse der Tumorzelle. Um einen Erfolg einer antigen-spezifischen Immuntherapie sicher zu stellen, müssen induzierte zytotoxische T Zellen auf einen Tumor treffen, der diese Antigene im Kontext mit entsprechenden MHC-Molekülen exprimiert. Gerade aber beim Melanom sind zahlreiche tumor-escape Mechanismen wie Antigenverlust, Herunterregulation von MHC Molekülen oder Defekte in der Antigenprozessierung und –transport bekannt¹. Immuntherapien beim Melanom sollten daher optimalerweise Defekte in der T-Zell Stimulation ausgleichen oder aufheben und eine gezielte Reaktion gegen Tumorantigen-exprimierende Zellen auslösen. Dendritische Zellen (DCs) stellen als potente antigen-präsentierende Zellen optimale zelluläre Adjuvantien für Vakzinationen bei Melanom dar. Entsprechend vielfältig sind die Versuche, diese Zellen optimal einzusetzen: beladen mit einem oder mehreren Peptiden oder mit Tumorlysaten, transfiziert mit RNA des Zieltumors oder fusioniert mit autologen Melanomzellen. Der Schlüssel zum Erfolg von Tumorkvakzinen ist, dass sie Antigene enthalten, die tumor-protective Immunantworten stimulieren können und dass solche Antigene auf dem zu behandelnden Tumor auch vorhanden sind⁴⁵.