

7 Indikationen für Krebsimmuntherapie: Hämoblastosen

7.1 Akute myeloische Leukämie

Ulrich Keilholz, Carmen Scheibenbogen

7.1.1 Chemotherapie der akuten myeloischen Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie zeichnet sich durch sehr hohe Sensitivität gegen Chemotherapie aus. Dennoch kann durch Chemotherapie nur ein kleiner Teil der Patienten mit AML kurativ behandelt werden. Die meisten Patienten erreichen nach initialer Chemotherapie eine Remission, häufig eine gemäß morphologischer Kriterien komplette Remission. Dennoch ist die Rezidivrate hoch und liegt, je nach klinischen und molekularen Charakteristika der AML, zwischen 20% und 70%. Bei jüngeren Patienten mit hohem Rezidivrisiko ist die allogene Stammzelltransplantation (s. auch Kap. 4.3) heute ein Standardverfahren, sofern ein geeigneter Spender gefunden wird. Steht jedoch kein Spender zur Verfügung oder ist eine allogene Transplantation aufgrund des Alters bzw. der Komorbidität nicht möglich, kann durch eine Erhaltungstherapie mit Zytostatika das Rezidivrisiko nicht vermindert werden. Auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation hat keinen oder nur einen sehr geringen Nutzen. Noch ungünstiger ist die Situation im Rezidiv nach initialer Remission. Bei diesen Patienten kann zwar durch erneute Chemotherapie häufig wiederum eine Remission erreicht werden, aber die Dauer einer zweiten oder nachfolgenden Remission ist in der Regel kürzer als die der ersten Remission,

und eine kurative Behandlung durch Chemotherapie gelingt äußerst selten.

Im Gegensatz zu der Situation bei vielen soliden Tumoren besteht bei der AML die Besonderheit, dass nach nicht kurativer Chemotherapie in der Regel ein Zeitfenster der minimalen Resterkrankung besteht, das für immuntherapeutische Behandlungsansätze geradezu prädestiniert ist. Dieses Zeitfenster wird vor allem für Behandlungsansätze mit allogener Stammzelltransplantation genutzt, eröffnet aber auch vielfältige Möglichkeiten anderer immunologischer Behandlungsstrategien, vor allem von Vakzine-Ansätzen.

7.1.2 Immunsystem und AML

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien publiziert, die eine spontane Auseinandersetzung des Immunsystems mit der AML belegen. So findet sich bei etwa einem Drittel der AML Patienten eine humorale und eine zelluläre Immunantwort gegen das Proteinprodukt des Wilms-Tumorgens-1 (WT1), das bei der AML einen für die Proliferation der Blasten entscheidenden Transkriptionsfaktor darstellt [1, 2]. Allerdings ist nicht klar, ob diese Immunantwort Leukämiezellen kontrollieren kann, oder ob es bereits zur Entwicklung von Toleranzmechanismen gekommen ist. Andererseits zeigen diese Beobachtungen, dass eine solche Immunantwort nicht mit einer Einschränkung der normalen Hämatopoese vergesellschaftet ist, eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung aktiver Immunisierungsansätze.

7.1.3 Immuntherapeutische Ansätze

Zelluläre Therapie

Allogene Stammzelltransplantation. Ein wesentliches Konzept der allogenen Stammzelltransplantation besteht darin, im Patienten ein fremdes Immunsystem zu etablieren um einen Graft-versus-leukemia-Effekt zu erzielen, und nicht nur die Hämatopoese nach Hochdosis-Chemotherapie mit einem gesunden hämatopoetischen System zu rekonstituieren [3]. Dieses Konzept wird durch Beobachtungen unterstützt, dass die Rezidivrate nach allogener Transplantation im Vergleich zu autologer Transplantation deutlich geringer ist. Durch die in den letzten Jahren erfolgreich eingeführte Konditionierung mit nicht myeloablativer Chemotherapie vor Transplantation wird der therapeutische Effekt dieser Maßnahme ganz auf die immunologische Ebene verlagert [4, 5]. Ein Grundproblem der allogenen Stammzelltransplantation besteht allerdings darin, dass sich das fremde Immunsystem auch gegen gesunde Zellen des Patienten richtet, und so zu einer Graft-versus-Host(GVH)-Erkrankung unterschiedlichen Ausmaßes führt. Daher versucht man mit unterschiedlichsten Strategien, unter Beibehaltung des Graft-versus-Leukemia-Effektes den Graft-versus-Host-Effekt zu minimieren. Hier spielt insbesondere die Verringerung der Zahl der T-Zellen im Transplantat beziehungsweise deren Manipulation eine große Rolle [6].

Drei Mechanismen tragen wesentlich zum Graft-versus-Leukemia-Effekt bei [6]:

- ▲ Eine Immunreaktion gegen fremde HLA-Allele durch NK-Zellen oder allorestriktierte T-Zellen,
- ▲ eine Antwort gegen so genannte Minor-Histokompatibilitäts-Antigene (Minor H) oder
- ▲ eine T-Zellreaktion gegen spezifische Antigene der Leukämieblasten.

Minor-H-Antigene sind allelische Polymorphismen unterschiedlichster zellulärer Proteine, die durch das Immunsystem des Spenders als fremd erkannt werden, sofern der in der Aminosäuresequenz veränderte Abschnitt des Proteins als Peptid über die HLA-Moleküle auf der Zelloberfläche der Blasten präsentiert wird. Ein Minor-Mismatch-Antigen kann prinzipiell jedes in den Leukämieblasten exprimierte Protein sein, wenn ein Polymorphismus mit unterschiedlicher Sequenz zwischen Spender und Empfänger vorliegt. Spezifische Leukämie-Antigene können dagegen sowohl Produkte pathologischer Fusionsproteine sein, als auch in Blasten überexprimierte oder aberrant exprimierte Proteine mit normaler Aminosäuresequenz [7]. Ungeklärt ist, ob der Graft-versus-Leukemia-Effekt im Wesentlichen auf der Immunantwort gegen Minor-Mismatch-Antigene beruht, oder ob die beiden anderen Mechanismen ebenfalls einen gewissen Beitrag leisten.

Adoptiver Zelltransfer. Im Fall eines Rezidivs der AML nach allogener Stammzelltransplantation kann der Graft-versus-Leukemia-Effekt durch Transfusion von Lymphozyten des Stammzellspenders verstärkt werden. Da das fremde Immunsystem bereits etabliert ist, werden die Lymphozyten des Spenders nach Transfusion nicht abgestoßen, sondern können im Patienten persistieren. Die Rate kompletter Remissionen nach Spenderlymphozyten-Transfusion beträgt bis zu 40% mit einer medianen Ansprechdauer von knapp einem Jahr. Allerdings ist diese Maßnahme mit der Gefahr der Entwicklung einer relevanten Graft-versus-Host-Erkrankung verbunden, wobei die Stärke der GVH mit dem therapeutischen Erfolg korreliert [6, 8]. Weitere Details der Donor-Lymphozyten-Transfusion sind im Abschnitt über die chronisch myeloische Leukämie (s. Kap. 7.2) zusammengestellt, da hier der Stellenwert aufgrund der erheblich besseren Ansprechrate wesentlich größer ist.