

Wirkungen und Nebenwirkungen der Tumor-Immuntherapie

Dr. med. Viktor H. Koelzer^a, Prof. Dr. med. Katharina Glatz^b, Prof. Dr. med. Achim Weber^c, Prof. Dr. med. Lukas Flatz^d, Prof. Dr. med. Gieri Cathomas^a, Prof. Dr. med. Alfred Zippelius^e, PD Dr. med. Kirsten D. Mertz^a

^a Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Liestal; ^b Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel; ^c Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universität Zürich und Universitätsspital Zürich; ^d Institut für Immunbiologie, Kantonsspital St. Gallen; ^e Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

«Immune checkpoint»-Inhibitoren kommen in der Tumorthherapie zunehmend zum Einsatz und stellen die Pathologie vor neue Herausforderungen: Charakterisierung und Management der immunvermittelten Nebenwirkungen sowie der personalisierte Einsatz dieser Immuntherapeutika entwickeln sich zu einem neuen Schwerpunkt in der pathologischen Diagnostik.

Einleitung

Die moderne Tumorpathologie ist für die personalisierte Therapie von Krebserkrankungen von zentraler Bedeutung. Sie hilft, ein optimales Behandlungsschema zu entwerfen mit dem Ziel, den Tumor operativ zu entfernen oder durch Strahlentherapie und pharmakologische Intervention zu zerstören. Die Pathologie trägt ausserdem vermehrt dazu bei, Nebenwirkungen von Behandlungen zu erkennen. Dieser Artikel exemplifiziert diese zweifache Aufgabe des Pathologen anhand neuer Tumor-Immuntherapeutika, der sogenannten «immune checkpoint»-Inhibitoren (ICI). Diese Medikamente unterstützen das körpereigene Immunsystem dabei, maligne Zellen gezielt anzugreifen, und ergänzen so das Armamentarium des Onkologen gegen schwer zu behandelnde Krebsarten.

ICI sind monoklonale Antikörper, die eine effektive T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen den Tumor ermöglichen. Die Mikroumgebung von Tumoren kann die antitumorale T-Zellantwort ausbremsen. Das geschieht durch Aktivierung der immunsuppressiven Oberflächenmoleküle CTLA-4 («cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4») und PD-1 («programmed cell death protein 1») auf T-Zellen. Zugelassene ICI sind gegen CTLA-4 (Ipilimumab), PD-1 (Nivolumab) oder den PD-1 Liganden PD-L1 (Pembrolizumab) gerichtet. Sie blockieren die zugehörigen inhibitorischen Signalwege, lösen damit die Bremse des Immunsystems und ermöglichen so eine antitumorale T-Zellantwort. Dieser neuartige Wirkmechanismus hat für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden in den letzten Jahren eine neue Behandlungsmöglichkeit eröffnet.

Jedoch können die durch ICI aktivierten T-Zellen auch immunvermittelte Organschäden verursachen. Diese unerwünschten Wirkungen («immune-related adverse events», irAE) der ICI treten besonders häufig in der Haut, im Gastrointestinaltrakt und in der Lunge auf [1]. Ausserdem kann es zu einer Reaktivierung vorbestehender Autoimmunerkrankungen kommen [2]. irAE werden meist in der Induktionsphase beobachtet, können aber auch zeitlich verzögert nach Abschluss der Therapie auftreten [3]. Eine Dosisabhängigkeit ist insbesondere für Ipilimumab beschrieben [1].

Charakterisierung und Behandlung der «immune-related adverse events»

Die starke und bei manchen Patienten lang anhaltende Wirksamkeit der ICI lässt eine Ausweitung der Behandlungsindikation und einen vermehrten Einsatz dieser Medikamente erwarten. In Zukunft werden wahrscheinlich weitere Immuntherapeutika mit verwandtem Wirkmechanismus zugelassen. Darum entwickeln sich die Charakterisierung der Nebenwirkungen von Tumor-Immuntherapien und die personalisierte Anwendung dieser Medikamente momentan zu einem neuen Schwerpunktgebiet in der pathologischen Diagnostik [4]. Prof. Oliver Gautschi und Kollegen haben kürzlich die verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder der irAE und entsprechende Therapieoptionen im Swiss Medical Forum thematisiert [2]. Komplementär dazu soll dieses «Schlaglicht» den Stellenwert der Pathologie für die Beurteilung und Behandlung häufiger irAE beleuchten.



Viktor H. Koelzer

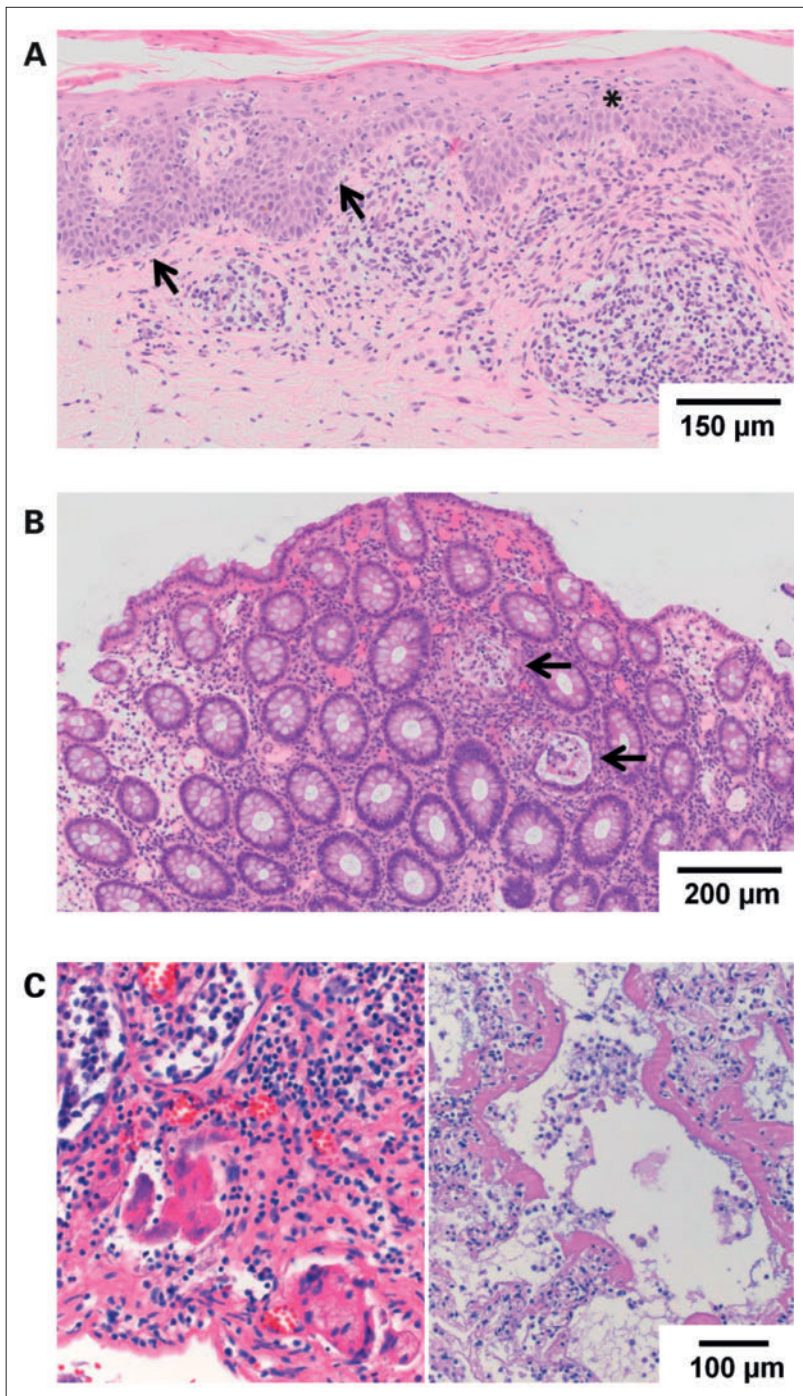


Abbildung 1: (A) Lichenoider Dermatitis. Hautbiopsie einer 56-jährigen Patientin mit metastasiertem, wenig differenziertem, grosszelligem Karzinom der Lunge unter Nivolumab-Therapie: mononukleäres Entzündungsinfiltrat im Bereich der dermo-epidermalen Junctionszone, Vakuolisierung basaler Keratinozyten (Pfeile) und fokale Apoptosen. Geringgradiges intraepidermales lymphozytäres Infiltrat (*). (B) Mässiggradig aktive Kolitis. 88-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom unter Ipilimumab-Therapie: Dickdarmschleimhautbiopsate mit erhaltener Kryptenarchitektur und Vermehrung des interstitiellen lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrats in der Lamina propria unter Beimengung neutrophiler Granulozyten. Fokale Kryptitis und Kryptenabszesse mit partieller entzündlicher Kryptendestruktion (Pfeile). (C) «Sarkoid-like reaction» und diffuser Alveolarschaden der Lunge. 35-jährige Patientin mit metastasiertem Melanom nach sequentieller Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab (Autopsiebefund). Links: septale epitheloidzellige Granulome. Rechts: diffuser Alveolarschaden mit Ausbildung hyaliner Membranen.

Dermatologische irAE treten in klinischen Studien in bis zu 44% der mit Ipilimumab [5] und in 10–25% der mit Nivolumab [6] behandelten Patienten auf, während das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab deutlich günstiger erscheint [1]. Im überwiegenden Anteil handelt es sich um geringgradige Nebenwirkungen in Form von Exanthenen oder Vitiligo [1, 5]. Histologisch findet sich häufig das Bild einer akuten lichenoiden Dermatitis mit Vermehrung mononukleärer Entzündungsinfiltrate im Bereich der dermo-epidermalen Junctionszone, Vakuolisierung basaler Keratinozyten und fokalen Apoptosen (Abb. 1A) [6]. Daneben kann ein oberflächliches und tiefes, perivaskulär akzentuiertes, T-Zell-reiches ($CD8^+$) Entzündungsinfiltrat beobachtet werden [6, 7]. Dies entspricht dem Bild einer T-Zell-vermittelten Typ-IV-Reaktion. Schwere irAE können sich als Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse manifestieren [6]. In der Akutphase zeigt die Hautbiopsie eine Akkumulation zytotoxischer $CD8^+$ -T-Zellen in der dermo-epidermalen Junctionszone in Assoziation mit zahlreichen nekrotischen Keratinozyten. Bei schwergradiger Ausprägung findet sich eine vollständige epidermale Nekrose und subepidermale Blasenbildung mit intakten Papillen der Dermis. Aufgabe der Histopathologie ist insbesondere auch der Ausschluss infektiöser Ursachen vor Behandlung mit Immunsuppressiva. Nach Resolution der Akutphase verbleiben gehäuft schuppende Plaques, die histologisch das Bild eines Lichen planus zeigen. Diese Befunde sind insgesamt unspezifisch, sodass eine zeitliche Korrelation mit Therapiegabe für die Klassifikation als irAE essentiell ist.

Gastrointestinale Nebenwirkungen der ICI können sich klinisch als Diarrhoe oder Kolitis manifestieren. Über 30% der mit Ipilimumab behandelten Patienten entwickeln irAE des Gastrointestinaltrakts, wobei schwergradige Verläufe in etwa 10% der Fälle beobachtet werden [1, 5]. Gastrointestinale Nebenwirkungen von Ipilimumab stellen damit eine häufige Biopsieindikation dar. Eine schwergradige Kolitis unter Nivolumab oder Pembrolizumab ist signifikant seltener [3]. Wichtiger Beitrag der klinischen Pathologie ist die Klassifikation des Schweregrades und insbesondere auch der Ausschluss einer Virusinfektion (speziell Zytomegalovirus) oder einer *Clostridium-difficile*-Kolitits vor Induktion einer immunsuppressiven Therapie. Histologisch zeigt die ICI-induzierte Kolitis ein unspezifisches, den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ähnliches Bild [5]: Je nach entzündlicher Aktivität besteht ein mukosales Ödem, es finden sich erosive oder ulzerative Schleimhautdefekte. Lymphozytäre, neutrophile oder gemischtzellige Entzündungsinfiltrate in der Lamina propria sind häufig. Kryptenabs-

zesse können vereinzelt beobachtet werden (Abb. 1B). Eine Vermehrung epithelialer apoptotischer Körperchen und Architekturstörungen wurden vor allem bei lang andauernden, therapierefraktären Verläufen beschrieben [8].

irAE der Lunge manifestieren sich klinisch-radiographisch als Pneumonitis unterschiedlichen Schweregrades und treten bei bis zu 1% der mit ICI behandelten Patienten auf [1]. Die Kompetenz des Pathologen wird in der Akutphase vor allem in der zytologischen Beurteilung der bronchoalveolären Lavage (BAL) und im Erregerausschluss gefordert [2]. Biopsische Untersuchungen [9] sowie die kürzlich an unserem Spital durchgeführte erste Autopsiestudie einer Patientin unter ICI-Behandlung [4] zeigen verschiedene pulmonale Schädigungsmuster. Zum einen wurden Sarkoidose-artige granulomatöse Entzündungsreaktionen in zeitlicher Korrelation mit der ICI-Behandlung beobachtet (Abb. 1C, links). In der Lungenbiopsie fanden sich septale epitheloidzellige Granulome mit interlobulärer, peribronchialer und subpleuraler Verteilung, umgebenden lymphozytären Infiltraten und fibrotischem Ring, selten auch mit kleinen zentralen Nekrosen. Zum anderen wurden Zeichen eines akuten, multifokalen, diffusen Alveolarschadens mit Ausbildung hyaliner Membranen (Abb. 1C, rechts) sowie das Auftreten einer organisierenden Pneumonie in enger zeitlicher Assoziation mit ICI-Therapie beschrieben [4, 10]. Die pathophysiologische Entstehung dieser distinkten Schädigungsmuster ist bislang nicht geklärt: Allerdings kann eine mögliche kausale Verbindung zwischen einer unspezifischen T-Zell-Aktivierung durch ICI und der Entstehung Sarkoidose-artiger irAE vermutet werden [4].

Zusammenfassung

Die Pathologie nimmt einen zentralen Stellenwert bei der Erkennung und beim Management von irAE der

Tumor-Immuntherapeutika ein. Genauso bedeutsam wird die Pathologie in Zukunft für den personalisierten Einsatz von ICI durch begleitende diagnostische Methoden werden. Somit ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit des Behandlungsteams mit den Pathologen eine wichtige Voraussetzung für den optimalen Einsatz neuer Tumor-Immuntherapeutika.

Disclosure statement

A.Z. hat Sprecherhonorarien und Forschungsförderung von BMS, MSD und Roche deklariert. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139–48.
- 2 Gautschi O, Brand C, Cribblez D, et al. Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. *Schweiz Med Forum* 2016;16:836–41.
- 3 Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on October 10, 2016).
- 4 Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors – an autopsy study. *J Immunother Cancer* 2016;4:13.
- 5 Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaevebeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:211.
- 6 Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al. Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res* 2016;22:4023–9.
- 7 Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:3005–10.
- 8 Lord JD, Hackman RC, Moklebust A, et al. Refractory colitis following anti-CTLA4 antibody therapy: analysis of mucosal FOXP3+ T cells. *Dig Dis Sci* 2010;55:1396–405.
- 9 Berthod G, Lazor R, Letovanec I, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:e156–9.
- 10 Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, Santamauro JT, Stover D. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest* 2013;143:858–61.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Kirsten D. Mertz
Kantonsspital Baselland
Institut für Pathologie
Mühlemattstrasse 11
CH-4410 Liestal
kirsten.mertz[at]ksbl.ch