

Therapeutische Vakzinierungsstrategien beim Mammakarzinom

Therapeutic Vaccination Strategies for Breast Cancer



Autorinnen/Autoren

Christian M. Tegeler^{1,2}, Andreas D. Hartkopf¹, Juliane S. Walz^{2,3,4,5}

Institute

- 1 Department für Frauengesundheit, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 2 Abteilung für Peptid-basierte Immuntherapie, Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 3 Klinische Kooperationseinheit (KKE) – Translationale Immunologie, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Department für Innere Medizin, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 4 Cluster of Excellence iFIT (EXC2180) "Image-Guided and Functionally Instructed Tumor Therapies, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 5 Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Standort Tübingen, Tübingen, Deutschland

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Therapie, Vakzinierung

Keywords

Breast Cancer, Therapy, Vaccination

Bibliografie

Senologie 2024; 21: 204–207

DOI 10.1055/a-2256-4215

ISSN 1611-6453

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christian M. Tegeler

Department für Frauengesundheit, Universitätsklinikum
Tübingen, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen, Deutschland
christian.tegeler@med.uni-tuebingen.de



English version at: <https://doi.org/10.1055/a-2256-4215>.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss des Immunsystems auf den Verlauf einer Krebserkrankung ist seit Jahrzehnten bekannt, trotzdem wurde ihm in der Behandlung diverser Tumorentitäten aber oft wenig Stellenwert beigemessen. In den letzten Jahren hat sich die Therapielandschaft des Mammakarzinoms deutlich verändert. Besonders der Einsatz von T-Zell-basierten Immuntherapien in Form von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) hat die Routinebehandlung revolutioniert. Obwohl dies die Bedeutung des Immunsystems in der Behandlung des Mammakarzinoms unterstreicht, spielen weitere T-Zell-basierte Immuntherapien, wie beispielsweise therapeutische Impfstoffe, bislang keine relevante klinische Rolle. In den letzten Jahren gab es zahlreiche Studien zu verschiedenen Impfstoffkandidaten, die teilweise auch Erfolge in der Induktion einer Immunantwort zeigen konnten. Eine zentrale Herausforderung stellt weiterhin die Auswahl geeigneter Antigene und Applikationsformen/Adjuvantien zur Induktion lang anhaltender und klinisch effektiver T-Zell-Antworten dar. Vielversprechend könnte in Zukunft auch die Kombination von ICI mit Vakzinen sein, um die Spezifität der T-Zellantwort und damit die Anti-Tumorwirkung zu erhöhen.

ABSTRACT

Even though the impact of the immune system on the clinical course of cancer has been known for decades, its role in the treatment of various tumor entities has often been given little consideration. In recent years, the treatment landscape for breast cancer has undergone significant changes. Routine treatment has been revolutionized, in particular, the use of T cell-based immunotherapies in the form of immune checkpoint inhibitors (ICIs). While this underscores the importance of the immune system in the treatment of breast cancer, other T cell-based immunotherapies, such as therapeutic vaccines, do still not play a significant role in clinical practice. In recent years, numerous studies on various vaccine candidates have been conducted, some of which have demonstrated a successful induction of an immune response. The selection of antigens and routes of administration/adjuvants capable of inducing long-lasting and clinically effective T cell responses remains a key challenge. The combination of ICIs with therapeutic vaccines could also hold promise for the future, by enhancing the specificity of the T cell response and thus augmenting the anti-tumor effect.

Die Aufgabe unseres Immunsystems ist es, körpereigene Zellen zu überwachen und entartete Zellen frühzeitig zu erkennen und zu eliminieren. Diese Immunerkennung von Tumoren stellt die Grundlage für zahlreiche in den letzten Jahren entwickelte Immuntherapien dar. In Bezug auf das Mammakarzinom ist hier vorrangig der Einzug von T-Zell-basierten Immuntherapien in Form von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) in die Routinebehandlung im metastasierten oder neoadjuvanten Setting zu nennen [1, 2]. Dennoch profitiert erst ein kleiner Teil der Patienten von dieser Therapie [3] und es besteht ein großer Bedarf für weitere immuntherapeutische Ansätze, die die Spezifität der Immunantwort verbessern und die Ansprechraten erhöhen. Eine Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen, stellt die therapeutische Vakzinierung dar, bei der das Immunsystem spezifisch gegen Tumorzellen gerichtet wird. Im Gegensatz zu Impfungen gegen Krankheitserreger, die einen Siegeszug in der Prävention zuvor tödlicher Infektionserkrankungen erreicht haben, kommen Tumorstoffe erst therapeutisch zum Einsatz, um T-Zellen gezielt gegenüber Antigenen zu trainieren, die über humane Leukozyten-Antigene (HLA) auf Tumorzellen präsentiert werden. Zahlreiche Impfstoffkandidaten für das Mammakarzinom befinden sich aktuell in der klinischen Prüfung, jedoch konnte sich dieser Therapieansatz bislang noch nicht in der klinischen Routine etablieren.

Tumorspezifische Eiweiße als primärer Zielpunkt von Vakzinierungen

Eine zentrale Voraussetzung für die Entwicklung von Tumorstoffen ist die Auswahl geeigneter Antigene, die gleichzeitig spezifisch für den Tumor sein sollen und bei möglichst vielen Patienten in einer hohen Frequenz vorkommen sollen. Die Zielstruktur der T-Zell-vermittelten Immunantwort stellen Peptide dar, die auf der Zelloberfläche über HLA-Moleküle präsentiert werden. Diese Peptide unterscheiden sich zwischen gesunden Körperzellen und Tumorzellen und ermöglichen es so dem Immunsystem, diese als fremd zu erkennen und zu zerstören. Als Tumorstoffe kommen einerseits Neopeptide infrage, die aus tumorspezifischen Mutationen stammen und als Hauptzielstruktur der durch ICI-vermittelten Immunantwort beschrieben wurden, und andererseits tumorassoziierte Antigene (TAA), die durch veränderte Genexpression oder Prozessierung ausschließlich im Tumorgewebe präsentiert sind [4, 5, 6, 7]. Unabhängig davon, durch welche Umstände diese Peptide entstehen und präsentiert werden, stellen tumorexklusive Peptide, die idealerweise bei einem Großteil der Patienten präsentiert werden, optimale Kandidaten für eine therapeutische Vakzinierung dar und ermöglichen einen breiten Einsatz im klinischen Setting. Für das Mammakarzinom steht als TAA der Epidermal-growth-factor-receptor-2 (HER2) als Zielstruktur im Fokus und ist Gegenstand vieler Studien. Daneben sind weitere Antigene für Tumorstoffe, wie z. B. Epidermal-growth-factor-receptor-3, Folat-Rezeptor- α und Programmed-cell-death-ligand-1 beschrieben, die sich ebenfalls in klinischer Prüfung befinden [8, 9].

Behandlungssetting

Für die Applikation der Antigene stehen verschiedenste Strategien, wie u. a. Peptidvakzine, DNS- oder RNS-basierte Vakzine sowie auf dendritischen Zellen oder viralen Vektoren basierende Ansätze, kombiniert mit geeigneten Adjuvantien, zur Verfügung. Bei DNS- oder RNS-basierten Vakzinen wird DNS oder RNS, welche für Tumorstoffe kodieren, in den Körper eingebracht. Die Zellen des Empfängers nehmen dies auf und produzieren Antigene, die dann vom Immunsystem als fremd erkannt werden [10, 11]. Dieses Vorgehen nutzt man auch bei viralen Vektoren, die die genetische Information als Vehikel in den Körper einbringen und dann eine Immunreaktion auf die produzierten Antigene auslösen [12]. Bei Peptid-basierten Impfstoffen werden die Tumorstoffe direkt als kurze Aminosäuresequenzen appliziert. Die Peptide werden synthetisch hergestellt und in Kombination mit Adjuvantien verabreicht, die das Immunsystem stimulieren [13]. Zellbasierte Ansätze nutzen patienteneigene dendritische Zellen, die *ex vivo* mit Tumorstoffen beladen und anschließend zurück in den Patienten infundiert werden. Die beladenen dendritischen Zellen präsentieren die entsprechenden Tumorstoffe dann den T-Zellen [14]. Neben der Auswahl optimaler Tumorstoffe, Adjuvantien und Applikationsstrategien ist der Zeitpunkt der Anwendung im Rahmen der Tumorstoffbehandlung für den Erfolg der Tumorstoffvakzine maßgeblich. Entscheidend für deren Effizienz ist das Vorhandensein eines optimalen Verhältnisses von Effektor- zu Zielzelle, d. h. es müssen ausreichend funktionale T-Zellen verfügbar sein, um die vorhandenen Tumorzellen zu eliminieren. Dies wäre im Mammakarzinom beispielsweise postoperativ mit oder ohne vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) der Fall. Die Therapie könnte dann als alleinige Gabe oder in Kombination einer weiteren Therapie, die das Immunsystem in der Funktion nicht herabsetzt (z. B. ICI-Therapie), erfolgen. Neben diesem „klassischen Setting“ prüfen neuere Konzepte die Wirksamkeit auch ergänzend zu einer NACT.

Studienlage

Therapeutische Impfstoffe werden im Mammakarzinom bereits seit vielen Jahren evaluiert [15]. Als erste Zielstrukturen wurden Tumorstoffe aus HER2 beim HER2-positivem Mammakarzinom identifiziert. Hier konnten bereits früh erste Erfolge mit der Induktion einer Immunantwort bei HLA-A2-positiven Patienten erzielt werden [16, 17, 18]. Inzwischen werden weitere Tumorstoffe evaluiert, im Vergleich zu anderen Tumorstoffen ist die Auswahl geeigneter Zielstrukturen jedoch eingeschränkt, da ein Großteil aufgrund fehlender oder nicht ausreichender Immunantworten nicht weiterverfolgt wurde [8]. Nur ein kleiner Teil der entwickelten Tumorstoffe konnte in weitergehende klinische Phasen überführt werden. Dabei bleibt HER2 die primäre Zielstruktur. Die aktuellen Phase-2/3-Studien (► **Tab. 1**) konnten bereits in früheren Phasen vielversprechende Immunantworten belegen. Auch hier ist der zunehmende Einfluss bereits etablierter Immuntherapien deutlich zu erkennen. Ein zunehmender Teil der Studien nutzt ICI als Kombinationspartner zur Vakzinierungstherapie. Zum Beispiel im Falle der NSABP-FB-14-Studie konnte der Peptid-

► **Tab. 1** Zusammenfassung aktueller Studien ab Phase II zu Vakzinierungen im Mammakarzinom. Daten nach <https://clinicaltrials.gov/>.

Studiennummer	Phase	Wirkprinzip	Setting	Kohorte	Zielstruktur
NCT05232916	III	Peptid-basiert + GM-CSF	eBC	HER2 + BC mit non-pCR nach NACT oder hohem Rezidivrisiko nach NACT	HER2
NCT03562637	III	Peptid-basiert	eBC	Globo-H-positives TNBC	Globo H
NCT03384914	II	DC-basiert vs. DNS-basiert	eBC	HER2 + BC mit non-pCR nach NACT	HER2
NCT04329065	II	DNS-basiert + THP	eBC	HR-/HER2 + BC vor Operation	HER2
NCT04197687	II	Peptid-basiert + GM-CSF	eBC	HER2 + BC mit non-pCR nach NACT	HER2
NCT03012100	II	Peptid-basiert + GM-CSF + Cyclophosphamid	eBC	TNBC	FOLR1
NCT03804944	II	Letrozol + Radiatio vs. Letrozol + Radiatio + Peptid-basiert vs. Letrozol + Radiatio + ICI vs. Letrozol + Radiatio + Peptid-basiert + ICI	eBC	HR+/HER2- BC, lokal fortgeschritten vor Operation	Ftl-3
NCT03632941	II	Alphavirus-basiert + ICI	mBC	HR-/HER2 + BC	HER2
NCT04348747	II	DC-basiert + ICI	mBC	TNBC oder HER2 + BC mit Hirnmetastasen	HER2/HER3
NCT03328026	II	Allogene BC-Zellen + ICI + Cyclophosphamid	mBC	Jeder Subtyp	GM-CSF PD-L1 IDO
NCT02491697	II	DC-basiert + Capecitabine	mBC	Jeder Subtyp	CIK-Agonist
NCT04024800	II	Peptid-basiert + ICI	mBC	TNBC	HER2
NCT04348747	II	DC-basiert + ICI	mBC	TNBC/HER2 + BC	HER2/HER3
NCT03606967	II	Peptid-basiert + Nab-Paclitaxel + 2 ICI	mBC	TNBC	Personalisierter Impfstoff
NCT03761914	II	Peptid-basiert + ICI	mBC	TNBC	WT1

Abkürzungen: GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor; DC: dendritische Zelle; DNS: Desoxyribonukleinsäure; vs.: versus; THP: Neoadjuvante Chemotherapie mit Taxol (Paclitaxel), Herceptin (Trastuzumab) und Perjeta (Pertuzumab); ICI: Immun-Checkpoint-Inhibitor; BC: Mammakarzinom; eBC: frühes Mammakarzinom; mBC: metastasiertes Mammakarzinom; Nab-Paclitaxel: Nanopartikel-Albumin-gebundenes Paclitaxel; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; non-pCR: histologischer Nachweis von Resttumor nach Operation; NACT: neoadjuvante Chemotherapie, TNBC: triple-negatives Mammakarzinom; HR+ BC: Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom, HR- BC: Hormonrezeptor-negatives Mammakarzinom; Globo H: Globo-hexaosylceramide; FOLR1: Folat-Rezeptor α ; ftl-3: fms-like tyrosine kinase 3; HER3: human epidermal growth factor receptor 3; PD-L1: Programmed cell death ligand-1; IDO: Indolamin-2,3-Dioxygenase; CIK-Agonist: Zytokin-induzierter Killerzellen-Agonist; WT1: Wilms-Tumor-Protein 1

basierte Impfstoff bereits vor Jahren eine Immunogenität gegen HER2 zeigen [17] und wird nun, zusammen mit einem ICI, auch im triple-negativen metastasierten Mammakarzinom geprüft (NCT04024800). Die größte Studie im deutschsprachigen Raum ist die Flamingo-01-Studie, in der ein vielversprechender, Peptid-basierter HER2-zielgerichteter Impfstoff, in Kombination mit dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor, bei Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) und hohem Rezidivrisiko untersucht wird (NCT05232916). Hervorzuheben sind auch neuere Konzepte, die eine additive präoperative Vakzinierung untersuchen. Diese erfolgt z. B. in Kombination mit einer NACT mit HER2-zielgerichteter Therapie (NCT04329065), bei der die Ansprechrate durch die Vakzinierung verbessert werden soll. Ein weiteres spannendes Konzept bietet die CBCV-Studie (NCT03804944), in der die präoperative Gabe von Letrozol im Hormon-Rezeptor-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom um ein 4-armiges Konzept mit lokaler Bestrahlung, entweder

ohne weitere Therapie oder in Kombination mit einer Peptid-basierten Vakzinierung, ICI oder deren Kombination, erweitert und auf das histologische Ansprechen nach abgeschlossener Therapie untersucht wird.

Fazit

Es befinden sich aktuell erstmals zahlreiche therapeutische Vakzinierungsstrategien für das Mammakarzinom in weitergehenden Studienphasen, für die bereits in früheren Studien eine adäquate Immunantwort gezeigt werden konnte. Neben dem klassischen adjuvanten Setting entstehen auch neue Konzepte, die entweder ICI als Kombinationspartner nutzen oder auf eine Verbesserung der Ansprechrate unter NACT abzielen. In der klinischen Etablierung bleiben weiterhin der Aufwand und die Kosten dieser personalisierten Ansätze eine Hürde. Zudem mangelt es weiterhin an

geeigneten Tumorantigenen des Mammakarzinoms, die sich für „Off-the-shelf-Ansätze“ in großen Patientenpopulationen anbieten.

Implikationen für die Klinik

In der klinischen Routine spielen therapeutische Vakzine im Mammakarzinom aktuell noch keine Rolle. Die Erfolge, die mit ICI erzielt werden konnten, unterstreichen jedoch das Potenzial des Immunsystems, Mammakarzinome auch bei schlechter Prognose zu kontrollieren. Dennoch besteht weiterhin Raum für Verbesserungen, da ICI (bislang) nicht bei allen Patienten mit Mammakarzinom eingesetzt werden können und nur in einem Teil der Patienten effektiv sind. Tumorzvakzine bieten hier die Möglichkeit, die Spezifität der Immunantworten zu verbessern und so die Effektivität der Immuntherapien zu optimieren. Für die Zukunft könnten insbesondere im Fall von begrenzten therapeutischen Alternativen, beispielsweise bei histologischem Nachweis von Resttumor nach NACT, Vakzinierungsstrategien (ggf. je nach Subtyp in Kombination mit einem ICI) eine sinnvolle Ergänzung sein, um die Therapieoptionen weiter zu verbessern.

Interessenkonflikt

C.M.T. erklärt, dass keine konkurrierenden Interessen bestehen. A.D.H. gibt Reisekostenunterstützung von AstraZeneca, Lilly und MSD sowie Honorartätigkeiten bei AstraZeneca, Lilly und MSD an. J.S.W. gibt Bertätigkeiten bei Swarm Oncology, Laboratories Delbert und OrganoidScience an. J.S.W. ist Anteilseigner bei ViferaXS GmbH.

Literatur

- [1] Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387 (3): 217–226. doi:10.1056/NEJMoa2202809
- [2] Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382 (9): 810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
- [3] Baxi S, Yang A, Gennarelli RL et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2018; 360: k793. doi:10.1136/bmj.k793
- [4] Morisaki T, Kubo M, Umabayashi M et al. Neoantigens elicit T cell responses in breast cancer. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 13590. doi:10.1038/s41598-021-91358-1
- [5] Chabanon RM, Pedrero M, Lefebvre C et al. Mutational Landscape and Sensitivity to Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (17): 4309–4321. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0903
- [6] Schuster H, Peper JK, Bösmüller HC et al. The immunopeptidomic landscape of ovarian carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114 (46): E9942–e9951. doi:10.1073/pnas.1707658114
- [7] Walz S, Stichel JS, Kowalewski DJ et al. The antigenic landscape of multiple myeloma: mass spectrometry (re)defines targets for T-cell-based immunotherapy. *Blood* 2015; 126 (10): 1203–1213. doi:10.1182/blood-2015-04-640532
- [8] Zhu SY, Yu KD. Breast Cancer Vaccines: Disappointing or Promising? *Front Immunol* 2022; 13: 828386. doi:10.3389/fimmu.2022.828386
- [9] Corti C, Giachetti P, Eggermont AMM et al. Therapeutic vaccines for breast cancer: Has the time finally come? *Eur J Cancer* 2022; 160: 150–174. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.027
- [10] Vishweshwaraiah YL, Dokholyan NV. mRNA vaccines for cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13: 1029069. doi:10.3389/fimmu.2022.1029069
- [11] Paston SJ, Brentville VA, Symonds P et al. Cancer Vaccines, Adjuvants, and Delivery Systems. *Front Immunol* 2021; 12: 627932. doi:10.3389/fimmu.2021.627932
- [12] McCann N, O'Connor D, Lambe T et al. Viral vector vaccines. *Curr Opin Immunol* 2022; 77: 102210. doi:10.1016/j.coi.2022.102210
- [13] Nelde A, Rammensee HG, Walz JS. The Peptide Vaccine of the Future. *Mol Cell Proteomics* 2021; 20: 100022. doi:10.1074/mcp.R120.002309
- [14] Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 5408. doi:10.1038/s41467-019-13368-y
- [15] Curigliano G, Spitaleri G, Pietri E et al. Breast cancer vaccines: a clinical reality or fairy tale? *Ann Oncol* 2006; 17 (5): 750–762. doi:10.1093/annonc/mdj083
- [16] Peoples GE, Gurney JM, Hueman MT et al. Clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine to prevent recurrence in high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7536–7545. doi:10.1200/JCO.2005.03.047
- [17] Holmes JP, Benavides LC, Gates JD et al. Results of the first phase I clinical trial of the novel II-key hybrid preventive HER-2/neu peptide (AE37) vaccine. *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): 3426–3433. doi:10.1200/JCO.2007.15.7842
- [18] Mittendorf EA, Storrer CE, Foley RJ et al. Evaluation of the HER2/neu-derived peptide GP2 for use in a peptide-based breast cancer vaccine trial. *Cancer* 2006; 106 (11): 2309–2317. doi:10.1002/cncr.21849