

## Leberzellkarzinom: Tumorlast senken - Lebenszeit schenken

**Eine der bösartigsten Krebserkrankungen ist das Leberzellkarzinom oder Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Die Erkrankung entsteht aufgrund chronischer Schädigungen der Leber, meist hervorgerufen durch virus- oder alkoholbedingte Leberzirrhosen. Lebertumore gelten als schlecht therapierbar, aber es gibt Hinweise, dass sie im Körper eine Immunantwort auslösen. Diesen Effekt möchte Prof. Dr. Robert Thimme vom Universitätsklinikum Freiburg verstehen und ihn nutzen, um den Tumor mithilfe der körpereigenen Abwehr in Schach zu halten und eine Lebensverlängerung der Patienten zu erreichen. Dabei wird er von der Deutschen Krebshilfe unterstützt.**

Risikofaktoren für das in westlichen Ländern vermehrt auftretende Leberzellkarzinom oder Hepatozelluläre Karzinom (HCC) sind neben der Zirrhose auch Hepatitis B und C, Übergewicht und das Metabolische Syndrom. Symptome zeigen sich erst spät im Krankheitsverlauf. Im fortgeschrittenen Stadium, wenn die ersten unspezifischen Anzeichen auftreten, kann es für eine vollständige Heilung schon zu spät sein. Da sich auch die therapeutische Behandlung als schwierig erweist, ist die Prognose sehr schlecht. Nur einem von fünf Patienten mit HCC kann geholfen werden. „Achtzig Prozent der Patienten sind bereits in einem Stadium, in dem Heilung quasi nicht mehr möglich ist, so dass man mit lebensverlängernden Verfahren behandeln muss“, sagt Prof. Dr. Robert Thimme, Ärztlicher Direktor der Inneren Medizin II der Uniklinik Freiburg. Er sieht die Immuntherapie als vielversprechende Behandlungsmöglichkeit bei schlecht therapierbaren Tumoren. „Wo man nur lebensverlängernd therapiert, schafft man es nicht, den Tumor zu eliminieren, aber vielleicht, ihn besser zu kontrollieren“, bemerkt er.

### Neue Hoffnung Immuntherapie



Wie kann das Immunsystem helfen, den Tumor zu besiegen? - Dieser Frage geht der Arzt und Forscher Prof. Dr. Robert Thimme nach.

© Prof. Dr. Robert Thimme, Universitätsklinikum Freiburg.

Auf Chemotherapien spricht der Tumor des HCC schlecht an, daher hat man die Therapie bisher schwerpunktmäßig auf interventionelle und chirurgische Maßnahmen fokussiert. Die klassische Therapie ist die Leberresektion, das heißt, die Leber wird entfernt und eine Spenderleber transplantiert. Bei inoperablen Patienten halten sich die Ärzte an minimalinvasive Verfahren. Bei der Tumorablation wird das Tumorgewebe lokal durch Hitze, Kälte oder nekrotisierende Substanzen zerstört, aber am Ort belassen, wo es vernarbt.

Beruhet der Krebs auf einer Zirrhose, muss diese immer mitbedacht werden. „Die Leberleistung ist schon eingeschränkt und bereitet dem Patienten Probleme“, so Thimme, „man kann den Tumor nicht mehr sehr aggressiv behandeln.“ Thimme untersucht, welche Rolle das Immunsystem bei der Krebstherapie einnehmen kann. Auch wenn die Mechanismen noch unklar sind, weiß man: Ein geschwächtes Immunsystem erhöht das Krebsrisiko. Der Körper hat die Fähigkeit, entartete Zellen zu erkennen und zu bekämpfen. In Studien wurde gezeigt, dass eine natürliche Immunantwort den Körper gegen den Tumor schützt und dass die Stärke dieses antitumoralen Effektes mit dem Überleben der Patienten zusammenhängt. Je früher und breiter eine Immunreaktion auftritt, desto langsamer wächst der Tumor und desto besser ist die Prognose. „Das macht uns Hoffnung, dass mehr Immunantwort ein besseres Überleben bedeutet“, betont Thimme, „wenn wir diese Immunantwort jetzt noch steigern, könnte der Patient noch länger überleben.“ Allerdings kann das Immunsystem keinen vollständigen Schutz gegen Krebs liefern, denn es erkranken auch Menschen mit intakter Abwehr

darin. Warum der Tumor dennoch wächst und warum die Immunantwort langfristig versagt, möchte Thimme herausfinden.

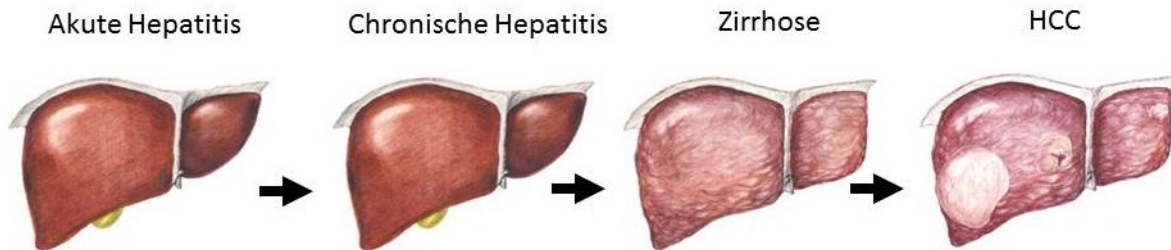
### Immune Escape und Antigen-Shedding

Der Körper induziert die Antwort auf den Krebs tumorspezifisch: Die Karzinomzellen werden dem Immunsystem präsentiert, Immunzellen greifen den Tumor an und reichern sich in ihm an. Dafür müssen die Killerzellen des Immunsystems die vom Tumor exprimierten Antigene erkennen. Genau hier liegt oft das Problem, denn Tumore entwickeln sich aus körpereigenen Zellen, die im Gegensatz zu Pathogenen Selbstantigene tragen. Ein zu scharfes Immunsystem hat wiederum Autoimmunkrankheiten zur Folge. Hinzu kommt erschwerend, dass der Tumor, selbst wenn er tumorspezifische Antigene auf seiner Zelloberfläche hat, eine Reihe von Strategien entwickelt, um dem Immunsystem zu entkommen (Immune Escape). Dass solche Veränderungen auftreten, ist durch eine hohe Mutations- und Proliferationsrate in Krebszellen stark begünstigt. Tumorzellen sekretieren immunsuppressive Zytokine oder unterbrechen eine effektive MHC-Präsentation. Auch das Abwerfen der Antigene von der äußeren Zellmembran wurde schon beobachtet (Antigen-Shedding). Dennoch gibt es tumorassoziierte Antigene, die in der Klinik auch seit längerem als Tumormarker verwendet werden. Im Leberkrebs ist es das Alpha-Fetoprotein (AFP), das während der Embryonalentwicklung in der fetalen Leber gebildet wird. Bei der Geburt stoppt die Produktion von AFP fast vollständig. Ist es dennoch in hoher Konzentration im Erwachsenen vorhanden, kann dies ein Hinweis auf eine Leberkrebserkrankung sein.

### Überfordertes Immunsystem

Eine Konsequenz dieses Wechselspiels zwischen Krebs und Immunsystem ist vermutlich, dass die CD8+ T-Killerzellen sich erschöpfen und aufhören zu arbeiten, weil zu viel Antigen da ist. Das Oberflächenmolekül CD8 auf zytotoxischen T-Zellen dient als Korezeptor für den T-Zell-Rezeptor und ist für das Erkennen und Binden von Pathogenen oder mutierten Krebsproteinen zuständig. Sind CD8+ T-Zellen aufgrund einer chronischen Stimulation erschöpft, exprimieren sie die inhibitorischen Rezeptoren PD-1 (programmed death receptor 1) und CTLA-4 (cytotoxic T-Lymphocytes antigen 4). Die beiden Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle beim Herunterregulieren der Immunantwort, wenn das System zu aktiv ist. Sie hemmen T-Zell-Aktivierung, reduzieren Autoimmunität und fördern somit Selbsttoleranz. Im Leberkrebs sind sie wichtige Marker für T-Zell-Erschöpfung. Dass wir im HCC ein sehr komplexes Szenario vorfinden, liegt auch daran, dass die

# Immunpathogenese der Virushepatitis und des HCC



Die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) über die virusbedingte Hepatitis ist nur eine von mehreren Möglichkeiten. Weitere Faktoren in der Pathogenese sind Übergewicht und Alkoholmissbrauch.

© Prof. Dr. Robert Thimme, Universitätsklinikum Freiburg.

Leber als Organ eine Immunantwort zudem eher drosselt, weil Fremdstoffe aus der Nahrung, die nach der Darmpassage über das Blut in die Leber gelangen, sonst rasch unerwünschte überschießende Reaktionen auslösen könnten. Daher ist im Leberzellkarzinom die Immunreaktion schwächer als etwa im malignen Melanom oder bei anderen Krebsarten.

Auf der einen Seite wehrt sich der Tumor also gegen das Erkenntwerden und auf der anderen Seite ist das Immunsystem in der Leber gehemmt. Thimme konzentriert sich mit seinem Team nun darauf, geschwächte Faktoren des Immunsystems zu stärken um damit eine erholte Immunantwort zur Leberkrebstherapie zu erreichen. Mit einer Hemmung der inhibitorischen Rezeptoren PD-1 und CTLA-4 mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD-1 und Anti-CTLA-4) hat man im malignen Melanom schon gute Erfolge erzielt. Für das hepatozelluläre Karzinom laufen die Studien derzeit. „Durch diese Checkpoint-Inhibitoren kann man die Hemmung aufheben und die T-Zellen fangen wieder an zu arbeiten“, sagt Thimme. Allerdings betont er, dass die Therapie mit verschiedenen auch herkömmlichen Ansätzen angegangen werden muss, da die Checkpoint-Inhibitoren nur eine teilweise Erholung des Immunsystems schaffen können. „Es bleibt eine hochrelevante Erkrankung und wahrscheinlich ist der Tumor so clever, dass er am Schluss immer noch etwas in petto hat“, meint Thimme.