

Bedeutung und Perspektiven der Modifikation des Tumormicroenvironments in der Behandlung von kolorektalen Karzinomen

B. A. Koch, L. Uflacker

Im Ablauf eines Tumorgeschehens interagieren multiple Faktoren miteinander, die alle in unterschiedlichem Ausmaß zu unterschiedlichen Zeitpunkten den Verlauf beeinflussen können. Zur Beurteilung eines Tumorgeschehens muss neben dem tumorzentrischen Blickwinkel auch der Beitrag des Tumormicroenvironments (TME) berücksichtigt werden [1]. Das Tumorwachstum wird oft von entzündlichen Prozessen in der Tumorumgebung begleitet. Zelluläre Akteure dieser Umgebungsreaktion sind jeweils Subpopulationen von Endothelzellen, Makrophagen, lymphatischen Zellen, dendritischen Zellen, mesenchymalen Zellen und neuronalen Zellen. Im Falle des Kolonkarzinoms konnte immunhistochemisch ein gehäuftes Vorkommen monozytärer Zellen sowohl intra- als auch peritumoral nachgewiesen werden [2]. Im Folgenden soll am Beispiel kolorektaler Karzinome (CRC) gezeigt werden, inwieweit das TME Einfluss auf die Wirksamkeit bestimmter Therapien hat und welche bisher bekannten Targets hierbei eine Rolle spielen.

Die Hemmung wachstumsfördernder Faktoren im TME resultiert in einer Verbesserung der Prognose. Tumorzellen und TME-Zellen kommunizieren über die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, deren Funktion zum Beispiel durch Antikörper gegen diese Zytokine und deren Rezeptoren oder eine Hemmung der Zytokinvermittelten Signalkaskade z. B. durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) modifiziert werden kann. Auch die Ausschaltung immunsuppressiv wirkender Lymphozyten im TME hat in den letzten Jahren teilweise außerordentliche Therapieerfolge gebracht und ist deshalb Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit.

Die Erfolgswahrscheinlichkeit einer therapeutischen Adressierung einzelner Targets im TME lässt sich über Surrogatparameter abschätzen. Für die Angiogenese ist dies die Gefäßdichte (*microvessel density* / MVD), für die Makrophagen die Nachweisdichte von M2-Makrophagen sowie gemeinsam mit den Endothelzellen der Nachweis des „platelet derived endothelial cell growth factor“ (PD-ECGF), der

identisch ist mit dem Enzym Thymidinphosphorylase (TP), dessen Expression erhebliche therapeutische Relevanz hat [3]. Die therapeutische Adressierung der Lymphozyten im TME geschieht derzeit vorwiegend über eine Checkpoint-Inhibition, deren Wirksamkeit häufig über eine Messung der Expression von PD-L1 (CD274) auf Tumor- bzw. Entzündungszellen abgeschätzt werden kann.

Ansatzpunkte einer anti-angiogenen Therapie (AAT)

Ziel einer antiangiogenen Therapie ist die Inhibition vaskulärer Endothelzellen. Eine Möglichkeit ist die Hemmung des „vascular endothelial cell growth factors“ (VEGF). Dieser kann durch Antikörper wie z. B. Bevacizumab direkt inhibiert, durch Fusionsproteine wie z. B. Afibercept mit den Rezeptordomänen VEGF-Rezeptor 1 und VEGF-Rezeptor 2 abgefangen oder in seiner Wirkung durch Rezeptorblockierende Antikörper wie z. B. Ramucirumab gehemmt werden. Auch eine Störung der Rezeptorvermittelten Signalweiterleitung durch TKI wie Regorafenib, Fruquintinib, Lenvatinib oder Apatinib

ist möglich. Ramucirumab und Apatinib antagonisieren VEGF-R2, Regorafenib, Fruquintinib und Lenvatinib hemmen VEGF-R1 bis -R3.

Ein weiterer antiangiogener Mechanismus ist die Apoptoseinduktion der Endothelzellen durch Fluoropyrimidine wie 5-FU oder seine Prodrugs Tegafur [4] und Capecitabin. Capecitabin benötigt für seine Aktivierung das Enzym Thymidinphosphorylase [5]. TP wird von Endothelzellen, Makrophagen und Monozytenabkömmlingen wie Kupferzellen [6] exprimiert. Nach Exposition gegenüber Capecitabin werden TP exprimierende Zellen durch das entstehende 5-FU in die Apoptose überführt [7]. Auch die Medikamentenkombination TAS-102 (Lonsurf®) hat eine TP beeinflussende Wirkung. Der Wirkstoffpartner Tipiracil hemmt die TP, welche sonst die eigentliche Wirksubstanz Trifluridin rasch inaktivieren würde [8].

Zu beachten ist, dass Vorläuferzellen von Endothelien und Makrophagen gemeinsame Marker exprimieren können wie z. B. TP [6] oder auch CD68 [9]. Dieses weist darauf