

Onkoimmunologie im Alter

Einleitung

Die zunehmende Alterung der Gesellschaft stellt nicht nur eine sozioökonomische Herausforderung für Politik und Gesellschaft, sondern auch eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar. Laut einer Prognose der Vereinten Nationen zur Entwicklung der weltweiten Bevölkerungszahlen wächst der Anteil der über 60-Jährigen so schnell wie keine andere Altersgruppe. Während dieser im Jahr 2017 noch 962 Mio. Menschen einschloss, soll er bis zum Jahr 2050 2,1 Mrd. und bis zum Jahr 2100 3,1 Mrd. Menschen umfassen [17]. Wie bereits in den letzten Jahrzehnten wird dabei auch die Zahl der Tumorpatienten im fortgeschrittenen Alter, u. a. auch mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (PKH), weiter steigen [33]. In einer retrospektiven Analyse der seit dem Jahr 2000 an der HNO-Universitätsklinik Ulm behandelten Patienten mit der Erstdiagnose eines Kopf-Hals-Tumors ließ sich übereinstimmend ein signifikanter Anstieg des Anteils der Tumorpatienten im fortgeschrittenen Alter (70 Jahre und älter) feststellen ($R^2 = 0,9, p < 0,001$). Betrug der Anteil der älteren Patienten im Jahr 2000 und 2001 noch 20,2 bzw. 14,5 %, so stieg er im Jahr 2017 und 2018 auf 35,4 bzw. 30,8 % (Abb. 1). Trotz ihrer wachsenden Bedeutung im klinischen Alltag ist diese Patientengruppe jedoch in experimentellen und klinischen Studien oft unterrepräsentiert.

Das Immunsystem des alten Menschen.

Mit zunehmendem Alter durchläuft das Immunsystem des Menschen eine Vielzahl an Veränderungen, die unter dem Begriff Immunseneszenz zusammengefasst werden und zu einer größeren Anfälligkeit für Infektionskrankheiten,

Autoimmunerkrankungen und Tumorentstehung beitragen. Diese Veränderungen betreffen sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort. Im gesunden, jungen Organismus herrscht ein Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und -hemmenden Effektoren. Im Alter lässt sich jedoch häufig auch ohne adäquate Ursache ein Zustand einer chronischen Aktivierung bzw. Entzündung beobachten, weshalb in der englischsprachigen Literatur der Begriff „inflammaging“ populär geworden ist. Dieser Zustand wird vor allem mit einer Zunahme proinflammatorischer Moleküle wie CRP (C-reaktives Protein), TNF α (Tumornekrosefaktor α), IFN γ (Interferon γ), IL(Interleukin)-1 β , IL-2 und IL-6 in Verbindung gebracht [7, 18]. Es wird angenommen, dass die Fähigkeit des Immunsystems, einen ausgeglichenen Ruhezustand herzustellen, im Alter gestört ist und somit proinflammatorische Merkmale die Oberhand gewinnen. Ursächlich könnte zum Beispiel die chronische Exposition mit Antigenen wie dem Zytomegalievirus sein [37].

» Im Alter lässt sich häufig auch ohne adäquate Ursache ein Zustand eines sog. „inflammaging“ beobachten

Gleichzeitig scheint das Immunsystem im Alter bei Stimulation mit neuen Antigenen nicht mehr so flexibel und effektiv reagieren zu können wie bei jungen Individuen. Dementsprechend nimmt auch das Ansprechen auf Impfungen mit Fortschreiten des Lebensalters kontinuierlich ab [15].

Veränderungen des angeborenen Immunsystems im Alter. Während Studien zu altersabhängigen Veränderungen der adaptiven Immunantwort zahlreich sind, ist die Studienlage zum angeborenen Immunsystem noch begrenzt. Bekannt ist, dass die Produktion von lymphoiden Zellen im Alter abnimmt, was zu einem relativen Überwiegen der myeloischen Zelllinien führt [21]. Die hämatopoetischen Stammzellen zeigen im Alter eine deutlich eingeschränkte Proliferation, Regeneration und DNA-Reparatur nach Stressexposition [25]. Aufgrund der reduzierten Ausschüttung von Zytokinen durch Makrophagen und Monozyten kann das angeborene Immunsystem nicht mehr so schnell auf neue Stimuli reagieren [32]. Ebenso ist die Phagozytenfunktion der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen gestört, sodass bakterielle Infektionen begünstigt werden [16].

Des Weiteren nimmt die Expression und Funktion von Toll-like-Rezeptoren (TLR), welche auf Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und neutrophilen Granulozyten exprimiert werden, im Alter signifikant ab [16, 20]. Die TLR gehören zu der Gruppe der „pattern-recognition receptors“ (PRR), erkennen sog. PAMPs („pathogen-associated molecular patterns“) und aktivieren anschließend eine antigenspezifische Immunantwort. Darüber hinaus ist die Funktion von dendritischen Zellen im Alter reduziert, was die Antigenaufnahme, Zellreifung, Migration und Ausschüttung von Zytokinen einschließt [18]. Der quantitative Rückgang und die reduzierte Zytokinproduktion der antigenpräsentierenden dendritischen Zellen und Makrophagen führt letztlich zu einer verminderten Stimulation von T-Lymphozyten und damit zu

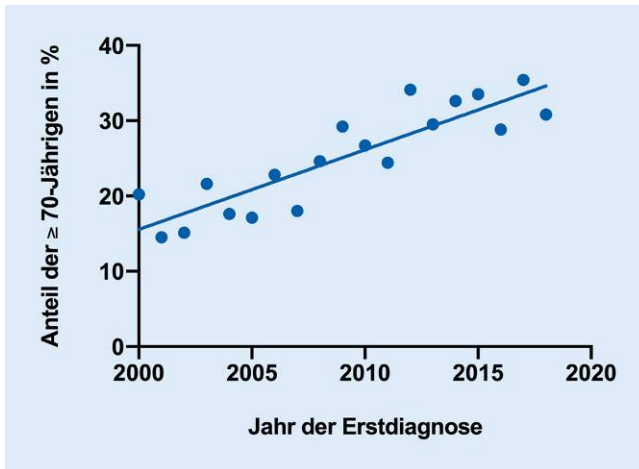


Abb. 1 ◀ Anteil der ≥ 70 -jährigen an allen Patienten mit der Erstdiagnose eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich an der HNO(Hals-Nasen-Ohrenheilkunde)-Klinik der Universität Ulm von 2000–2018

einer eingeschränkten Aktivierung des adaptiven Immunsystems [2].

Veränderungen des adaptiven Immunsystems im Alter. Von den Veränderungen des Immunsystems im Alter ist das T-Zellkompartiment ohnehin in besonderem Ausmaß betroffen. Während sich das Reifungsorgan der T-Lymphozyten, der Thymus, langsam zurückbildet und durch Fettgewebe ersetzt wird, nimmt auch die Anzahl der naiven T-Lymphozyten, welche den Thymus verlassen, im Alter kontinuierlich ab. Insbesondere die $CD8^+$ -T-Lymphozyten sind von diesem Rückgang betroffen [4]. Nach ihrer Reifung im Thymus werden die naiven T-Lymphozyten zu den Lymphknoten, dem Ort der Antigenpräsentation, T-Zelldifferenzierung und -proliferation, transportiert. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass der Transport von naiven $CD4^+$ -T-Lymphozyten zu den Lymphknoten im Alter abnimmt [24]. Die verminderte Expression von MHC („major histocompatibility complex“)-Klasse-II-Komplexen, kostimulatorischen Molekülen und Zytokinen durch antigenpräsentierende Zellen führt anschließend zu einer eingeschränkten Differenzierung der T-Lymphozyten [2].

Infolge des Rückgangs der naiven T-Lymphozyten nimmt der relative Anteil der Gedächtnis- und Effektorzellen im Alter zu. So kommt es zu einer relativen Anhäufung funktionell erschöpfter Gedächtnis- und Effektorzellen. Diese T-Lymphozyten weisen

verschiedene funktionelle Defizite auf, was durch verkürzte Telomere, ein reduziertes T-Zellrezeptor-Repertoire sowie die begrenzte Fähigkeit zur Aktivierung und Proliferation zum Ausdruck kommt [10, 22].

All diese Entwicklungen schränken die Immunantwort auf neue, dem Organismus noch unbekannte Antigene weiter ein. So ist beispielsweise das Ansprechen auf Vakzinierungen trotz der Zunahme von Gedächtnis- und Effektorzellen im Alter signifikant beeinträchtigt. Zudem produzieren die $CD8^+$ -T-Lymphozyten vermehrt proinflammatorische Zytokine wie $IFN\gamma$, IL-2, IL-6 und TNF α und tragen damit zu dem Zustand einer leichtgradigen Entzündung im Alter bei („inflammaging“; [43]).

» Das Ansprechen auf Vakzinierungen ist im Alter signifikant beeinträchtigt

Ein weiteres wichtiges Merkmal von alternden $CD8^+$ -T-Lymphozyten, welche bereits mehrfacher Stimulation ausgesetzt wurden, ist der Verlust des Korezeptors CD28, was wiederum mit einer reduzierten Immunkompetenz einhergeht [38]. So weisen ältere Patienten, die eine ungenügende Produktion von Antikörpern nach Influenza-Schutzimpfung zeigen, einen hohen Anteil von $CD8^+CD28^-$ -T-Lymphozyten auf [27]. Die Autoren schlussfolgern, dass der kontinuierliche Rückgang der $CD28^+$ -T-Zellen einen Indikator für die nach-

lassende Kompetenz des gealterten Immunsystems darstellt.

Interessanterweise lässt sich bei der Untersuchung von Gedächtniszellen im Alter bei etwa 30% der Menschen eine Population von $CD8^+CD45RO^+CD25^-$ -T-Lymphozyten nachweisen, die ein polyklonales T-Zellrezeptor-Repertoire aufweisen und auf die Stimulation mit IL-2 reagieren [11]. Individuen mit einer hohen Anzahl dieser $CD8^+CD45RO^+CD25^-$ -T-Lymphozyten sprechen gut auf Impfungen an, was dafür spricht, dass diese Lymphozyten den Rückgang der naiven T-Lymphozyten kompensieren können und somit einen Biomarker für gute Immunkompetenz im Alter darstellen [11].

» $CD8^+CD45RO^+CD25^-$ -T-Lymphozyten stellen einen Biomarker für gute Immunkompetenz im Alter dar

Regulatorische T-Zellen (T_{reg}), die u. a. durch den Oberflächenmarker CD25 charakterisiert werden, wirken immun-suppressiv, indem sie die Immunantwort auf eigene und fremde Antikörper kontrollieren und herunterregulieren. Durch ihr Wirken können Autoimmunerkrankungen verhindert, aber auch Abwehrreaktionen auf tumor-assoziierte Antigene unterdrückt werden. Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der suppressiven Funktion von $CD4^+$ - T_{reg} nimmt der Transkriptionsfaktor FoxP3 (Forkhead-Box-Protein P3) ein. Mit zunehmendem Alter steigt die Zahl von FoxP3 $^+$ $CD4^+$ - T_{reg} und trägt somit zum immunsuppressiven Milieu des gealterten Immunsystems bei [14, 23]. Gleichzeitig weisen diese gealterten T_{reg} funktionelle Defizite auf und können beispielsweise die Expansion von Th17-Helferzellen nicht adäquat kontrollieren [34]. Auch im B-Zellkompartiment kann im Alter ein Rückgang der naiven Lymphozyten beobachtet werden [1]. Dieser scheint zumindest anteilig auf das erniedrigte Vorkommen des B-Zell-aktivierenden Faktors BAFF zurückzuführen sein, der für die Aktivierung und Differenzierung von B-Lymphozyten verantwortlich ist

[12]. Dementsprechend steigt der Anteil der reifen B-Gedächtniszellen an, welche häufig ein eingeschränktes Repertoire an Antigenrezeptoren aufweisen und in ihrer Funktion gestört sein können [8]. Zudem akkumulieren im Alter B-Zellen, welche folliculäre B-Zellen ähneln, jedoch unabhängig von BAFF überleben können [9]. Sie scheinen insbesondere auf körpereigene Antigene zu reagieren und eine Rolle bei der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen zu spielen [18].

Wechselspiel zwischen Immunsystem und Karzinogenese im fortgeschrittenen Alter. In den vergangenen Jahren wurde im Bereich der Tumorimmunologie zunehmend die immense Bedeutung des Tumormikromilieus offenkundig. Nicht nur die pathologischen Prozesse im Zentrum des Tumors, sondern auch eine Vielzahl an getriggerten Immunprozessen in seiner Umgebung sind für das Tumorwachstum von Bedeutung. So tragen Immunzellen wie Makrophagen und T_{reg} zu einem immunsuppressiven Milieu in der Nähe des Tumors bei und unterstützen somit sein Wachstum. Die zahlreichen Veränderungen im Immunsystem des alten Menschen beeinflussen folglich auch das Tumormikromilieu und das Fortschreiten der Tumorerkrankung (▣ **Abb. 2**).

T-Lymphozyten gehören zu den Protagonisten der Antitumorantwort, sodass die zahlreichen Veränderungen des T-Zellsystems im Alter auch die Karzinogenese entscheidend beeinflussen. Während die endgültig differenzierten, nicht proliferierenden Gedächtnis- und Effektorzellen akkumulieren, nimmt die Zahl der proliferationsfähigen, zytotoxisch wirkenden T-Lymphozyten ab. Folglich wird das Tumorwachstum weniger stark gehemmt.

Zu den im Alter auftretenden Veränderungen gehört auch der häufig beobachtete Anstieg des Verhältnisses von CD4⁺- zu CD8⁺-T-Zellen. Dieser CD4⁺/CD8⁺-Quotient zeigt sich bei Patienten mit einem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom signifikant erniedrigt [39]. Wurden die Patienten vor Immuntherapie mit einer Tumorstoffimpfung, zeigen jene Patienten mit ei-

M. C. Wigand · S. Jeske · J. Hahn · J. Doescher · S. Laban · T. K. Hoffmann · P. J. Schuler

Onkoimmunologie im Alter

Zusammenfassung

Physiologische Alterungsprozesse des Immunsystems gehen mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten, Autoimmun- und Tumorerkrankungen einher. Entsprechend der allgemeinen demographischen Entwicklung steigt auch die Anzahl der Tumorpatienten mit fortgeschrittenem Lebensalter zunehmend. Ein Ende dieser Entwicklung ist bislang nicht absehbar. Bei der Tumorbehandlung gewinnt die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren stetig an Bedeutung, allerdings existieren bislang nur wenige Studien zu Wirksamkeit

und Nebenwirkungsprofil bei älteren Patienten. In dieser Übersichtsarbeit werden die Veränderungen des Immunsystems im Alter und ihr Einfluss auf die Karzinogenese erörtert. Darüber hinaus wird auf den aktuellen Forschungsstand zur Immuntherapie von Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter mit einem Kopf-Hals-Tumor eingegangen.

Oncoimmunology in old age

Abstract

Physiological aging processes of the immune system are associated with an increased susceptibility to infectious, autoimmune and tumor diseases. In accordance with the general demographic development the number of tumor patients in advanced age also increases. An end to this development is not yet foreseeable. In tumor treatment, immunotherapy with checkpoint inhibitors is becoming increasingly more important; however, only a few studies on the efficacy and side-effect profiles in older patients

exist so far. In this review article the changes in the immune system in old age and the influence on carcinogenesis are discussed. In addition, the current state of research on the immunotherapy of patients in advanced age who suffer from head and neck cancer is presented.

nem größeren CD4⁺/CD8⁺-Verhältnis wiederum eine längere mediane Überlebensdauer [26]. Die Tatsache, dass diese Patienten besser auf die Therapie ansprechen, weist auf den protektiven Charakter des CD4⁺/CD8⁺-Quotienten hin. Auch bei Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom konnte gezeigt werden, dass ein höherer CD4⁺/CD8⁺-Quotient mit einer signifikant besseren Prognose einhergeht [36].

» Die Differenzierung der Lymphozytensubtypen ist wegen ihrer teils gegensätzlichen Funktionen relevant

Myeloide Suppressorzellen („myeloid-derived suppressor cells“, MDSC) be-

stehen aus einer heterogenen Gruppe unreifer, myeloischer Zellen, die immunsuppressiv wirkende Moleküle wie IL-10 produzieren, die Proliferation von T_{reg} stimulieren und somit T-Zell-vermittelte Immunantworten unterdrücken. Sie akkumulieren in älteren Tumorpatienten mehr als in jungen und haben einen ungünstigen Einfluss auf den Progress von Tumoren im Alter [40].

Das Vorkommen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) scheint bei verschiedenen Tumorerkrankungen einen positiven Prognosefaktor darzustellen. Dabei ist es jedoch notwendig, die verschiedenen Lymphozytensubtypen genau zu unterscheiden, da diese unterschiedliche, teils sogar gegensätzliche Funktionen haben können [3]. So ist die Rolle der tumorinfiltrierenden CD4⁺-T-Zellen noch nicht abschließend



Abb. 2 ▲ a 82-jährige Patientin mit einem transoral resezierten Zungenrandkarzinom rechts. b–e 79-jähriger Patient, der nach Erkrankung an einem „Cancer of Unknown Primary“ (CUP) und einem Zweitmalignom der Lunge Haut-, Lungen- und Hirnmetastasen entwickelt hat. Nach Bestrahlung der Hautmetastasen wurde eine Immuntherapie mit Nivolumab über aktuell 30 Monate durchgeführt und bei deutlichem Rückgang der Befunde im Verlauf auch der Lungentumor reseziert. Dargestellt ist eine CT (Computertomographie) der Hautmetastase (Pfeil) vor (b) und nach (c) sowie eine MRT (Magnetresonanztomographie) der Hirnmetastase (Pfeil) vor (d) und nach (e) Nivolumab-Therapie. Aktuell persistiert kein Residuum der Erkrankung

geklärt, insbesondere da die meisten Studien nicht zwischen den verschiedenen Untergruppen wie etwa CD4⁺-T_{reg}- oder CD4⁺-Th1-Helferzellen unterscheiden [3]. Zwar ließ sich bei HPV-negativen Kopf-Hals-Tumoren eine positive Korrelation zwischen hohen Werten an tumorinfiltrierenden CD4⁺-T-Lymphozyten und einem besseren Gesamtüberleben sowie einer besseren lokoregionären Tumorkontrolle feststellen, allerdings

erbrachten mehrere Studien zu diesem Thema keine signifikanten Ergebnisse, sodass die Rolle von tumorinfiltrierenden CD4⁺-T-Zellen als Prognosefaktor letztlich unklar bleibt.

Eindeutiger ist die Datenlage zu tumorinfiltrierenden CD8⁺-T-Lymphozyten. Zytotoxische CD8⁺-T-Zellen binden an MHC-Klasse-I-Moleküle auf Tumorzellen und können diese anschließend zerstören. Dementsprechend

korrelieren höhere Werte von tumorinfiltrierenden CD8⁺-T-Lymphozyten mit einer besseren Prognose bei unterschiedlichen Karzinomerkkrankungen einschließlich HPV-positiver und HPV-negativer Kopf-Hals-Tumoren [3, 19, 41].

T_{reg} wiederum fördern das immun-suppressive Milieu. Dass erhöhte T_{reg}-Werte mit einer reduzierten Immunantwort auf Tumorzellen einhergehen, zeigten u. a. Sharma et al. in einer experimentellen Mausstudie [31]. Nach Verabreichung eines Antikörpers gegen CD25 sank die Anzahl der T_{reg}, während die Antitumorantwort signifikant stieg. Der prognostische Nutzen von tumorinfiltrierenden T_{reg} beim Menschen scheint stark von der Tumorentität abzuhängen. So war eine erhöhte Prävalenz von T_{reg} bei Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas mit einer schlechteren Prognose und niedrigerem Überleben vergesellschaftet [35]. Bei PKH, insbesondere bei Oropharynxkarzinomen, scheint ihr Vorliegen wiederum mit einem verbesserten Überleben zu korrelieren [30, 41].

Immuntherapien von Kopf-Hals-Tumoren bei Patienten im fortgeschrittenen Alter.

Bekanntermaßen bieten Kopf-Hals-Tumoren verschiedene Ansatzpunkte für eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren [28]. Dabei haben insbesondere Inhibitoren von PD1 („programmed cell death protein 1“), wie Pembrolizumab und Nivolumab, von dessen Liganden PD-L1, wie Durvalumab und Atezolizumab, sowie von CTLA-4 („cytotoxic T lymphocyte antigen 4“), wie Ipilimumab und Tremelimumab, in den vergangenen Jahren immens an Bedeutung gewonnen (■ Abb. 3). Seit 2017 ist Nivolumab und seit 2018 auch Pembrolizumab von der EMA (European Medicines Agency) bei entsprechender Indikation für die Therapie von PKH zugelassen.

Entgegen ihrer zunehmenden Bedeutung im klinischen Alltag werden geriatrische Tumorpatienten noch verhältnismäßig selten in klinischen Studien berücksichtigt. Hinzu kommt, dass die Patienten, die tatsächlich eingeschlossen werden, häufig einen kaum

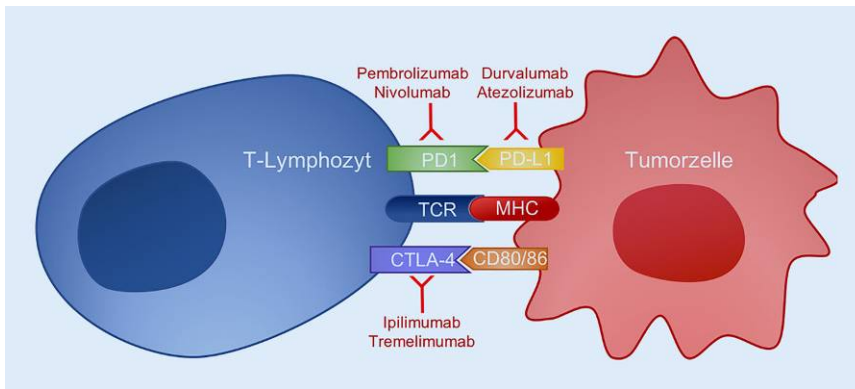


Abb. 3 ▲ Überblick über molekulare Angriffspunkte verschiedener Checkpoint-Inhibitoren

eingeschränkten Gesundheitszustand mit guter Organfunktion aufweisen und damit nicht repräsentativ für ihre Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung sind. Aufgrund dieser Selektion ähneln die Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofile in vielen Studien häufig denen jüngerer Patienten.

» Geriatrische Tumorpatienten werden noch relativ selten in klinischen Studien berücksichtigt

Aus den wenigen Studien, welche tatsächlich geriatrische Patienten eingeschlossen haben, lässt sich bisher nur ableiten, dass das Verhältnis zwischen Alter und Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren abhängig von der Entität des Tumors zu sein scheint. So stellten Wu et al. in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von 19 randomisierten Studien zur Immuntherapie verschiedener Tumorentitäten (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, malignes Melanom, Magen-, Nierenzell- und Urothelkarzinom) mit insgesamt mehr als 11.000 Patienten fest, dass Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren mehr von einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zu profitieren scheinen als jüngere [42]. Auch in einer weiteren Studie zu Melanompatienten, welche mit dem PD1-Inhibitor Pembrolizumab behandelt wurden, zeigten ältere Patienten (>60 Jahre) ein signifikant besseres Ansprechen als jüngere Patienten [13].

Bei den Kopf-Hals-Tumoren sind derartige altersabhängige Ansprechraten noch nicht abschließend geklärt.

Die Keynote-012-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei rezidivierenden oder metastasierten PKH zeigte ein Gesamtansprechen von 18% [29]. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 63 Jahre, der älteste Patient war 83 Jahre alt. Daten zur Korrelation des Alters mit dem Ansprechen finden sich in dieser Arbeit nicht. In der Checkmate-141-Studie (Phase III) bei Patienten mit Tumorprogress innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Chemotherapie wurde die Wirksamkeit von Nivolumab mit der Standardchemotherapie verglichen [5]. Hier bestand in der Altersgruppe von 65–75 Jahren initial kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen, während das Gesamtüberleben bei den jüngeren Patienten mit Nivolumab signifikant verlängert war. Die erneute Datenanalyse nach 2 Jahren zeigte allerdings einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Therapie mit Nivolumab ohne Unterschiede hinsichtlich demographischer Charakteristika, sodass sich der Einfluss des Alters ausgeglichen zu haben scheint [6].

Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass die Gruppe der älteren Patienten weniger als ein Drittel am Gesamtkollektiv ausmachte und das Ergebnis somit nur mit Vorsicht auf den klinischen Alltag übertragen werden kann. Generell besitzen Checkpoint-Inhibitoren eine bessere Verträglichkeit als Chemotherapeutika und eine ähnliche Toxizität bei jüngeren und älteren Patienten [2], sodass ihr Stellenwert bei geriatrischen Patienten, die häufig mit Komorbi-

ditäten vorbelastet sind, besonders hoch ist.

Weitere Erkenntnisse werden von der aktuell rekrutierenden ELDORANDO-Studie (NCT 03193931) erwartet, in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat bei älteren und multimorbiden Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor verglichen werden.

Zusammenfassung

Trotz zunehmender Forschungsbestrebungen sind die komplexen Veränderungen des Immunsystems im Alter und die kausalen Zusammenhänge zwischen gestörter Immunantwort und Tumorentstehung noch bei Weitem nicht ausreichend verstanden. Zwar berücksichtigen inzwischen viele Studien die Veränderungen des Immunsystems im Alter, der Zusammenhang zwischen der Immunseneszenz und Karzinogenese wird dabei jedoch vergleichsweise selten hergestellt.

Sicher ist, dass eine Vielzahl an Mechanismen zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorisch wirkenden Faktoren führt, wodurch pathologische Prozesse wie das Tumorstadium begünstigt werden. Dabei scheinen alle Stufen der Tumorentstehung, Tumorerkennung und Tumorbekämpfung betroffen zu sein.

Die besondere Herausforderung in der Therapie geriatrischer Tumorpatienten besteht in der Selektion einer möglichst effektiven Behandlung mit geringer Toxizität, welche die typischen Komorbiditäten im fortgeschrittenen Lebensalter berücksichtigt. Da die Anzahl der Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor im fortgeschrittenen Alter stetig wächst, gewinnen diese Fragestellungen zunehmend an klinischer Relevanz. Mit steigendem Einsatz moderner Checkpoint-Inhibitoren im klinischen Alltag wird ihre Wirkungsweise im gealterten Organismus zukünftig besser verstanden werden.

Fazit für die Praxis

- Der Anteil der älteren Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor steigt kontinuierlich an.

- Mit zunehmendem Alter durchläuft das Immunsystem eine Vielzahl von Veränderungen, die die Entstehung von Infektions-, Autoimmun- und Tumorerkrankungen begünstigen.
- Typisch für das gealterte Immunsystem ist ein Zustand der chronischen Aktivierung bzw. Entzündung bei gleichzeitig insuffizienter Immunantwort auf neue Antigene.
- Durch die zahlreichen Veränderungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems werden auch das Tumormikromilieu und das Fortschreiten der Tumorerkrankung beeinflusst.
- Checkpoint-Inhibitoren gewinnen in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren zunehmend an Bedeutung. Aufgrund ihrer im Vergleich zu konventionellen Chemotherapeutika besseren Verträglichkeit ist ihr Stellenwert bei der Therapie von geriatrischen Tumorpatienten besonders hoch.

Korrespondenzadresse

Dr. M. C. Wigand

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinik Ulm Frauensteige 12, 89075 Ulm, Deutschland
marlene.wigand@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. C. Wigand, S. Jeske, J. Hahn, J. Doescher, S. Laban, T. K. Hoffmann und P. J. Schuler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Cambier J (2005) Immunosenescence: a problem of lymphopoiesis, homeostasis, microenvironment, and signaling. *Immunol Rev* 205:5–6
2. Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M et al (2017) Immune checkpoint inhibitors and elderly people: a review. *Eur J Cancer* 82:155–166
3. De Ruiter EJ, Ooft ML, Devriese LA et al (2017) The prognostic role of tumor-infiltrating T-lymphocytes in squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Immunology* 6:e1356148
4. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G et al (2000) Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* 95:2860–2868
5. Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J et al (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375:1856–1867
6. Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J et al (2018) Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 81:45–51
7. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F et al (2005) The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 105:2294–2299
8. Frasca D, Diaz A, Romero M et al (2016) The generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated influenza immunizations. *Vaccine* 34:2834–2840
9. Hao Y, O'Neill P, Naradikian MS et al (2011) A B-cell subset uniquely responsive to innate stimuli accumulates in aged mice. *Blood* 118:1294–1304
10. Haynes L, Eaton SM, Burns EM et al (2003) CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:15053–15058
11. Herndler-Brandstetter D, Veel E, Laschober GT et al (2008) Non-regulatory CD8+CD45RO+CD25+ T-lymphocytes may compensate for the loss of antigen-inexperienced CD8+CD45RA+ T-cells in old age. *Biol Chem* 389:561–568
12. Kogut I, Scholz JL, Cancro MP et al (2012) B cell maintenance and function in aging. *Semin Immunol* 24:342–349
13. Kugel CH 3rd, Douglass SM, Webster MR et al (2018) Age correlates with response to anti-PD1, reflecting age-related differences in intratumoral effector and regulatory T-cell populations. *Clin Cancer Res*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1116>
14. Lages CS, Suffia I, Velilla PA et al (2008) Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol* 181:1835–1848
15. McElhaney JE, Kuchel GA, Zhou X et al (2016) T-cell immunity to influenza in older adults: a pathophysiological framework for development of more effective vaccines. *Front Immunol* 7:41
16. Montgomery RR, Shaw AC (2015) Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol* 98:937–943
17. Nations U (2017) World population prospects. The 2017 revision, key findings and advance tables. Department of Economics and Social Affairs PD (ed) United Nations, New York
18. Nikolich-Zugich J (2018) The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol* 19:10–19
19. Nordfors C, Grun N, Tertipis N et al (2013) CD8+ and CD4+ tumour infiltrating lymphocytes in relation to human papillomavirus status and clinical outcome in tonsillar and base of tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 49:2522–2530
20. Panda A, Qian F, Mohanty S et al (2010) Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol* 184:2518–2527
21. Pang WW, Price EA, Sahoo D et al (2011) Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:20012–20017
22. Pfister G, Weiskopf D, Lazuardi L et al (2006) Naive T cells in the elderly: are they still there? *Ann NY Acad Sci* 1067:152–157
23. Raynor J, Lages CS, Shehata H et al (2012) Homeostasis and function of regulatory T cells in aging. *Curr Opin Immunol* 24:482–487
24. Richner JM, Gmyrek GB, Govero J et al (2015) Age-dependent cell trafficking defects in draining lymph nodes impair adaptive immunity and control of west Nile virus infection. *PLoS Pathog* 11:e1005027
25. Rossi DJ, Bryder D, Seita J et al (2007) Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature* 447:725–729
26. Saavedra D, Garcia B, Lorenzo-Luaces P et al (2016) Biomarkers related to immunosenescence: relationships with therapy and survival in lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 65:37–45
27. Saurwein-Teissl M, Lung TL, Marx F et al (2002) Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8(+)/CD28(-) T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol* 168:5893–5899
28. Schuler PJ, Von Witzleben A, Doescher J et al (2018) Immuno-, radio-, and chemotherapeutic studies in head and neck cancer: highlights of the ASCO Annual Meeting 2017. *HNO* 66:212–218
29. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R et al (2016) Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 17:956–965
30. Shang B, Liu Y, Jiang SJ et al (2015) Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 5:15179
31. Sharma S, Dominguez AL, Lustgarten J (2006) High accumulation of T regulatory cells prevents the activation of immune responses in aged animals. *J Immunol* 177:8348–8355
32. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR (2013) Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13:875–887
33. Smith BD, Smith GL, Hurria A et al (2009) Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 27:2758–2765
34. Sun L, Hurez VJ, Thibodeaux SR et al (2012) Aged regulatory T cells protect from autoimmune inflammation despite reduced STAT3 activation and decreased constraint of IL-17 producing T cells. *Aging Cell* 11:509–519
35. Tang Y, Xu X, Guo S et al (2014) An increased abundance of tumor-infiltrating regulatory T cells is correlated with the progression and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Plos One* 9:e91551
36. Tao CJ, Chen YY, Jiang F et al (2016) A prognostic model combining CD4/CD8 ratio and N stage predicts the risk of distant metastasis for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by intensity modulated radiotherapy. *Oncotarget* 7:46653–46661
37. Tu W, Rao S (2016) Mechanisms underlying T cell immunosenescence: aging and cytomegalovirus infection. *Front Microbiol* 7:2111
38. Vallejo AN (2005) CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. *Immunol Rev* 205:158–169

39. Vasson MP, Farges MC, Goncalves-Mendes N et al (2013) Does aging affect the immune status? A comparative analysis in 300 healthy volunteers from France, Austria and Spain. *Immun Ageing* 10:38
40. Verschoor CP, Johnstone J, Millar J et al (2013) Blood CD33(+)HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer. *J Leukoc Biol* 93:633–637
41. Wallis SP, Stafford ND, Greenman J (2015) Clinical relevance of immune parameters in the tumor microenvironment of head and neck cancers. *Head Neck* 37:449–459
42. Wu Q, Wang Q, Tang X et al (2019) Correlation between patients' age and cancer immunotherapy efficacy. *Oncol Immunology* 8:e1568810
43. Zanni F, Vescovini R, Biasini C et al (2003) Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol* 38:981–987