

Prostat kanserinde immunoterapi

Immunotherapy in prostate cancer

Dr. Murat Lekili

Özel Medisu Hastanesi, Üroloji Kliniği, Antalya

ÖZET

Otolog prostatik asit fosfataz yüklenmiş dentritik hücre immunoterapisi olan Sipuleucel-T kullanılan bir faz III pilot çalışmasında metastatik hormona refrakter prostat kanserinde plaseboya karşın sağkalım avantajı gösterilmiştir. Buna karşın, allojenik tümör hücre aşısı olan GVAX ya da GVAX+docetaxel ile yapılan faz III çalışmalar benzer hasta guruplarında standart docetaxel/prednison kombinasyonuna karşın ciddi bir sağkalım avantajı sağlamadığını göstermişti. Bunların dışında Prostavac poxviral aşilar, prostatik asit fosfataz ile kodlanmış DNA aşilari ve immun kontrol noktalarının inhibisyonuna yönelik aşilamalar oldukça gündemde olan immuoterapi yaklaşımlari olarak karşımızda durmaktadır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, immunoterapi, prognoz, sağkalım

İletişim (✉): lekili@superonline.com

ABSTRACT

A pivotal phase III study using Sipuleucel-T, an autologous prostatic acid phosphatase (PAP)-loaded dendritic cell immunotherapy, in men with metastatic hormon resistant prostate cancer demonstrated a survival advantage over placebo. By contrast, two phase III studies of GVAX, an allogeneic tumor cell vaccine, in a similar patient population failed to show a survival benefit of GVAX or GVAX/docetaxel over standard docetaxel/prednisone. Other strategies currently in clinical development include the Prostavac poxviral vaccine, a PAP-encoding DNA vaccine and immune checkpoint inhibitory approaches.

Key words: prostate cancer, immunotherapy, prognosis, survival

Kanser immunoterapisi ile tümörün tetiklediği toleransı yenerek malign hücrelere karşı oluşan immun cevabı aktive etmek suretiyle kanserin tedavisini sağlama girişimleri ön plana çıkmaktadır. Her ne kadar prostat kanseri renal hücreli kanser ya da malign melanoma gibi immunoterapi için belirgin hedef gibi görünmese bile bir çok faktör son zamanlarda bu yönde çalışmaları hızlandırmıştır. İlk olarak prostat kanseri yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Bu özellik uyarılmış immun sistemin antitümör cevabı yönetmesinde yeterli zaman olmasına ve immun baskılayıcı faktörlerin yenilmesine olanak sağlamaktadır. İkinci olarak son veriler prostat kanserinin daha önceden bilindiğinden daha fazla immunojenik olduğu ve spontan otoantikörlerin uyarabilme yeteneği olduğu yönündedir (1). Üçüncü olarak prostat kanseri ilerlemesi ile ilgili olarak yapılan hem proteomik ve hem de mikroarray çalışmalarda tümör antijeni olarak çalışan dokuya özgün proteinlerin saptanmasıdır (2,3). Son olarak bazı laboratuvar bulguları da aktif immunoterapi ve kombinasyon tedavileri sırasında prostat kanserine karşı antitümör cevabı ortaya koyan ve tolerans gelişimini azaltan veriler ortaya çıkarmıştır. Örneğin immun kontrol noktası blokajı, androgen ablasyonu ya da radyoterapi gibi (4,5).

İşte bu nedenlerle ve immunoterapinin güvenilir profili nedeniyle prostat kanserinin klinik izleminde pek çok immunolojik stratejiler oluşmuştur (Tablo 1). Bunlar arasında en çok ilgiyi GVAX allojenik rekombinan hücre platformu, Sipuleucel-T (Provenge), otolog PAP-yüklü dendritik hücre ürünleri, Prost-Vac poxviral vektör aşısı, PAP kodlu DNA aşısı ve immun kontrol noktaları PD-1 (programlı hücre ölümü-1) ve CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit birlikte antijen-4) inhibisyonu yapan yaklaşımlar görmüştür. Bu derlemede bu ve diğer immunolojik stratejiler ve konvansiyonel tedavilerle kombinasyonlar gözden geçirilmektedir.

Tümör hücre aşilari

Prostat kanseri tedavisinde potansiyel immunolojik yaklaşımlardan biri allojenik prostat kanseri hücrelerinin immunoterapi vektörleri olarak kullanımidir. Kanser hücrelerinin kendileri genel olarak immunojenik değildir. Anti tümör immunitesi kanser hücreleri kullanılarak salıplattırılan proinflamatuvar sitokinler ya da etkin immun stimulatörlerle sağlanmaktadır. Bu noktada prostat GVAX iki allojenik prostat kanser hücre serisinden (PC3 ve LNCaP) oluşan bir kanser immunoterapisidir. Bu hücre serileri radyasyonla ve adeno viral transfer ile genetik

Tablo 1. Prostat kanseri immunoterapisi

İmmunoterapi	Mekanizma / Hedef
GVAX	Allojenik GM-CSF salgılayan tümör hücre temelli
Sipuleucel-T	Otolog PAP-yüklü dendritik hücre temelli
ProstVac	PSA içeren Poxviral vektör aşısı
pTVG-HP	PAP kodlu DNA aşısı
Kontrol Noktası inhibitörleri	
İpilimumab	Anti-CTLA-4 monoklonal antikor
MDX-1106	Anti-PD-1 monoklonal antikor

CTLA-4: sitotoksik T lenfosit antijen-4, **GM-CSF:** Granulosit makrofaj-koloni stimule edici faktör
PAP: Prostatik asit fosfataz, **PD-1:** Programlı ölüm-1, **PSA:** Prostat spesifik antijen

olarak modifiye edilmek suretiyle granulosit makrofaj-koloni stimule edici faktör (GM-CSF) sekrete ederler ve böylece daha çok hücre bölünmesini engellerler (6). Tüm hücre-temelli bu yaklaşımın avantajı aşının büyük miktarlarda üretilmesi ve çok sayıda tümör antijenlerinin kendiliğinden hedeflenebilmesidir.

İki faz II çalışmada asemptomatik metastatik hormona refrakter prostat kanserli hastalarda ümit vaadeden antitümör etki gözlenmiştir. Birinde toplam sağkalım 26.2 ay iken diğesinde doza bağımlı olarak 20.0-29.1 aya kadar sağkalım avantajı rapor edilmiştir (7,8). Her iki çalışmada da anti tümör cevabı alınan hastaların oranı verilen aşının dozu ile artmaktadır ve doz sınırlandırıcı veya otoimmün bir toksisite gözlenmemiştir. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yerinde eritem, halsizlik, yorgunluk ve myalji/artraljidir. Bu temel ön bulgular ile iki büyük randomize faz III çalışma başlatılmıştır (VITAL-1 ve VITAL-2). VITAL-1 de asemptomatik 626 hasta GVAX ve docetaxel/prednizon kollarına randomize edildi. Primer son nokta toplam sağkalım süresi olarak belirlendi (9). Faz III VITAL-1 çalışmasının son analizinde 626 hastanın 279'u öldü ve bu nedenle bu çalışma primer son noktasına (toplam sağkalım) erişemeyecek gibi görünmektedir. VITAL-2 semptomatik metastatik prostat kanserli 600 hasta alındı. Hastalar standart docetaxel/prednizon ve docetaxel/GVAX kollarına randomize edildi (10). Bu çalışma da docetaxel/GVAX kolunda açık olarak gözlenen artan ölümler nedeniyle sonlandırıldı. Bunun nedeni kesin olarak açıklanamamıştır ama immunoterapi kolunda artmış bir toksisite de gözlenmemiştir. Bu çalışmaların uzun takip sürelerinde teorik olarak geç tedavi etkileri olması beklense de bu çalışmalar üretici firma tarafından durdurulmuştur.

dendritik hücre aşıları

Prostat kanseri immunoterapisinde ikinci yaklaşım otolog dendritik hücrelerin

kullanılmasıdır. Sipuleucel-T (Provenge) lökoferez ile hastaların periferik kanından mononükleer hücrelerin alınması ve hedef antijen olan prostatik asit fosfataz ve GM-CSF çifti ile inkübasyonu esasına dayanan bir immunoterapi yöntemidir (11). PAP, hücre membran lokalizasyonu ve daha da önemlisi PAP'a karşı dendritik hücre aşısının toleransı kırılgı ve otoimmunitiyi indüklediğinin preklinik modellerde gösterilmiş olması nedeniyle seçilmiştir (12). Antijen içeren hücreler immün baskılayıcı çevreden çekilerek immün saldırıya açık hale geldiği için bu yöntem avantajlı görünmektedir. Ayrıca bu immunoterapi iyi tolere edilmektedir. Minimal infüzyona bağlı ateş ve tremor en öne çıkan toksisite lerdir.

Provenge ile yapılan pekçok çalışma rapor edilmiştir. Randomize Faz II/III çalışmada Sipuleucel-T ve placebo metastatik asemptomatik prostat kanserli 127 hastada karşılaştırılmış ve hastalık ve ağrı ilerlemesinde fark bulunmamıştır (13). Bu çalışma primer son noktasına ulaşmamış olmasına rağmen 3 yıllık sağkalım verilerinde Sipuleucel-T kolunda önemli bir avantaj olduğu görülmüştür. İkinci faz II/III çalışmada 98 hasta randomize edilmiş ve 3 yılda Sipuleucel-T kolunda herhangi bir sağkalım avantajı görülmemiştir (14). Ancak bu iki çalışmanın post-hoc analizinde ortalama yaşam süresi placebo kolunda 18.9 ay iken Sipuleucel-T kolunda 23.2 ay olarak bildirilmiştir.

Çok merkezli faz III ve hala devam etmekte olan FDA izleminde olan bir çalışmada primer son nokta toplam sağkalım olarak belirlenmiş ve 512 hastanın ilk sonuçlarına göre ortalama sağkalım Sipuleucel-T kolunda 25.8 ay ve placebo 21.7 ay olarak bildirilmiştir. 3 yıllık sağkalım Sipuleucel-T kolunda %38 lik bir artış göstermiştir. İlginç olarak ne PSA ne de radyolojik bir cevap izlenmemiştir. Henüz sonuçlar beklenmektedir. Fakat karşılaştırma kolu bu çalışmalarda hep placebodur. Docetaxel

ile karşılaştırmalı çalışmalar daha yetkin olacaktır şüphesiz. Ayrıca bu çalışmada hastalar asemptomatik hastalardan seçilmiştir. Üstelik tedavinin başlaması için optimal bir süre tayini de belirgin değildir kanımca.

Viral vektör aşıları

Üçüncü immunolojik yaklaşım viral vektörlerin, özellikle adenovirüs çizek viruslarının kullanımınıdır. Başlangıçta immunitiyi hedeflenen antijene karşı çok etkin yönetememiş olmasına rağmen daha sonraları geliştirilen heterolog prime-boost stratejisi ile çizek ve kuş çizeği virusları ve PSA'nın kombinasyonu sentezlendi. Randomize faz II çalışmalarda optimal bir immün yanıt elde edildiği halde uzun dönem izlemde istatistiksel anlamlı olmadan ilerlemesiz sağkalımın arttığına yönelik bir eğilimden söz edilmektedir (14). Sonuçta heterolog stratejilerin kanser immunoterapisinde etkinliği rafa kaldırılmış gibi görünmektedir.

Çizek virusu rekombinan PSA ile kombin edilerek ProstVac aşıları oluşturulmuş ve rF-PSA, rV-PSA ve stimulatör rolü oynayan TriCom (interselüler adezyon moleküllü-1, B7-1 ve lökosit fonksiyonu antijeni-3) birikteliğiyle oluşan bu ProstVac immün yanıt oluşturmak üzere kullanılmaya başlamıştır. Bir faz I çalışmada 4 haftada hiçbir toksisite görülmemiş ve olguların %40'ında PSA stabilizasyonu 8 hafta süreyle sağlanabilmiştir (15). Bir başka faz II randomize çalışmada placebo ile karşılaştırımda ilerlemesiz sağkalımda iki kol arasında fark bulunmamıştır (16). Ancak bu çalışmanın 3 yıllık analizinde ProstVac kolunda 24.5 aya karşı placebo 16.0 ay olmak üzere bir avantaj olduğu izlenmiştir (17). Halen devam eden bir faz III çalışmada docetaxel ile kombinasyonun yalnızca docetaxel ile karşılaştırılması yapılmaktadır. Sonuçlar merakla beklenmektedir.

DNA aşıları

Özgün antitümör immün yanıtı aktive etmek için bir başka yol ise DNA tabanlı aşılar üzerinde odaklanmaktadır. Bu yaklaşım için en iyi örnek bir faz I/II çalışmasıyla ortaya konmuş olup PAP'a yönelik plazmid DNA aşısıdır (pTVG-HP) (18). Bu aşı iyi tolere edilen bir tür olup hem T-hücreler hem de antikor cevabına yol açmaktadır. Klinik önemi kuşkulu olmakla beraber ortanca PSA ikilenme süresini yükselttiği gösterilmiştir. Az sayıda hasta sayısından klinik parametrelerle immunolojik yanıtlar arasındaki korelasyon henüz gösterilememiştir. Ancak erken evre prostat kanserinde belirgin bir yanıt alındığı

bildirilmektedir. Ana mekanizma T hücre cevabı üzerinden olmaktadır. Yüksek hasta sayısı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

İmmun düzenleyiciler

Kanser oluşum mekanizmaları ne olursa olsun, önemli faktörlerden biri de kanser hücrelerinin immün sistemden kaçmasıdır. Buna immün tolerans adı verilmektedir. Örneğin tümörler CD4 CD25 düzenleyici T hücrelerinin çoğalmasını indüklemektedir. Bu durum ise immunojenik kanserlerin immün sistem tarafından tanınmasını geciktirmektedir. Preklinik modellerde bu düzenleyici T hücrelerinin elimine edilmesinin etkin bir antitümör yanıtı oluşturarak tümör kontrolünü sağladığı gösterilmiştir. Bir başka immün düzenleyici yaklaşım monoklonal antikorlar aracılığıyla sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) blokajıdır. CTLA-4 T hücrelerinde bulunan bir yüzey antijeni olup T hücre aktivasyonunda negatif düzenleyici olarak rol oynar. Bu ise tümör hücrelerine karşı T hücre cevabının azalmasına yol açar. İşte bu durumda CTLA-4 blokajı murin modellerde gösterildiği gibi T hücre aktivitesini artırarak antitümör etki ortaya çıkarmaktadır (19). Metastatik prostat kanserinde anti-CTLA-4 antikorları

ipilimumab kullanılmış ve faz I/II monoterapi çalışmalarında PSA düşmesi ve radyolojik cevaplar gözlenmiştir. GM-CSF ve GVAX ile ipilimumab kombinasyonu kullanılan çalışmalarda da objektif klinik cevaplar gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler halsizlik, döküntüler, kaşıntı, kusma, kabızlık ve kilo kaybıdır. İmmunolojik olarak ise adrenal yetmezlik, hepatit ve otoimmün kolitler görülebilir.

Bir başka aktive edilmiş T lenfositlerce salınan ko-inhibitör reseptör molekülü ise programlı ölüm-1' dir (PD-1). PD-1 ligandı ile bağlanınca T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu inhibe edilmektedir. Sonuçta anti tümör immün cevap baskılanmaktadır. PD-1 liganının salınımı tümöre özgün immunojenitenin kaybolduğu prostat kanserinin de içinde olduğu pek çok kanser türünde tanımlanmıştır (20). Ek olarak prostat infiltre edici CD8 T lenfositlerin de PD-1 salınımını gösterdiği bilinmektedir. Sonuçta PD-1 ligandı kötü prognozla birlikte dir. Faz 1 çalışması yapılan MDX-1106 (anti-PD-1 monoklonal antikor) kullanıldığı tedaviye dirençli metastatik solid tümörlerde kullanılmış ve çalışma henüz tamamlanmıştır. Melanoma, renal hücreli kanser, akciğer kanseri ve kolon kanserinde radyolojik yanıtlar gözlenmiştir. İlaç genellikle

le iyi tolere edilir. Bazı olgularda hipotiodizm ve artirit görülmüştür.

Sonuç

Son birkaç yıldır, prostat kanserinin immünolojik tedavisi ile ilgili ciddi çalışmalar yapılmış ve bunun sonucunda sağkalım avantajı sağlayan sipuleucel-T tanımlanmıştır. FDA onayı alabilmiş olması cesaretlendirici olmakla birlikte, diğer immunoterapi modelleri daha az başarı sağlamaktadır. Prostat kanserindeki immunoterapinin başarısızlığı konudaki bilgilerin artışıyla kaybolacaktır. Örneğin dolaşımdaki immün baskılayıcı sitokinlerin varlığı, düzenleyici T hücrelerinin aktivasyonu, CTLA-4 ve PD-1 gibi immün kontrol noktalarında maskeleyici hücre yüzey antijenlerinin varlığı başarısızlıkta önemli noktalar. Bu kontrol noktalarının blokajı bazı objektif yanıtları sağlamakta ve daha da ötesinde kombinasyon immunoterapiler belki de daha yeni ufukların açılmasına yol açacaktır. Görünen immün cevabı artırmakta aşılardan daha çok bu immün kontrol noktalarının önemsenmesi gerektiğidir.

Çok ileri klinik çalışmalar klinik başarı stratejilerinin oluşturulması için gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Wang X, Yu J, Sreekumar A, et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1224–1235.
2. Taylor BS, Varambally S, Chinnaiyan AM. Differential proteomic alterations between localized and metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 2006;95:425–430.
3. Rhodes DR, Barrette TR, Rubin MA, et al. Meta-analysis of microarrays: interstudy validation of gene expression profiles reveals pathway dysregulation in prostate cancer. *Cancer Res* 2002; 62:4427–4433.
4. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006; 90:51–81.
5. Arlen PM, Mohebtash M, Madan RA, Gulley JL. Promising novel immunotherapies and combinations for prostate cancer. *Future Oncol* 2009;5:187–196.
6. Simons JW, Sacks N. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor transduced allogeneic cancer cellular immunotherapy: the GVAX vaccine for prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24:419–424.
7. Small EJ, Sacks N, Nemunaitis J, et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor-secreting allogeneic cellular immunotherapy for hormone refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3883–3891.
8. Higano CS, Corman JM, Smith DC, et al. Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113:975–984.
9. Higano C, Saad F, Somer B, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer. *Genitourinary Cancer Symposium*; 2009.
10. Small E, Demkow T, Gerritsen WR, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer. *Genitourinary Cancer Symposium*; 2009.
11. Harzstark AL, Small EJ. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer. *Drugs Today* 2008; 44:271–278.
12. Fong L, Ruegg CL, Brockstedt D, et al. Induction of tissue-specific autoimmune prostatitis with prostatic acid phosphatase immunization: implications for immunotherapy of prostate cancer. *J Immunol* 1997; 159:3113–3117.
13. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3089–3094.
14. Kaufman HL, Wang W, Manola J, et al. Phase II prime/boost vaccination using poxviruses expressing PSA in hormone dependent prostate cancer: follow-up clinical results from ECOG 7897. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl)
15. DiPaola RS, Plante M, Kaufman H, et al. A phase I trial of pox PSA vaccines (ProstVac-VF) with B7-1, ICAM-1, and LFA-3 co-stimulatory molecules (TriComTM) in patients with prostate cancer. *J Transl Med* 2006; 4:1.
16. Kantoff PW, Glode LM, Tannenbaum SI, et al. Randomized, double-blind, vector-controlled study of targeted immunotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl).
17. Kantoff PW, Schuetz T, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl)
18. McNeel DG, Dunphy EJ, Davies JG, et al. Safety and immunological efficacy of a DNA vaccine encoding prostatic acid phosphatase (PAP) in patients with stage D0 prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:425–430.
19. Kwon ED, Foster BA, Hurwitz AA, et al. Elimination of residual metastatic prostate cancer after surgery and adjunctive cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:15074–15079.
20. Ebel K, Babaryka G, Frankenberger B, et al. Prostate cancer lesions are surrounded by FOXP3, PD-1 and B7-H1 lymphocyte clusters. *Eur J Cancer* 2009; 45:1664–1672.