

Imunoterapie karcinomu prostaty

MUDr. Kateřina Kubáčková

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Imunoterapie v posledních letech díky novým znalostem v oblasti nádorové imunity je součástí intenzivního výzkumu jako možná další strategie protinádorové léčby. Sipuleucel-T je prvním a zatím jediným léčivým přípravkem imunitní terapie schválený regulačními lékovými agenturami v USA a v Evropě pro léčbu asymptomatického či minimálně symptomatického generalizovaného kastročného-refrakterního karcinomu prostaty. Jedná se o první přípravek autologní buněčné terapie. Tento článek dále podává stručný přehled nových přístupů protinádorové imunoterapie v klinickém vývoji.

Klíčová slova: karcinom prostaty, nádorová imunita, imunoterapie, nádorové vakcíny.

Immunotherapy in prostate cancer

The immunotherapy based on progress in tumour immunology became a part of intensive research as a novel strategy in cancer treatment. Sipuleucel-T is the first and only medicinal product approved by the regulatory agencies in USA and Europe for the treatment of asymptomatic or minimal symptomatic castrate- refractory prostate cancer. It represents the first product of autologous cell therapy. This article gives a brief overview about new approaches in the cancer immunotherapy in clinical development.

Key words: prostate carcinoma, tumour immunology, immunotherapy, cancer vaccines.

Urol. praxi, 2014; 15(5): 208–210

Úvod

Historie protinádorové imunoterapie začala před téměř 150 lety. Mladý americký chirurg William Coley, na základě pozorování spontánní regrese sarkomů u nemocných s komplikujícím erysipélem, aplikoval intratumorózně živé či inaktivované kmeny *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens* s cílem aktivace imunitního systému stimulací zá- nětlivých procesů vedoucích k destrukci nádorových buněk. Tento přístup byl záhy opuštěn ve víře v efektivnější chirurgickou léčbu a chemoterapii. Intravezikální aplikace kmene *Calmette-Guérin* u superficiálního karcinomu močového měchýře byla jedinou výjimkou klinické aktivní imunoterapie.

Lidská imunita je velmi dynamický a flexibilní systém. Komunikaci nádoru a imunity můžeme rozdělit do tří fází: eliminace, equilibrium (rovnováha mezi imunitním systémem a nádorem) a escape (únik pozornosti imunitního systému). Eliminace je stav, kdy imunitní systém rozezná nádorovou buňku jako cizí organismus a je jí schopen eliminovat. Tento proces je zajištěn prezentací nádorových antigenů na povrchu podskupiny bílých krvinek – antigen-prezentujících buněk (antigen presenting cells, APC) (1). Nádorové antigeny mohou být specifické pro tumory, ale některé se vyskytují i za fyziologických podmínek, což může představovat překážku v buněčné terapii, kdy se imunitní systém obrátí proti vlastním zdravým strukturám. Nezralé APC vychytávají v průběhu své aktivace nádorové antigeny a prezentují je pomocí MHC molekul na svém povrchu společně s dalšími ko-stimulačními molekulami, které napomáhají aktivaci cytotoxických T-lymfocytů. Neúčinnějšími APC jsou dendritické buňky. Imunitní systém může být aktivován

i díky molekulám zvaným „damage-associated molecular patterns – DAMP“ (2). Tyto molekuly jsou uvolňovány či prezentovány na buněčném povrchu buňkami umírajícími, podléhajícími stresu, či buňkami poškozenými. Apoptotické buňky v důsledku protinádorové léčby, jako je chemoterapie a radioterapie, představují také zdroje DAMP vedoucí k odpovědi imunitního systému způsobující tzv. imunogenní buněčnou smrt. Důležitým faktorem pro udržení rovnováhy imunitního systému jsou kontrolní mechanismy fungující podobně jako brzda u auta, zabírající hyperaktivitu a reakci proti vlastnímu organismu. CTLA-4 představuje jednu z molekul zapojených do těchto mechanismů, jejíž aktivace v kontextu eliminace nádorů je nežádoucí a v současné době máme možnosti, jak ji eliminovat (ipilimumab, tremelimumab) (3). PD-1 (programmed death) je další negativní regulátor imunitní odpovědi, který po vazbě na svůj ligand (PD-L1 či PD-L2) utlumuje a vypíná imunitní odpověď. PD-L1 a PD-L2 se objevují v místě zánětlivé reakce a přispívají k periferní toleranci vlastních tkání. Tento mechanismus ochrany před imunitním útokem je využíván i nádory a ukazuje se, že některé nádory exprimující PD-L1 mají horší prognózu než nádory bez PD-L1 exprese. Bloádou PD-1 anti-PD1 protilátky (nivolumab, MK-3475) lze umožnit delší a silnější protinádorovou odpověď (4, 5).

V určité fázi růstu nádoru dochází k jisté rovnováze mezi procesy eliminace a nádorového růstu – „equilibrium“. Při selhání obranných mechanismů nádory unikají (escape) kontrole. Mluvíme o tzv. teorii tří E (6).

Dalším přístupem aktivace imunitního systému může být eliminace supresorových T regulačních

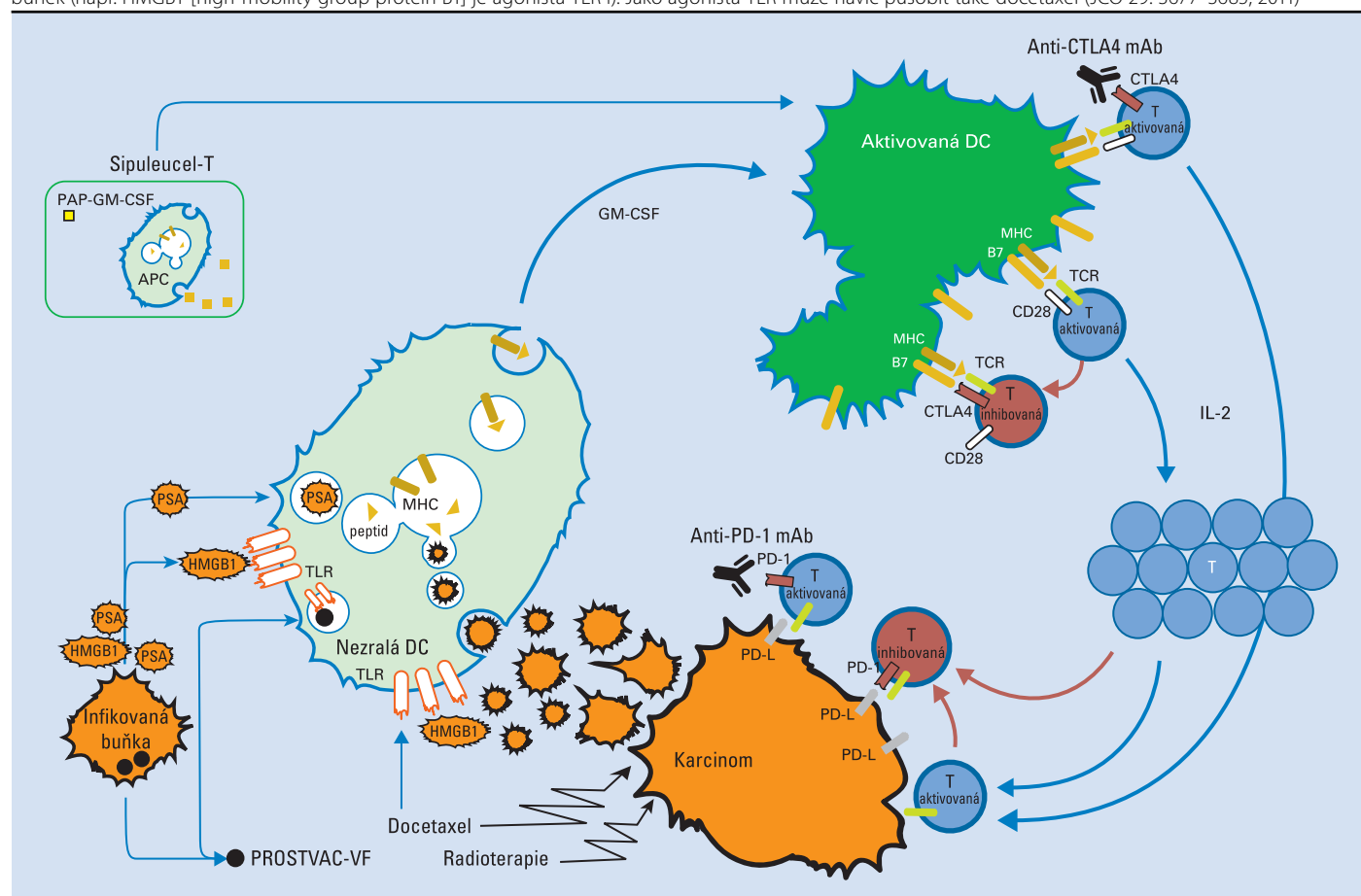
lymfocytů, jejichž základní funkcí je zabránit vzniku autoimunních onemocnění, ale jejich přítomnost u nádorových procesů je nežádoucí, jelikož tlumí protinádorové imunitní mechanismy (7). V experimentu se používají k jejich eliminaci protilátky k jejich povrchovému znaku CD 25, v klinických podmínkách se k jejich eliminaci uplatňují nízké dávky cyklofosfamidů (metronomické podání). Bylo prokázáno, že nádor stimuluje různé zánětlivé mechanismy (STA-3, NF-kappaB, cytokiny- IL-6, IL-17, IL-23, tumor-necrosis factor alfa), jejichž inhibicí by bylo možné antagonistovat progresi nádoru i zvýšit aktivitu imunitního systému.

Místo imunoterapie v léčbě karcinomu prostaty

Androgeny jsou hlavním růstovým faktorem pro karcinom prostaty. Proto také hormonální manipulace u generalizovaného onemocnění představuje ve formě blokady androgenních receptorů a kastročného přístupu první linii terapeutického přístupu. Touto léčbou jsme schopni držet nemoc po kontrole v průměru 3–4 roky. U nemocných, kde tento přístup selhal, kastročně refrakterní karcinom prostaty, je medián přežívání kolem dvou let. V posledních letech se možnosti léčby choroby v tomto stadiu značně rozšířily. Byly registrovány dva nové blokátory androgenních receptorů abirateron a enzalutamid a nové cytostatikum kabazitaxel pro léčbu nemocných předléčených docetaxelem a radium-223 pro nemocné se symptomatickými kostními metastázami a přípravek imunoterapie sipuleucel-T.

Sipuleucel-T je prvním léčivým přípravkem autologní buněčné imunoterapie, který byl schvá-

Obrázek 1. Přehled specifické imunitní odpovědi proti nádoru a cíle, na které působí jednotlivé imunoterapie. K aktivaci dendritické buňky (dendritic cell, DC) je normálně zapotřebí zachycení (uptake) nádorového antigenu, jeho zpracování a prezentace nezralými DC. K aktivaci DC vede také aktivace Toll-like receptorů (Toll-like receptor, TLR) na DC. Působí-li na T-buňku dva signály, první založený na vazbě komplexu antigen-molekula hlavního histokompatibilního komplexu (major histocompatibility complex, MHC) na receptor T-buňky (T-cell receptor, TCR) a druhý založený na vazbě B7 na CD28, dochází k proliferaci T-buněk stimulované interleukinem 2 (IL-2), k jejich migraci do nádoru a přímé lýze nádorových buněk. PROSTVAC-VF je poxvirová vakcína, která dodává prostatický specifický antigen (prostate-specific antigen, PSA). Aktivuje nezralé DC vychytáváním kódovaných nádorových antigenů uvolněných z infikovaných buněk a obsahuje tři kostimulační signály zakódované do viru k zesílení interakce DC a T-buněk. Sipuleucel-T je tvořen odebranými (autologními) antigen-prezentujícími buňkami (antigen-presenting cells, APC) kultivovanými s fúzním proteinem vzniklým spojením prostatické kyselé fosfatázy (prostatic acid phosphatase, PAP) a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF). Tento produkt je později pacientům zpětně podán v infuzi. Předpokládá se, že manipulace buněk a GM-CSF provedené in vitro zesilují prezentaci antigenu. Monoklonální protilátky proti receptoru 4 spojenému s cytotoxickým T-lymfocytem (cytotoxic T lymphocyte-associated receptor 4, CTLA4, anti-CTLA4 mAb) působí cíleně proti koreceptorům CTLA4, které působí proti aktivaci T-buněk. Monoklonální protilátky proti programované smrti 1 (programmed death 1, PD-1; anti-PD-1 mAb) působí cíleně proti receptorům PD-1, které tlumí funkci paměťových T-buněk (memory T cells). PD-1 může být exprimován na lymfocytech infiltrujících nádor, zatímco na nádorech jsou často exprimovány ligandy pro PD-1 (PD-L). Imunitní odpověď mohou modulovat také cytotoxické účinky radioterapie a docetaxelu, uvolněním prozánětlivých signálů z umírajících buněk (např. HMGB1 [high-mobility group protein B1] je agonista TLR4). Jako agonista TLR může navíc působit také docetaxel (JCO 29: 3677–3685, 2011)



len lékovými regulačními agenturami pro léčbu nemocných s asymptomatickou či minimálně symptomatickou kastrálně-refrakterní chorobou. Je příkladem vskutku personalizované medicíny. Vyrábí se z autologních, tělu vlastních, monocytů, které jsou získávány z periferní krve leukoerézou, dále jsou tyto buňky kultivované ex vivo s fúzním proteinem prostatické kyselé fosfatázy (ACP) a růstovým faktorem – cytokinem pro monocyty (GM-CSF, granulocyte-monocyte colony stimulating factor) (8). Během tohoto procesu dochází k aktivaci APC a poté je tento produkt aplikován nemocným ve třech podáních ve formě podkožní injekce s dvoutýdenním intervalem. Cílem je aktivace a proliferace antigen specifických T lymfocytů proti ACP vedoucí k eliminaci nádorových buněk. Sipuleucel-T byl schválen na základě výsledků randomizované studie fáze III IMPACT (9). V této studii

bylo 512 nemocných randomizováno v poměru 2:1 do ramene s aktivní léčbou a kontrolou léčebných placebem. Vstupním kritériem byl výborný celkový stav dle ECOG (0-1), absence viscereálních metastáz a během posledních 28 dnů nesměli nemocní dostávat žádnou jinou protinádorovou terapii. Tato studie splnila svůj primární cíl, prokázala prodloužení celkového přežití o 4,1 měsíce. Překvapivě tento výsledek nebyl transformován do sekundárního cíle doby do progresu onemocnění. Studiová medikace byla dobře tolerována, nejčastějšími nežádoucími účinky byly třesavka, teplota, bolesti hlavy a myalgie. Některé parametry imunologické odpovědi (aktivace a počet APC a celkový počet jaderných buněk) signifikantně korelovaly s délkou celkového přežití (10). Léčba sipuleucelem byla nejúčinnější u nemocných se vstupními nízkými hladinami PSA, tedy u ne-

mocných, kde lze předpokládat méně pokročilé onemocnění. Absence korelace dat o celkovém přežití a doby do progresu onemocnění ukazuje na nevhodnost použití klasických kritérií léčebných odpovědí u solidních nádorů (RECIST) založených na metrických faktorech pro hodnocení efektu imunoterapie, jejíž efekt může nastupovat s delší latencí. V důsledku imunitní léčby s následnou infiltrací tumoru imunokompetentními buňkami a následnému peritumoróznímu otoku může přechodně docházet i ke zvětšení nádorových lézí či se mohou manifestovat léze, které před léčbou nebyly grafickými metodami identifikované. Proto jsou v současné době v klinických studiích testována modifikovaná „immune-related“ RECIST kritéria (11). Sipuleucel-T je indikován podle mezinárodních léčebných doporučení (NCCN, EAU) pro první linii léčby u asymptomatických či minimálně sympto-

matických kastročně refrakterních nemocných. Tato terapie by měla předcházet podání abiretaronu, který je podáván v kombinaci s kortikosteroidy, a zároveň můžeme touto sekvenční strategií rozšířit možnosti léčby. Sipuleucel-T byl také zkoušen v časnějším fázích choroby, u androgenně dependentní choroby s detekovatelnými hladinami PSA po prostatektomii. Léčba neměla vliv na čas do biochemického relapsu. Zároveň však bylo prokázáno 48% prodloužení zdvojeovacího času po normalizaci hladin testosteronu.

Sipuleucel-T se zkouší také v neoadjuvantní indikaci před operací. Studie fáze II probíhá s kombinací s abiretaronem a kortikosteroidy. První časná data ukazují, že kortikoidy nemají vliv na parametry reflektující účinnost imunoterapie (aktivita APC, hladiny cytokinů) (12).

Léčivé přípravky v klinickém zkoušení

Ve studii fáze II byla studována vakcína s rekombinantním virem vakcinie a viru ptačích neštovic kódující PSA a trojici kostimulačních molekul T lymfocytů (B7-1, ICAM-1, LFA-3) (13). Ve skupině nemocných s vyššími hodnotami antigeně specifických T-lymfocytů (PSA) byl trend k delšímu celkovému přežívání a poklesu T_{reg} . Nemocní léčení vakcínou žili o 8,5 měsíce déle a bylo u nich dosaženo 43% redukce rizika úmrtí v následných třech letech. V současné době probíhá klinická studie fáze III u asymptomatických či minimálně symptomatických nemocných kastročně refrakterním metastatickým karcinomem.

Mechanismus účinku DNA vakcín je založen na podávání DNA plazmidů kódující nádorové antigeny podávané společně s růstovým faktorem GM-CSF (14). Tato léčba vedla k prodloužení zdvojeovacího poločasu a identifikaci antigenně specifických T-lymfocytů (15).

Vakcíny cílící pouze na jeden antigen mohou snadněji podlehnout selekčním tlakům a nádorové buňky s více antigeny snadněji unikají imunitní odpovědi. Proto byla snaha vyvinout vakcíny s několika antigeny. Největší zkušenosti byly publikovány s vakcínou GVAC, integrující dvě allogenní buněčné linie karcinomu prostaty (LNCaP a PC3). Studie fáze 3 byla předčasně ukončena na základě výsledku interimové analýzy, která neprokázala rozdíly v primárním cíli studie prodloužení přežívání u nemocných v kombinaci vakcíny s docetaxelem a prednisonem u kastročně refrakterních pacientů (16).

Ipilimumab je monoklonální protilátka blokující CTLA-4, „brzdu“ obranných imunitních mechanismů. V současné době je registrována pro léčbu generalizovaného melanomu. Data

z klinických studií fáze I/II u nemocných s kastročně-refrakterním karcinomem prostaty vedla k otevření studie fáze III. Studie srovnávající celkové přežití nemocných léčených po selhání docetaxelu radioterapií v kombinaci s ipilimumabem či placebem neprokázala rozdíl mezi oběma rameny. Výsledky studie zjišťující efekt ipilimumabu u chemoterapií nepředléčených pacientů ve srovnání s placebem nejsou zatím k dispozici.

V současné době probíhá studie fáze I v kombinaci se sipuleucelem-T.

Tremelimumab je další monoklonální protilátka CTLA-4, jejíž klinické zkoušení probíhá ve fázi I.

Expres PD-1 (programmed death-1) povrchových molekul T lymfocytů představuje další kontrolní inhibiční mechanismus.

V klinickém zkoušení se nachází několik monoklonálních protilátek vůči PD-1 v různých indikacích solidních nádorů. Dostupná data o kombinaci anti PD-1 léčby s ipilimumabem nasvědčují možnému komplementárnímu efektu této kombinované léčby. U nemocných s karcinomem prostaty je popsána výrazně vyšší exprese PD-1. Data z časných fází klinické studie zatím neprokázala klinický benefit tohoto terapeutického přístupu.

V klinické studii fáze I byla zkoušená protilátka OX-40 cílena na povrchový OX-40-ko-stimulační molekuly, která po aktivaci T lymfocytů zvyšuje přežívání a antitumorózní efekt T lymfocytů (17, 18).

Imunoterapeutický přípravek na bázi dendritických buněk DCVAC/PCa vyvinutý v Ústavu imunologie 2. LF UK a FN v Praze – Motole testuje nyní česká biotechnologická firma Sotio. Sotio sponzoruje 4 studie fáze II v různých stadiích karcinomu prostaty. U pacientů s hormonálně refrakterním onemocněním je přípravek podáván v kombinaci s chemoterapií ve fázi III klinického hodnocení, které bylo zahájeno v roce 2014. Výsledky se očekávají kolem roku 2018.

Závěr

V době personalizované cílené terapie je nutností maximální úsilí o identifikaci biomarkerů léčebné odpovědi či toxicity, které by nám pomáhaly určit skupinu nemocných mající maximální profit z léčby. Toto platí i pro imunoterapii. V současné době však pro tuto perspektivní léčebnou strategii, na rozdíl od jiných solidních nádorů (ras mutace, HER-2 exprese, b-raf mutace), nemáme validované biomarkery. Imunoterapie prožívá nyní svoji renezanzi a v blízké době se jistě setkáme s dalšími léčebnými molekulami v indikaci léčby karcinomem prostaty v různých stadiích onemocnění.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 0064203 (FN MOTOL).

Literatura

1. Coulie PG, Eynde BJV, Bruggen P, et al. Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 14: 135–146.
2. Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A, et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 12: 860–862.
3. Mc Neel DG, Smith HA, Eickhoff JC, et al. Phase I trial of tremelimumab in combination with short-term androgen deprivation in patients with PSA-recurrent prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1137–1147.
4. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455–2465.
5. Tang PA, Heng DY. Programmed death 1 pathway inhibition in metastatic renal cell cancer and prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 98–104.
6. Ogino S, Galon J, Fuchs CS, et al. Cancer immunology – analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 711–719.
7. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy done of age. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 480: 480–489.
8. Burch PA, Breen JK, Buckner JC, et al. Primary tissue-specific cellular immunity in a phase I trial of autologous dendritic cells for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2175–2182.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–422.
10. Sheikh NA, Petrylak D, Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immune parameters correlate with survival: an analysis of the randomized phase 3 clinical trials in men with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 137–147.
11. Hoos A, Eggermont AMM, Janetzki S, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1388–1397.
12. Fong L, Weinberg V, Chan SE, et al. Neoadjuvant sipuleucel-T in localized prostate cancer: Effects on immune cells within the prostate tumor microenvironment/abstract 2564. *ASCO annual meeting abstracts*. Accessed september 10, 2013.
13. Kantoff PW, Schuetz TJ, 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* 2010; 28: 1099–1105.
14. Gulley JL, Arlen PM, Madan RA, et al. Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral-based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 663–674.
15. Small EJ, Reese DM, Um B, et al. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1738–1744.
16. Higano C, Saad F, Somer B, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer vs. docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC)/abstract LBA150. Presented at the Genitourinary Cancers Symposium. Orlando, Florida, February 26–28 2009.
17. Cheng ML, Fong L. Beyond sipuleucel-T: Immune approaches to treating prostate cancer. *Science*, 2014; doi: 10.1007/s11864-013-0267-z
18. Schweizer MT, Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: recent developments and future challenges. *Science*, 2014; doi: 10.1007/s10555-013-9479-8

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2014

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Kateřina Kubáčková

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha

Katerina.kubackova@fnmotol.cz