

Význam imunitního systému a možnosti imunoterapie u karcinomu prostaty

Role of the Immune System and Possibilities of Immunotherapy in Prostate Cancer

Kubáčková K.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Imunoterapie je v posledních letech díky novým znalostem v oblasti nádorové imunity součástí intenzivního výzkumu jako možné 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 kastročně-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

Summary

In recent years, thanks to new advances in tumor immunology, immunotherapy 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 the 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 of new approaches in cancer immunotherapy in clinical development.

Key words

prostate cancer – cancer immunity – immunotherapy – anticancer vaccines

Tato práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 0064203 (FN MOTOL).

This article was supported by the project (of Ministry of Health) of conceptual development of research organization, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203.

Autorka prohlašuje konflikt zájmu: Sotio – spoluřešitel klinické studie.

The author declares conflicts of interest for Sotio (investigator).

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Kateřina Kubáčková

Onkologická klinika

2. LF UK a FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha

e-mail:

katerina.kubackova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 8. 2015

Přijato/Accepted: 16. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20154569>

Východiska

Historie protinádorové imunoterapie začala před téměř 150 lety. Mladý americký chirurg Wiliam Coley na základě pozorování spontánní regrese sarkomů u nemocných s komplikujícím erysipelem aplikoval intratumorózně živé či inaktivované kmeny *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens* s cílem aktivace imunitního systému stimulací zánětlivých 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 třech 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 organizmus a je ji 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 (major histocompatibility complex) molekul na svém povrchu společně s dalšími kostimulačními molekulami, které napomáhají aktivaci cytotoxických T lymfocytů. Nejúčinnějšími 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. imuno-

genní buněčnou smrt. Důležitým faktorem pro udržení rovnováhy imunitního systému jsou kontrolní mechanismy fungující podobně jako brzda u auta, zabráňující hyperaktivitě a reakci proti vlastnímu organizmu. 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 atakem je využíván i nádory a ukazuje se, že některé nádory exprimující PD-L1 mají horší prognózu než nádory bez PD-L1 exprese. Blokádu PD-1 anti-PD-1 protilátkami (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 (Treg), 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 cyklofosfamidu (metronomické podání). Bylo prokázáno, že nádor stimuluje různé zánětlivé mechanismy (STAT-3, NF- κ B, cytokiny – IL-6, IL-17, IL-23, TNF- α), jejichž inhibicí by bylo možné antagonizovat 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

blokády androgenních receptorů a kastracího přístupu 1. linií terapeutického přístupu. Touto léčbou jsme schopni držet nemoc po kontrolou v průměru 3–4 roky. U nemocných, kde tento přístup selhal kastracíne-refrakterní karcinom prostaty, je medián přežívání kolem 2 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 schválen lékovými regulačními agenturami pro léčbu nemocných s asymptomatickou či minimálně symptomatickou kastracíne-refrakterní chorobou. Je příkladem vskutku personalizované medicíny. Vyrábí se z autologních, tělu vlastních monocytů, které jsou získávány z periferní krve leukoferézou, dále jsou tyto buňky kultivované *ex vivo* s fúzním proteinem prostatické kyselý fosfatázy (acid phosphatase – ACP) a růstovým faktorem – cytokinem pro monocyty (granulocyte-monocyte colony stimulating factor – GM-CSF) [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 léčených placebem. Vstupním kritériem byl výborný celkový stav dle ECOG (0–1), absence viscerálních metastáz a během posledních 28 dnů nesměli nemocní dostávat žádnou jinou protinádorovou terapii. Tato studie splnila svůj primární cíl, prokázala prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) o 4,1 měsíce. Překvapivě tento výsledek nebyl transformován do sekundárního cíle doby do progresu (progression-free survival – PFS) onemoc-

nění. 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 OS [10]. Léčba sipuleucelem-T byla neúčinnější u nemocných se vstupními nízkými hladinami PSA, tedy u nemocných, kde lze předpokládat méně pokročilé onemocnění. Absence korelace dat o OS a PFS 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 1. linii léčby u asymptomatických či minimálně symptomatických kastročně-refrakterních nemocných. Tato terapie by měla předcházet podání abirataronu, který je podáván v kombinaci s kortikosteroidy, a zároveň můžeme touto sekvenční strategií rozšířit možnosti léčby. Sipuleucel-T byl také zkoušen v časnějších 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 zdvojevacího času po normalizaci hladin testosteronu.

Sipuleucel-T se zkouší také v neoadjuvantní indikaci před operací. Studie fáze II probíhá s kombinací s abirataronem 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 OS a poklesu Treg. 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 s kastročně-refrakterním metastatickým karcinomem.

Mechanismus účinku DNA vakcín je založen na podávání DNA plazmidů kódujících nádorové antigeny podávané společně s růstovým faktorem GM-CSF [14]. Tato léčba vedla k prodloužení zdvojevacího poločasu a identifikaci antigeně specifických T lymfocytů [15].

Vakcíny cílící pouze na jeden antigen mohou snadněji podlehnout selektivním 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 III 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 OS nemocných léčených po selhání docetaxelu radioterapií v kombinaci s ipilimumabem či placebo neprokázala rozdíl mezi oběma rameny. Výsledky studie zjišťující efekt ipilimumabu u chemoterapií nepředléčených pacientů ve srovnání s placebo 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 zkoušena protilátka OX-40 cílená na povrchovou OX-40-kostimulační molekulu, 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 Motole (Praha) testuje nyní česká biotechnologická firma Sotio. Sotio sponzoruje čtyři 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. Recentně byly publikovány první výsledky fáze I/II u nemocných léčených v kombinaci s vakcínou u metastatického-kastročně-refrakterního karcinomu prostaty. Medián OS byl 19 měsíců, což bylo o 8,2 měsíce déle než predikované přežití dle Halabiho normogramu. Kombinovaná léčba nebyla provázena žádnými závažnými nežádoucími příznaky a vedla ke snížení počtu Treg lymfocytů [19].

Závěr

V době personalizované cílené terapie je nutností maximální úsilí o identifikaci biomarkrů léčebné odpovědi či toxicity, které by nám pomáhaly určit skupinu nemocných majících 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, *BRAF* mutace) nemáme validované biomarkery. Imunoterapie prožívá nyní svoji renesanci a v blízké době se jistě setkáme s dalšími léčebnými molekulami v indikaci léčby karcinomu prostaty v různých stádiích onemocnění.

Literatura

- Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P et al. Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 14(2): 135–146.
- Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 12(12): 860–862. doi: 10.1038/nrc3380.
- McNeel 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(7): 1137–1147. doi: 10.1007/s00262-011-1193-1.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
- Tang PA, Heng DY. Programmed death 1 pathway inhibition in metastatic renal cell cancer and prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2013; 15(2): 98–104. doi: 10.1007/s11912-012-0284-2.
- 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(12): 711–719. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.122.
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy done of age. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 480(7378): 480–489. doi: 10.1038/nature10673.
- 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(6): 2175–2182.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411–422. doi: 10.1056/NEJMoa1001294.
- 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(1): 137–147. doi: 10.1007/s00262-012-1317-2.
- Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(18): 1388–1397. doi: 10.1093/jnci/djq310.
- 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.
- 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(7): 1099–1105. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0597.
- 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(5): 663–674. doi: 10.1007/s00262-009-0782-8.
- Small EJ, Reese DM, Um B et al. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5(7): 1738–1744.
- 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.
- Cheng ML, Fong L. Beyond sipuleucel-T: immune approaches to treating prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15(1): 115–126. doi: 10.1007/s11864-013-0267-z.
- Schweizer MT, Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: recent developments and future challenges. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33(2–3): 641–655. doi: 10.1007/s10555-013-9479-8.
- Podrazil M, Horvath R, Becht E et al. Phase I/II trial of dendritic-cell based immunotherapy (DCVAC/PCa) combined with chemotherapy in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015; 6(20): 18192–18205.