

Záhady v léčbě prostatického karcinomu

Biologická odlišnost chování nádorů prostaty

Prostatický karcinom je onemocnění s vysokou a stále rostoucí incidencí a prevalencí. Onemocní jím až 10 % mužů v populaci, tvoří 13,5 % všech maligních nádorů v mužské populaci, 3 % mužů na něj zemrou. Prostatický karcinom je však se svojí nízkou biologickou aktivitou onemocněním vymykajícím se běžným terapeutickým zásadám léčit malignitu co nejdřív a agresivně.

Léčebné armamentárium

V iniciálním stadiu může být tato malignita léčena pouhým sledováním, chirurgicky pak radikální prostatektomií, teleradioterapií nebo brachyradioterapií, bezandrogen-deprivační léčby (ADT) nebo s ní. Většina nemocných léčených ADT pro metastatické onemocnění odpovídá dobře na léčbu, ale po určité době, u většiny do tří let od jejího zahájení, u nich dochází k biochemickému a také klinickému relapsu. Metastatické onemocnění má u postižených mužů též velmi pestrou prognózu. 10 % mužů na toto onemocnění zemře do 6 měsíců od zjištění metastáz, 50 % mužů žije déle než 3 roky, 10 % mužů žije déle než 10 let. Po podání hormonální léčby se vyvine rezistence k této léčbě do 1 roku u 10 % nemocných, do 3 let pak u 100 %.

Takto progredující onemocnění nereagující na hormonální léčbu při kastročních hladinách testosteronu se nazývá kastročně rezistentní a je v metastatickém stadiu (mCRPC) příčinou většiny úmrtí. V posledních letech bylo do léčby zařazeno pět nových preparátů, které na základě studií fáze III prodlužují celkové přežití nemocných mCRPC: sipuleucel-T, kabazitaxel, abirateron acetát, enzalutamid a radium-223. V současné době probíhá řada klinických studií zkoumajících efekt imunoterapie vakcinací sipuleucelem-T či rekombinantní vakcínou Prostavac. Ukazuje se, že imunoterapie, aktivující imunitní systém a atakující prostatické nádorové buňky, může být pak užita v jakémkoli stadiu onemocnění, v neoadjuvantním postavení, při biochemickém relapsu po primární léčbě, při terapii CRPC a mCRPC. Léčebné

výsledky imunoterapie však mnohdy přinášejí více otázek než odpovědí. Zatím se nezdá, že léčba mCRPC se stane doménou imunoterapie.

Imunoterapie

Imunoterapie se po svém příchodu jevila jako optimální léčba prostatického karcinomu.

Výzkum ukazuje, že prostatický karcinom je imunologicky modulovanou malignitou, a jako takový by měl být citlivý k imunoterapii. Je to hlavně ze tří důvodů: Relativně velmi pomalý nádorový růst umožňuje vytvoření imunitní odpovědi. Prostata je vysoce diferencovaný orgán, s množstvím vhodných antigenních cílů pro protinádorovou imunoterapii, jako je prostatický specifický antigen (PSA), prostatická kyselá fosfatáza, prostatický specifický membránový antigen (PSMA) a antigen pro kmenové prostatické buňky. Poslední výhodou je možná rychlá identifikace nádorové progresy pomocí PSA, což umožňuje indikovat protinádorové vakcíny ještě v době, kdy sama nádorová populace je minimální.

Hlavním úkolem imunoterapie v onkologii je vyzbrojit imunitní systém schopností rozpoznat a zničit nádorové buňky. Ústředními buňkami v poznávání a destrukci nádorových buněk jsou makrofágy, buňky prezentující antigen (APCs), CD8+, cytotoxické T-lymfocyty (CTL) a NK buňky. Nádory jsou pak schopny potlačovat imunitní odpověď modulací inhibičních cest, vedoucích k supresi aktivity T-buněk. Jsou také schopny vytvořit imunosupresivní buňky, jako Treg a myeloidní supresorové buňky (MDSC). Jsou schopny přímo či nepřímo zprostředkovávat uvolňování imunosupresivních substancí, jako jsou TGF- β a IL-10, které zajišťují imunosupresivní mikroprostředí v tumoru a jeho okolí. Potencionálními cíli imunoterapie jsou pak tyto inhibiční faktory spolu s IL-6, Treg a MDSC a 2,3-deoxygenázou.

Záhady neúspěchu imunoterapie u mCRPC

Sipuleucel-T je autologní vakcína dendritických buněk připravená za použití pacientových mononukleárů, které se získají leukaferézou a jsou ex vivo s rekombinantním fúzním PAP proteinem a GM-CSF (faktor stimulující koloniegranulocytů a makrofágů). Po úspěšném testování ve fázi I + II klinického zkoušení, kdy prokázal dobrou toleranci a u nemocných se

vyvinuly léčebné odpovědi na antigen-specifické T-buňky, prokázal sipuleucel-T dobré vlastnosti i ve III. fázi klinického zkoušení. První dvě studie srovnávaly nemocné s asymptomatickým mCRPC, léčené sipuleucelem-T nebo placebem. Nebyl zaznamenán rozdíl v čase do progresu, ale bylo zaznamenáno signifikantní prodloužení přežití (OS 25,9 měsíce proti 21,4 měsíce a 19,0 měsíce proti 15,7 měsíce).

Studie fáze III, známá jako IMPACT (the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment), ukázala prodloužení mediánu přežití o 4,1 měsíce proti placebo, což vedlo ke schválení sipuleucelu-T agenturou FDA v roce 2010. Medián celkového přežití byl 25,8 měsíce pro sipuleucel-T a 21,7 měsíce pro nemocné léčené placebem. Poměr rizika pro úmrtí byl 0,78 (95%, 0,61–0,68), tedy snížení rizika úmrtí o 22 %. Ve studii nebyl prokázán rozdíl v čase do objektivní progresu, 3,7 měsíce v aktivním rameni proti 3,6 měsíce u placebo (HR 0,95, 95% CI 0,77–1,19, $p = 0,63$).

Tyto klinické zkoušky prokázaly, že sipuleucel-T byl dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími účinky byla infekce v místě podání, přechodné teploty a flu-like symptom. Biologická aktivita sipuleucelu-T byla popsána v další studii neoadjuvantního podání u nemocných s lokalizovaným karcinomem prostaty. Histologické preparáty po vakcinaci měly více než dvojnásobnou koncentraci CD3+ a CD4+ T-buněk na tumorózním rozhraní. Retrospektivní analýza studie IMPACT pak prokázala, že sipuleucel-T měl vyšší klinický dopad u nemocných s nižší bazální hladinou PSA než vyšší. Nemocní s nižší hladinou měli medián OS 41,3 měsíce se 13 měsíci navíc proti placebo, oproti tomu nemocní s vyšší hladinou PSA měli medián přežití 18,4 měsíce a zlepšení jen o 2,8 měsíce. To ukazuje na vyšší efekt sipuleucelu-T u nemocných s časnými stadii onemocnění a dobrými prognostickými znaky.

Pravdou však je, že uvedení sipuleucelu-T do klinické praxe přineslo více otázek než odpovědí. Sipuleucel-T vedl k signifikantnímu prodloužení přežití u nemocných se symptomatickým či minimálně symptomatickým mCRPC, toto zlepšení se však dostavilo bez průkazu měřitelného antitumorózního efektu (čas do progresu, míra objektivní odpovědi a sérologické odpovědi – snížení hladiny PSA o více než 50 %).

GVAX je buněčná vakcína získaná ozářením hormon-senzitivních (LNCaP) a hormon-rezistentních buněčných linií geneticky modifikovaných pro sekreci GM-CSF. Ve fázi klinického zkoušení I/II s eskalovanou dávkou u nemocných s metastatickým karcinomem prostaty prokázala GVAX dobrou toleranci a nízkou toxicitu, a medián celkového přežívání 35

měsíců u vysokého dávkování. Proto byly zahájeny dvě klinické studie fáze III: Vital-1, která randomizovala nemocné s asymptomatickým mCRPC do ramene s GVAX a docetaxelem s prednisonem, a dále studie Vital-2, která randomizovala symptomatické nemocné k docetaxelu anebo neodocetaxelu + GVAX. První fáze studie Vital-1 prokázala < 30% šanci na prodloužení přežití v rameni s vakcínou, proto byla studie ukončena. Ve studii Vital-2 ukázala plánovaná interim analýza trend k více úmrtím a kratšímu OS, proto byla studie ukončena.

PROSTVAC (PSA-TRICOM). Virové vektory jsou aktivní při protinádorové imunoterapii. Mohou napodobovat přírodní infekci a jejich podání vede k indukci imunitní odpovědi proti nádorovému antigenu, který kódují.

Prostvac je vakcína orientovaná na PSA , která byla zkoušena v multicentrické studii fáze II, do které vstoupilo 125 nemocných s minimálně symptomatickým mCRPC; byli randomizováni 2 : 1 do ramene s vakcínou či placebem. Nebyl zaznamenán žádný rozdíl v čase do progresu, ale 8,5měsíční prodloužení mediánu OS (25 měsíců v aktivním rameni proti 16,6 měsíce u placeba, $p = 0,0061$) a 3leté přežití 30 %. V letošním roce by měly být publikovány výsledky studie III. fáze NCT01322490, která celkově zahrnuje 1 298 nemocných s asymptomatickým či minimálně symptomatickým mCRPC, u nichž hlavním cílem bylo prodloužení přežití.

Ani check-point inhibitory?

Check-point inhibitory (inhibitory kontrolních bodů) prokázaly svoji aktivitu zejména v léčbě pokročilého nebo metastatického maligního melanomu. Nově syntetizované molekuly interferují s autoregulačními systémy imunitního systému, tím zvyšují aktivitu T-buněk a potencují protinádorový efekt cílením na imunitní kontrolní body. Nejznámější jsou **ipilimumab** (anti-CTLA 4), protilátka proti PD-1 a jeho ligandu (anti PDL-1).

Ipilimumab je plně humánní monoklonální protilátka, která zvyšuje imunitní odpověď založenou na aktivitě T-buněk. Byl schválen FDA v roce 2011 pro léčbu maligního melanomu. Ve fázi I/II léčby s eskalující dávkou ipilimumabu s radioterapií či bez radioterapie se prokázaly dlouhotrvající léčebné odpovědi. Nejčastějšími nežádoucími účinky byl průjem (54 %), kolitida (23 %) a pruritus (20 %). Byla zahájena studie fáze III, do níž vstoupili nemocní

s metastatickým onemocněním, kteří progredovali při léčbě docetaxelem. Byli randomizováni do ramen s ozářením kostní metastázy a následně s ipilimumabem 10 mg/kg nebo placebem, po 3 týdnech 4 dávky. Nemocní, kteří neprogrezovali, mohli pokračovat v udržovací léčbě ipilimumabem či placebem po každé 3 měsíce. V mediánu délky přežití nebyl popsán žádný rozdíl mezi aktivním ramenem a placebem (11,2 měsíce OS proti 10,0 měsícům, $p = 0,052$). V podskupinách nemocných prokázal ipilimumab prodloužení přežití nemocných s favoritními prognostickými znaky. U nemocných s alkalickou fosfatázou $< 1,5$ násobek horní hranice normy, s hemoglobinem více než 11,0 mg/dl, bez viscerálních metastáz, byl medián OS 22,7 měsíce proti 15,8 měsíce u placeba ($p = 0,0038$).

Další studie fáze III byla zahájena v červnu 2010 a do konce srpna 2015 screenovala 837 nemocných; z 602 bylo 400 náhodně zařazeno do ramene s ipilimumabem a 202 do placebového ramene, 399 nemocných bylo léčeno ipilimumabem a 199 placebem.

Medián počtu dávek byl 4,0 u ipilimumabu (1–17) a 4,0 u placeba (1–16)

Medián věku nemocných byl 69,5 roku u aktivního ramene a 69 let u placeba. Ipilimumab byl podáván v dávce 10 mg/kg nebo placebo každé 3 týdny do celkového počtu 4 dávek, neprogredující nemocní mohli pokračovat s ipilimumabem či placebem každé 3 měsíce.

Medián přežití byl 29,7 měsíce v rameni s ipilimumabem (95% CI, 24,5–32,5 měsíce) proti 29,7 měsíce v placebové větvi (95%, 24,5–32,5 měsíce, HR 1,11, 95,87% CI, 0,88–1,39, $p = 0,3667$). Medián PFS byl 5,6 měsíce u ipilimumabu a 3,8 měsíce v placebovém rameni (HR 0,67, 95,87% CI, 0,55–0,81). Ač ipilimumab prokazuje určitou protinádorovou aktivitu, neprodlužuje přežití nemocných s mCRPC.

Protilátky anti PD-1 a anti PD-L1 nezaznamenaly žádné pozitivní léčebné výsledky, hlavními nežádoucími účinky byla kožní toxicita, průjem a únava.

Bohužel ani u prostatického karcinomu nebyly nalezeny biomarkery, které by predestinovaly nějakou imunitní léčbu u jednotlivých nádorů před stávající standardní terapií.

Naproti tomu náhodně zjištěná aktivita pembrolizumabu vedla k otázce znovuotevření testování anti PD(L)-1 testování u prostatického karcinomu. Nemocní s mCRPC, kteří progredovali při podání enzalutamidu, byli léčeni pembrolizumabem 200 mg i.v. každé 3 týdny 4 dávky, pembrolizumab byl přidán ke standardní léčbě enzalutamidem. U tří z prvních 10 nemocných došlo k rychlému poklesu PSA ($\leq 0,2$ ng/ml). Genetické vyšetření prokázalo u dvou odpovídajících nemocných známky mikrosatelitní instability.

Tasquinimod (Tas) je perorální imunoterapeutický preparát, který má vliv na tumorózní mikroprostředí a působí proti nádorovému růstu. Jedním z molekulárních cílů Tas je imunomodulační protein S 100A9, který hraje roli ve funkci vrozených imunitních buněk, speciálně regulující myeloidní buňky. Cílení na regulační myeloidní buňky nádorového mikroprostředí vede ke snížení potlačení imunity a snížení angiogeneze. Dalším mechanismem snížení angiogeneze je down-regulace kontrolních genů HIF-1 interakcí s histon deacetylázou.

Ve III. fázi klinického zkoušení byli nemocní naivní k chemoterapii s mCRPC a kostními metastázami randomizováni do ramen s Tas (0,25 mg/den – 1 mg/den) jednou denně či placebo do progresse či významné toxicity. Hlavním cílem byl rozdíl času do radiografické progresse rPFS nebo smrti. Celkem bylo randomizováno 1 245 mužů, do ramene s Tas 832, placebo dostalo 413 osob. Charakteristiky nemocných byly v ramenech dobře vyvážené, medián věku byl 71 let, Karnofskyho index vyšší nebo rovný 90 % u 77,3 % nemocných, viscerální metastázy byly přítomny u 21,14 % nemocných.

Výsledky prokázaly dosti podobné závěry jako u ipilimumabu. Medián rPFS byl u centrálního hodnocení 7,0 měsíce (95% CI, 5,8–8,2 měsíce) u Tas a 4,4 měsíce (95% CI, 3,5–5,5 měsíce) u placebo (HR 0,64, 95% CI, 0,54–0,75, $p = 0,001$).

Medián OS byl 21,3 měsíce (95% CI, 19,5–23,0 měsíce) u Tas a 24 měsíců (95% CI, 21,4 – 26,9 měsíce) u placebo (HR 1,1, 95% CI, 0,94–1,28, $p = 0,25$).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vyššího stupně (3, 4) u Tas byla anémie, únavnost, bolesti z nádorových ložisek. Tas v tomto postavení prodloužil čas do progresse, nikoliv přežití nemocných.

Poster 5037, prezentovaný Farhadem Fakhrejhanim na ASCO 2017, se zabýval rolí avelumabu v léčbě metastatického CRPC. Jednalo se o extenzi studie fáze I JAVELIN, zkoumající avelumab v dávce 10 mg/kg u nemocných s CRPC, kteří progredovali při předchozí léčbě. Nemocní, kteří progredovali s antagonisty androgenních receptorů (ARA), mohli vstoupit do studie a pokračovat v ARA. Avelumab byl aplikován v hodinové infúzi každé 2 týdny, s kontrolním vyšetřením efektu po 6 týdnech. Bylo léčeno 18 nemocných, medián věku byl 67 let. Jedenáct nemocných mělo Gleasonovo skóre vyšší než 8. Osm nemocných bylo předléčeno vakcínou, 4 nemocní dostávali sipuleucel-T a 4 nemocní Prostavac. Sedm nemocných mělo stabilizované onemocnění po > 24 týdnech, PSA doubling time (PSADT) byl

porovnán s dobou před podáním avelumabu a po 3 měsících léčby. Data byla od 17 nemocných, 3 nemocní měli prodloužen PSADT, 7 nemocných ho mělo stabilní a u 7 nemocných byl zkrácen. 5 z 18 nemocných bylo po elevaci PSA léčeno enzalutamidem, z těchto nemocných měl 1 pacient prodloužený PSADT, 2 pacienti stabilní PSADT a 2 pacienti snížený PSADT po 3 měsících sledování. Tři z pěti nemocných měli SD > 24 měsíců, jeden měl SD po 13 týdnů, a jeden měl progredující onemocnění při prvním kontrolním vyšetření. Studie zejména prokázala bezpečnost podání avelumabu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla únavnost.

Závěr neboli méně je více

Karcinom prostaty je prognosticky velice pestré onemocnění. Postihuje zejména muže v 7. a 8. deceniu, a proto je otázkou, zda jsou tito muži schopni využít benefitu terapie, zda není jejich pravděpodobné přežití kratší než možnost nástupu benefitu léčby. Rozsah onemocnění dle klasifikace TNM a Gleasonovo skóre jsou stále dost nedostatečnými zdroji informací, abychom rozhodli, kterého nemocného vůbec léčit a jak. Zatím se zdá, že největší úspěch má vyčkávací taktika: nevyhledávat asymptomatické nemocné v populaci aktivním screeningem, u metastatického onemocnění se pak řídit symptomatologií nemocných více než hladinami prostatického antigenu. Optimální léčba pokročilého onemocnění přes příchod imunoterapie zůstává záhadou a jako taková by měla být pro jednotlivé nemocné striktně individualizována.

1. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–422.
2. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
3. Singh BH, Gulley JL. Therapeutic vaccines as a promising treatment modality against prostate cancer: rationale and recent advances. *Thr Adv Vaccines* 2014; 2: 137–148.
4. Sfanos KS, Bruno RC, Meeker AK, et al. Human prostate-infiltrating CD8+ T lymphocytes are oligoclonal and PD-1+. *Prostate* 2009; 69: 1694–1703.
5. Genitsen WR, Sharma P. Current and emerging treatment options for castration-resistant prostate cancer: a focus on immunotherapy. *J Clin Immunol* 2012; 32: 25–35.

6. Gannon PO, Poisson AO, Delvoye N, et al. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* 2009; 348: 9–17.
7. May KF Jr, Gulley JL, Drake CG, et al. Prostate cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5233–5238.
8. Cha E, Small EJ. Is there a role for immune checkpoint blockade with ipilimumab in prostate cancer? *Cancer Med* 2013; 2: 243–252.
9. Baxevanis CN, Papamichail M, Perez S. Prostate cancer vaccines: the long road to clinical application. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 401–408.
10. Rini BI. Technology evaluation: APC-8015, Dendreon. *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4: 76–79.
11. Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB, et al. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the immunotherapy for prostate adenocarcinoma treatment (IMPACT) trial. *Urology* 2013; 81: 1297–1302.
12. Noguchi M, Kobayashi K, Suetsugu N, et al. Induction of cellular and humoral immune responses to tumor cells and peptides in HLA-A24 positive hormone-refractory prostate cancer patients by peptide vaccination. *Prostate* 2003; 57: 80–92.
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. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009; 115: 3670–3679.
15. Fong L, Weinberg VK, Corman JM, et al. Immune responses in prostate tumor tissue following neoadjuvant sipuleucel-T in patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl. 5): Abstract 181.
16. Garcia JA. Sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an insight for oncologists. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3: 101–108.
17. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 40–47.
18. Sternberg C, Armstrong A, Pili R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of tasquinimod in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2636–2643.