

PROTITUMORSKE VAKCINE ZA ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE - KJE SMO OSTALI?

Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Rak prostate je eden glavnih vzrokov smrti pri moških. Do danes je bilo pri napredovalem raku prostate v kliničnih raziskavah preskušanih pet različnih pristopov s protitumorskimi vakcinami. Čeprav so preskušane vakcine v raziskavah bile dobro prenosljive in zmožne vsaj do neke mere izzvati imunski odziv proti raku prostate, njihova klinična učinkovitost žal ni bila dokazana in zato njihova uporaba v vsakodnevni klinični praksi ni upravičena. Trenutno je edina odobrena vakcina za zdravljenje napredovelega raka prostate avtologna vakcina sipuleucel-T, ki jo je odobril Ameriški urad za prehrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA). V prihodnje več obeta uporaba vakcin v kombinaciji z drugimi imunomodulatorji.

Ključne besede: vakcina, rak prostate, odporen proti kastraciji, sipuleucel-T

Uvod

Za radikalno zdravljenje lokaliziranega in lokalno napredovelega raka prostate sta na voljo kirurško zdravljenje in/ali radioterapija, vendar se pri približno eni tretjini tako zdravljenih bolnikov bolezen ponovi. Približno ena tretjina bolnikov, pri katerih se rak prostate ponovi, zaradi raka prostate tudi umre. Redko je rak prostate razsejan že ob odkritju bolezni. Odtegnitev androgenov (t. i. kastracijsko zdravljenje) je že več kot 60 let temelj sistemskega zdravljenja napredovelega raka prostate. Pri nekaterih bolnikih razsejan rak prostate kljub kastraciji nezadržno napreduje v rak prostate, ki je odporen proti kastraciji (angl. metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC), ki običajno vodi v smrt. V zdravljenju mCRPC so danes na voljo antiandrogeni 2. generacije, kemoterapija s taksanskimi citostatiki, nekatera tarčna zdravila (npr. zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze, PARP) in teranostično zdravljenje.

Na splošno velja, da s pomočjo protitumorskih vakcin poskušamo ustrezno aktivirati imunski odziv bolnika, ki je posledično zmožen prepoznati in uničiti rakave celice. To lahko dosežemo z aplikacijo: (i) inaktiviranih, včasih tudi nekoliko spremenjenih rakavih celic, (ii) določenih celičnih komponent (npr. celih beljakovin ali peptidov, za rak specifičnih ogljikovih hidratov), ki so zmožni aktivirati imunski odziv proti specifičnim tumorskim antigenom, in z aplikacijo (iii) genskih cepiv, kot so virusna, bakterijska, DNA ali RNA cepiva, ki kodirajo s tumorjem povezane antigenske tarče. Rak prostate je za razvoj protitumorskih vakcin zanimiv predvsem iz dveh razlogov. Ker prostata ni življenjsko pomemben organ, so vaccine lahko usmerjene tudi proti antigenom, ki so prisotni v normalnem prostatičnem tkivu. Poleg tega imajo bolniki z napredovalim rakom prostate običajno daljši naravni potek bolezni, kar pomeni, da se tudi počasnejše učinkovanje vakcin lahko izrazi v klinično pomembnih koristih tovrstnega zdravljenja.

V tem preglednem članku razpravljam o vakcinah, ki so pri napredovalem raku prostate bile preskušane v kliničnih raziskavah faze III, ter o drugih vakcinah in kombiniranih pristopih, ki so že bili preskušani ali se trenutno preskušajo.

Celocelične protitumorske vaccine

Pri zgodnjih protimikrobnih vakcinah je celoten patogen bil inaktiviran in nato ponovno apliciran v gostitelja z namenom ustvarjanja zaščitne imunosti proti enemu ali več različnim patogenim antigenom. Tovrsten pristop s celocelično vakcino bi v zdravljenju raka lahko imel prednosti, saj se ciljni antigeni, specifični za tumor, med različnimi bolniki lahko razlikujejo. Imunogenost celoceličnih tumorskih vakcin je možno povečati na različne načine, vključno s transfekcijo tumorskih celic z geni, ki kodirajo različne citokine. Ta pristop je bil preskušen na Dunningovem modelu raka prostate pri podganah, pri katerem je ortotopna injekcija singenske celične linije raka prostate MatLyLu povzročila razrast anaplastičnih, od androgena neodvisnih tumorjev, ki so spontano metastazirali. Medtem ko imunizacija podgan z obsevanimi celicami MatLyLu ni ustvarila nobene zaščite pred poznejšim injiciranjem živih tumorskih celic, je predhodna transfekcija obsevanih celic MatLyLu z geni za izražanje interleukina (IL)-2 ali faktorja za stimulacijo granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) bila bolj učinkovita. Ta pristop, splošno znan kot GVAX, je bil nato preskušan pri bolnikih z rakom prostate. Uporabljene so bile alogenske celične linije raka prostate, na katerih je bila opravljena transfekcija gena za izražanje GM-CSF. Ta pristop je bil preskušan v petih kliničnih raziskavah faze I/II, ki

so vključevale tudi bolnike z mCRPC. V teh raziskavah so raziskovalci opazili upočasnitev nadaljnje rasti ali stabilizacijo serumske vrednosti PSA. Na podlagi opažanj, ki so kazala, da bi vakcina GVAX lahko upočasnila napredovanje raka prostate, sta bili izvedeni dve randomizirani preskušnji faze III za oceno učinkovitosti vakcine GVAX pri bolnikih z mCRPC. V teh dveh kliničnih raziskavah sta vakcina GVAX v monoterapiji (VITAL-1) oziroma kombinacija vakcine GVAX in docetaksela (VITAL-2) bili primerjani z docetakselom. Medtem ko vmesna analiza raziskave VITAL-1 ni pokazala možnosti izboljšanja celotnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih z GVAX, je vmesna analiza raziskave VITAL-2 pokazala celo večjo smrtnost pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombiniranim zdravljenjem. Posledično sta obe raziskavi bili predčasno zaključeni in klinični razvoj vakcine GVAX pri raku prostate ustavljen.

Druga oblika celoceličnega cepiva so avtologne dendritične celice (DC), ki so gojene *ex vivo* z RNA iz avtolognih tumorskih celic ali z alogenimi celičnimi linijami raka prostate. Na primer, vakcina DCVAC/PCa se sestoji iz avtolognih DC, ki so gojene *ex vivo* skupaj s celicami raka prostate poli(I:C) in LNCaP in nato bolniku aplicirane podkožno. V klinični raziskavi faze III VIABLE, v katero so bili vključeni bolniki z mCRPC, kombinacija DCVAC/PCa in docetaksela v primerjavi s placebom ni izboljšala celotnega preživetja in ostalih klinično pomembnih izidov.

Za tumorski antigen specifične vakcine

Pri razvoju cepiv proti virusu hepatitisa B (HBV) se je uporaba cepiv, osredotočenih na specifičen antigen, izkazala za bolj učinkovito kot uporaba celotnega virusa. Podobno bi tudi protitumorske vakcine pri raku prostate, ki so usmerjene proti specifičnim antigenom, lahko bile bolj učinkovite kot celocelične tumorske vakcine. V primeru rekombinantnih proteinskih vakcin (na primer cepiva, usmerjenega proti površinskemu antigenu HBV) so dokazali, da je mogoče imunogenost vakcine povečati z uporabo citokinskega adjuvansa, kot je na primer GM-CSF.

Znanih je več peptidnih epitopov, ki izhajajo iz več proteinov, specifičnih za prostato, vključno z antigenom, specifičnim za prostato (PSA), prostatično kislino fosfatazo (angl. prostatic acid phosphatase, PAP) in za prostato specifičnim membranskim antigenom (PSMA). Zgodnja klinična preskušanja so pokazala, da so tovrstne vakcine varne in da z adjuvansi ali brez njih lahko izzovejo imunski odziv proti raku prostate. Razvili so personalizirana peptidna cepiva, v katerih je 14 peptidov povezanih z rakom prostate. Vsak peptid je bil izbran na podlagi bolnikove obstoječe

imunosti na specifične peptide pred cepljenjem bolnikov z mCRPC. Tovrstno zdravljenje v klinični raziskavi faze III v primerjavi s placebom ni izboljšalo celotnega preživetja pri bolnikih z mCRPC, ki so predhodno že prejeli kemoterapijo z docetakselom.

Vemo, da imajo dendritične celice (DC) sposobnost predelati eksogene antigene in tako aktivirati T-celični imunski odziv. Sipuleucel-T so avtologne periferne krvne celice, pridobljene z levkaferozo, obogatene s populacije monocitov in gojene *ex vivo* s proteinskim konjugatom humane PAP in GM-CSF in potem infundirane nazaj bolnikom. V zgodnjih kliničnih preskušanjih so vsi sodelujoči bolniki z mCRPC razvili T-celični odziv na fuzijski protein PAP-GM-CSF. Pri 19 % bolnikov se je vrednost serumskega PSA znižala za vsaj 25 %. V klinični raziskavi IMPACT faze III je pri asimptomatskih bolnikih z mCRPC sipuleucel-T v primerjavi s placebom izboljšal celotno preživetje (25,9 vs. 21,4 mes.; HR 1,43; $P = 0,01$). V tej raziskavi med primerjanima skupinama niso dokazali razlik v drugih izidih. Neželeni učinki sipuleucela-T so mrzlica, zvišana telesna temperatura, glavobol, mialgije in gripi podobni simptomi. Ameriški FDA je sipuleucel-T za zdravljenje bolnikov z zgodnjim mCRPC odobril, Evropska agencija za zdravila (EMA) pa ne. Ker je glavna naloga imunskega sistema prepoznavanje mikrobnih okužb in odziv nanje, bi za pripravo protitumorskih vakcin bilo smiselno uporabiti virusne in bakterijske vektorje. Verjetno je najbolje raziskan pristop z uporabo vektorjev vakcinije in drugih poksvirusnih vektorjev. Virus vakcinije je DNK ortopoksvirus, ki se razmnožuje v celični citoplazmi. Celice okužene z virusom vakcinije izražajo peptide iz virusno pridobljenih proteinov s pomočjo molekul glavnega histokompatibilnega kompleksa (MHC)-I, kar stimulira T-celični odziv proti peptidom. Poleg tega ima virus vakcinije relativno velik genom in je zato idealen vektor za dostavo genov, ki kodirajo velike proteine. Izsledki na živalskih modelih in v zgodnjih kliničnih raziskavah kažejo, da imunizacija z rekombinantnim virusom vakcinije, ki izraža ciljni antigen (npr. PSA), lahko izzove močan T-celični odziv. Poleg GM-CSF je bila raziskana tudi vključitev drugih imunomodulatornih faktorjev neposredno v vektorje. Natančneje, rezultati predkliničnih raziskav so pokazali, da so poksvirusni vektorji, ki kodirajo tri T-celične kostimulatorne molekule – B7-1, ICAM1, in z levkocitno funkcijo povezani antigen 3 (LFA3) (TRICOM) – skupaj s ciljnim antigenom bolj učinkoviti kot virusni vektorji, ki kodirajo samo tarčni antigen. Čeprav je uporaba vektorjev vakcinije (PROSTVAC-V) in kozjih koz (PROSTVAC-F), ki kodirata PSA in TRICOM v klinični raziskavi faze II, vodila v izboljšanje preživetja v

primerjavi s placebom pri bolnikih z zgodnjim mCRPC, klinična raziskava faze III te dobrobiti ni potrdila.

Zaključek

Do danes je bilo pri bolnikih z rakom prostate v kliničnih raziskavah faze III preskušanih pet različnih pristopov s protitumorskimi vakcinami (GVAX, DCVAC/PCa, večepitopsko peptidno cepivo, sipuleucel-T in PROSTVAC). Edina vakcina, ki jo je odobril FDA, je sipuleucel-T. Ti pristopi so varni in sposobni izzvati protitumorsko imunsko aktivnost, ki pa se žal ne prevede v klinično pomembno učinkovitost. Veliko se pričakuje od kombiniranih terapij, ki bodo poleg protitumorskih vakcin vključevale tudi druge sodobne oblike imunoterapije.

Literatura

1. Vogelzang NJ, Beer TM, Gerritsen W, Oudard S, Wiechno P, Kukielka-Budny B, et al. Efficacy and Safety of Autologous Dendritic Cell-Based Immunotherapy, Docetaxel, and Prednisone vs Placebo in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The VIABLE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(4):546-52.d
2. Ward JE, McNeel DG. GVAX: an allogeneic, whole-cell, GM-CSF-secreting cellular immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:1893–902
3. Noguchi M, Fujimoto K, Arai G, Uemura H, Hashine K, Matsumoto H, et al. A randomized phase III trial of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. *Oncol Rep.* 2021;45(1):159-68.
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22
5. Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, Ng S, Agarwal N, Parker CC, et al. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1051-61.