

Tumorvakzination bei Prostata-Karzinom

Neue immunologische Therapieformen

Die Vorstellung, dass das Immunsystem in der Lage ist, die Entstehung und den Verlauf maligner Erkrankungen zu beeinflussen, hat eine lange wissenschaftliche Geschichte. Sie beruhte initial auf kasuistischen, aber sehr eindrücklichen Beobachtungen von Remissionen bei Krebserkrankungen nach schweren Infektionen, die William Coley Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals therapeutisch zu nutzen versuchte (1, 2).

L'idée que le système immunitaire est capable d'influencer le développement et la progression des maladies malignes, a une longue histoire scientifique. Elle était basée initialement sur des observations casuistiques, mais très impressionnantes, de rémissions de cancer après des infections graves, que William Coley a essayé d'utiliser en thérapeutique pour la première fois au début du 20ème siècle (1, 2).

Gerade in den letzten Jahren haben Fortschritte im Bereich der Tumorimmunologie zu einem Verständnis der zugrundeliegenden immunologischen Mechanismen geführt. So konnten eine Vielzahl von Tumorantigenen entdeckt, und Effektor- und immunoregulatorische Mechanismen, die im Tumor aktiv sind, aufgedeckt werden. So wissen wir heute, dass das Immunsystem eine duale Rolle bei der Tumorabwehr spielt: einerseits führen Lymphozyten zur Eliminierung von Tumorzellen, andererseits kann der immunologische Druck Tumorzellen so verändern, dass diese letztendlich der Immunabwehr entkommen (sog. Immuno-Editing) (3).

Die Immuntherapie von Tumoren umfasst verschiedene Therapieformen und ist mittlerweile fester Bestandteil der onkologischen Therapie. So ist die Gabe verschiedener Antikörper im Verbund mit Radio- und Chemotherapie ein etabliertes Verfahren im onkologischen Alltag. Ein weiteres Verfahren ist die Vakzinierung von Patienten, bei der das Immunsystem des Patienten gegen spezifische Tumorantigene aktiviert werden soll, um Tumor-reaktive T-Zellen zu generieren. Die vor kurzem publizierten Daten von zwei randomisierten Studien, die eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom durch den T-Zell-stimulierenden Antikörper Ipilimumab gezeigt haben und die nun zur Zulassung durch die FDA und die EMEA geführt haben, machen den Weg frei für immunologische Therapien in der Onkologie (4, 5).

Prostatakarzinom – ein immunogener Tumor

Traditionell gilt das Melanom aufgrund der reichlich vorhandenen Tumorantigene und der zellulären Infiltrate als immunogener Tumor. Die Forschung der letzten Jahre konnte aber zeigen, dass immunologische Mechanismen auch bei vielen anderen Tumoren eine entscheidende Rolle spielen. So konnte auch beim Prostatakarzinom gezeigt werden, dass multiple Tumorantigene wie Diffe-



Sacha I. Rothschild, MD PhD
Basel



Prof. Dr. med. Alfred Zippelius
Basel

renzierungs- und Cancer-Testis Antigene exprimiert werden (6). Im Stroma lassen sich eine Fülle von immunologischen Effektorzellen wie z.B. CD4 und CD8 Lymphozyten nachweisen, die gegen die Tumorzellen gerichtet sind. Mechanismen einer lokalen Immunsuppression wie das Vorhandensein von regulatorischen T-Zellen unterdrücken allerdings zumeist die Abwehrfunktionen dieser Effektorzellen. Das vorhandene Repertoire an Immunzellen könnte so im Rahmen einer effektiven Immuntherapie rekrutiert werden.

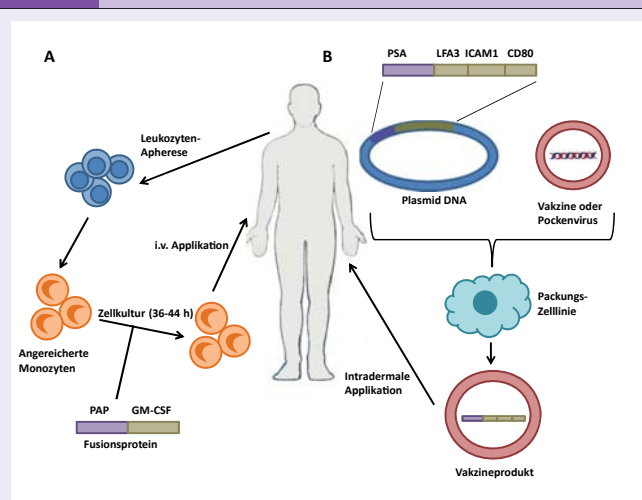
Interessanterweise haben auch konventionelle Therapien erhebliche immunologische Wirkungen. So induziert die Androgenablation ein erhebliches oligoklonales T-Zellinfiltrat, das vermutlich eine Antigen-spezifische Immunantwort darstellt. Inwieweit der klinische Erfolg einer anti-hormonellen Therapie von diesem Immunzell-Infiltrat abhängt, ist derzeit unklar. Allerdings suggeriert diese Beobachtung, dass sich gerade mit dieser Therapie synergistische therapeutische Effekte ergeben könnten.

Personalisierte Vakzinierung mit Sipuleucel-T

Das Ziel einer Immunotherapie bei malignen Erkrankungen ist die Aktivierung einer Population von Effektor T-Zellen, die zu den Tumorzellen migrieren und diese spezifisch angreifen. Bei Antigen-spezifischen Therapieansätzen wird ein Tumor-assoziiertes Antigen zum Ziel der T-Zellen gemacht, entweder indem dieses ex vivo auf eine Antigen-präsentierende Zelle geladen oder auf DNA oder Protein Ebene in einen Vakzinierungsvektor eingebracht wird. Beim Prostatakarzinom hat sich das PSA als mögliches Tumorantigen angeboten, da es sehr spezifisch für Prostatagewebe ist. Weitere mögliche Antigen sind PAP (prostatic acid phosphatase) und PSMA (prostate-specific membrane antigen).

Sipuleucel-T (Provenge, Dendreon Inc.) ist eine personalisierte Vakzine, die individuell für jeden Patienten produziert wird (7). Durch eine Leukapherese werden durch eine Dichtegradient-Zentrifugation Monozyten des Patienten gewonnen. Diese werden mit einem Fusionsprotein aus GM-CSF (granulocyte-macrophage colonystimulating factor) und PAP inkubiert und anschließend intravenös verabreicht. Diese autologen Monozyten

ABB. 1 Vakzinierung mit Sipuleucel-T und ProstVac VF



A: Sipuleucel-T basiert auf Zellen, die aus einer Leukozyten-Apherese vom Patienten gewonnen wurden. Die Anreicherung von Monozyten aus dieser Apherese geschieht in einem zentralen Labor. Diese Monozyten werden während 36-44 Stunden mit einem spezifischen Fusionsprotein, gebildet aus GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) gekoppelt an das Ziel-Antigen PAP (prostatic acid phosphatase), inkubiert. Das Produkt wird intravenös appliziert. Im menschlichen Körper entwickeln sich die Monozyten zu reifen und kompetenten Antigen-präsentierenden Zellen, welche PAP den körpereigenen T-Zellen präsentieren und das Immunsystem aktivieren.

B: ProstVac VF besteht aus einem DNA Plasmid, das für das Ziel-Antigen PSA und drei weitere co-stimulatorische Moleküle (LFA3, ICAM1 und CD80) codiert. Das Plasmid wird in einer Packungszelllinie in einen Poxvirus integriert und stellt so das Vakzinierungsprodukt dar. Die Vakzine wird intradermal verabreicht, wo sie die epithelialen Zellen infiziert. Der daraus entstehende Zeldébris (inklusive dem Zielantigen PSA) wird von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und den körpereigenen T-Zellen präsentiert. Eine weitere Möglichkeit der Antigenpräsentation ist die direkte Infektion von Antigen-präsentierenden Zellen, z.B. Langerhanszellen der Haut.

nach: Drake CG(6)

reifen in der Folge zu Antigen-präsentierenden Zellen und aktivieren PAP-spezifische CD4+ und CD8+ T-Zellen, welche im Patienten zum Tumor rekrutiert werden und dort eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort induzieren (Abb. 1a).

Mittlerweile sind drei Phase III-Studien mit Sipuleucel-T abgeschlossen und das Produkt wurde 2010 durch die FDA zugelassen. In der D9901 Studie wurde Sipuleucel-T bei 127 Patienten mit asymptomatischem, metastasiertem Prostatakarzinom gegen Placebo verglichen. Die Zeit bis zur Progression wurde als primärer Endpunkt festgelegt und war nicht unterschiedlich. Das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt hingegen wurde durch Sipuleucel-T signifikant verlängert (25.9 vs. 21.4 Monate, $p=0.01$) (8).

Eine zweite randomisierte Studie (D9902A) zeigte ebenfalls einen Trend zu einem verlängerten Überleben (19.9 vs. 15.7 Monate), allerdings bei fehlender statistischer Signifikanz ($p=0.331$). Die integrierte Analyse beider Studien zeigte eine relative Reduktion des Sterberisikos um 33% für mit Sipuleucel-T behandelte Patienten gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (7).

In der IMPACT-Studie (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment) wurden 512 Patienten mit metastasiertem kastrations-refraktärem Prostatakarzinom zwischen Sipuleucel-T und Placebo randomisiert. Die Studie zeigte ein signifikant längeres Überleben als primären Endpunkt (25.8 vs. 21.7 Monate, $p=0.03$; Abb. 2) (9). Die häufigsten Nebenwirkungen von Sipuleucel-T sind Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen.

Virale und Zell-basierte Vakzinen

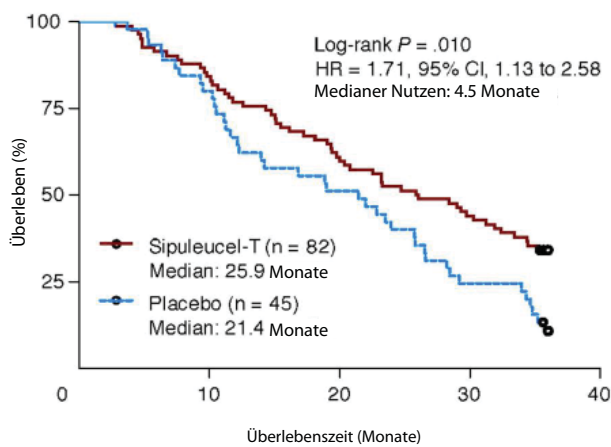
ProstVac VF (Bavarian Nordic) ist eine Kombination aus zwei verschiedenen Poxviren, die für PSA und zudem zusätzliche immunstimulatorische Moleküle (B7.1, ICAM-1 und LFA-3) codieren (Figure 1b). In einer Phase III-Studie wurden 82 Patienten zwischen ProstVac VF plus GM-CSF und Placebo plus GM-CSF randomisiert. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, das nicht unterschiedlich war, wohingegen das Gesamtüberleben signifikant verbessert wurde (median 25.1 vs. 16.6 Monate, $p=0.0061$). Neben lokalen Hautreaktionen kam es zu Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Arthralgien (10). Die Diskrepanz zwischen progressionsfreiem und Gesamtüberleben, wie sie bei beiden diskutierten Substanzen gezeigt wurde, ist nicht genau geklärt. Allerdings kann die Immuntherapie in Bezug auf das Ansprechen nicht mit einer klassischen Chemotherapie verglichen werden. Es besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass die Aktivierung einer spezifischen Immunantwort ein verzögertes klinisches Ansprechen zur Folge hat. So könnte diese erst mit einer gewissen Latenz zu einer prolongierten Krankheitsstabilisierung und damit zu einem klinischen Nutzen führen.

GVAX (BioSante) ist eine Zell-basierte Vakzine, wobei GM-CSF transduzierte Tumorzellen als Vakzine verwendet werden. Diese Vakzine wird intradermal appliziert und rekrutiert Antigen-präsentierende Zellen und T-Zellen und induziert dadurch eine Immunantwort. Prostata GVAX basiert auf den allogenen Zelllinien LnCap (Androgen-sensibel) und PC3 (kastrationsrefraktär). Erste klinische Studien zeigten ermutigende Resultate mit dem Nachweis von spezifischen Antikörpern (11, 12). Eine Phase III-Studie zeigte aus verschiedenen, unter anderem methodologischen Gründen ein negatives Resultat (13). Interessanterweise scheint es einen Zusammenhang zwischen der Tumorlast und dem Nutzen einer Immuntherapie beim Prostatakarzinom zu geben. Eine retrospektive Analyse einer Studie mit ProstVac VF konnte zeigen, dass nur Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung (ermittelt mittels Halabi Nomogramm(14)), von der Therapie profitieren konnten (15).

Immunmodulatorische Antikörper

Neben den oben diskutierten immuntherapeutischen Ansätzen besteht die Möglichkeit, mittels sog. Immun-modulatorischer Antikörper, Inhibitoren der T-Zellantwort zu blockieren und somit die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu verstärken. Unter diesen Inhibitoren von immunologischen Signalproteinen ist der spezifische Antikörper gegen das T-Lymphozyten Antigen 4 (CTLA4), Ipilimumab (MDX-010; Bristol-Myers Squibb) am weitesten entwickelt. Die Bedeutung von CTLA4 in der Immunantwort wurde im Tierversuch demonstriert (16). Die Blockade von CTLA4 wurde bei verschiedenen Tumoren untersucht, die bisher überzeugendsten Daten stammen aus der Behandlung des malignen Melanoms. Dabei konnte Ipilimumab in der Kombinati-

ABB. 2 Gesamtüberleben in der D9901-Studie



nach: Small EJ et al. (8)

127 Patienten mit kastrationsrefraktärem, asymptomatischem Prostatakarzinom wurden zwischen einer Therapie mit Sipuleucel-T und Placebo randomisiert. Das mediane Überleben betrug 25.9 vs. 21.4 Monate (HR 1.79, 95%CI 1.13–2.56, p=0.01).

Zusammenfassung

Die Bedeutung von immunologischen Faktoren beim Prostatakarzinom ist im Vergleich zu den klassischen immunologisch getriggerten Tumoren (Melanom, Nierenzellkarzinom) eine neue, aber therapeutisch wichtige Erkenntnis. Sowohl der Nachweis von diversen Tumorantigenen wie auch von immunologischen Effektorzellen legten den Grundstein für die Erforschung von Vakzinierungstherapien und immunmodulatorischer Behandlungsansätze.

Unter den Vakzinen ist Sipuleucel-T am weitesten fortgeschritten und in mehreren Phase III-Studien untersucht. Ein neuerer interessanter Therapieansatz ist die Beeinflussung von Schlüssel-molekülen der Immunantwort. Hier spielt unter anderem CTLA4 eine wichtige Rolle und dessen Hemmung durch Ipilimumab scheint auch beim Prostatakarzinom von klinischer Bedeutung zu sein.

Sacha I. Rothschild, MD, PhD

Prof. Dr. med. A. Zippelius

Universitätsspital Basel
Medizinische Onkologie
Petersgraben 4, 4031 Basel
zippeliusa@uhbs.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

on mit Dacarbazine gegenüber der alleinigen Therapie mit Dacarbazine in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Melanoms eine signifikante Überlebensverlängerung zeigen (4). Bei vorbehandelten Patienten führte die Therapie mit Ipilimumab ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (5).

Bei Patienten mit Prostatakarzinom wurde Ipilimumab in einer Phase I-Studie getestet. Dabei wurden 14 Patienten mit Ipilimumab behandelt, wovon 2 Patienten einen PSA-Abfall um über 50% zeigten. Die Therapie war insgesamt gut verträglich, wobei ein Patient eine Grad 3 Autoimmunitätsreaktion zeigte (17).

Zur Zeit laufen zwei Phase III-Studien mit Ipilimumab. Die eine Studie (NCT01057810) vergleicht Ipilimumab gegen Placebo bei kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom bei Patienten, die nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden. Die zweite Studie (NCT00861614) untersucht Ipilimumab gegenüber Placebo nach Radiotherapie bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach einer Vorbehandlung mit Docetaxel.

Ein weiterer immunologischer Angriffspunkt ist das Molekül PD1 (programmed cell death 1). Laborarbeiten fanden B7-H1 als Liganden von PD1 und konnten zeigen, dass deren Interaktion zu einer Inhibierung von T-Zellen führt (18, 19). In Tierversuchen führte eine PD1 Hemmung zu einer verstärkten Immunantwort gegen Tumoren (20, 21). Bei Nierenzellkarzinomen konnte gezeigt werden, dass eine vermehrte Expression von B7-H1 mit einer schlechteren Prognose einherging (22). Beim Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass die Prostata infiltrierende CD8+ T-Zellen PD1 exprimieren (23). Eine Phase I-Studie eines humanen PD1 Antikörpers (MDX-1106, Bristol-Meyers Squibb) zeigte eine gute Verträglichkeit und ein Ansprechen bei diversen soliden Tumoren, darunter auch Prostatakarzinome (24). Zur Zeit läuft eine Phase Ib-Studie (NCT00730639) mit dieser Substanz bei verschiedenen, fortgeschrittenen soliden Tumoren.

Take-Home Message

- ◆ Bisher ist als einzige Immunotherapie die Vakzine Sipuleucel-T in den USA durch die FDA zugelassen
- ◆ In Europa und in der Schweiz gibt es noch keine zugelassene Substanz
- ◆ Zur Zeit laufen jedoch mehrere interessante Studien mit Vakzinen oder immunmodulatorischen Substanzen
- ◆ In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass Patienten mit Prostatakarzinom an interdisziplinären Tumorkonferenzen besprochen werden, um diesen Patienten die Möglichkeit zur Teilnahme an klinischen Studien zu ermöglichen und so die Entwicklung dieser neuen Substanzen zu fördern

Mots clés

- ◆ Jusqu'ici, le vaccin sipuleucel-T est la seule immunothérapie approuvée aux États-Unis par la FDA
- ◆ En Europe et en Suisse il n'y a pas de substance approuvée
- ◆ Cependant, à l'heure actuelle, plusieurs études intéressantes sont en cours avec des vaccins ou des agents immunomodulateurs
- ◆ Dans ce contexte, il est important que les patients atteints de cancer de la prostate soient discutés dans des conférences de tumeurs interdisciplinaires pour offrir à ces patients la possibilité de participer à des études cliniques et de favoriser ainsi le développement de ces nouveaux composés

solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3167-75.

Literatur:

1. Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med.* 1910;3(Surg Sect):1-48.
2. Coley WB. End Results in Hodgkin's Disease and Lymphosarcoma Treated by the Mixed Toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus, Alone or Combined with Radiation. *Ann Surg.* 1928 Oct;88(4):641-67.
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011 Mar 25;331(6024):1565-70.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23.
6. Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2010 Aug;10(8):580-93.
7. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, 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 Aug 15;115(16):3670-9.
8. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, 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 Jul 1;24(19):3089-94.
9. 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 Jul 29;363(5):411-22.
10. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, 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 Mar 1;28(7):1099-105.
11. Small EJ, Sacks N, Nemunaitis J, Urba WJ, Dula E, Centeno AS, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting allogeneic cellular immunotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Jul 1;13(13):3883-91.
12. Nguyen MC, Tu GH, Koprivnikar KE, Gonzalez-Edick M, Jooss KU, Harding TC. Antibody responses to galectin-8, TARP and TRAP1 in prostate cancer patients treated with a GM-CSF-secreting cellular immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Sep;59(9):1313-23.
13. Higano C, Saad F, Somer B, Curti B, Petrylak D, Drake CG, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). *American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium.* 2009;LBA150.
14. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 1;21(7):1232-7.
15. Gulley JL, Arlen PM, Madan RA, Tsang KY, Pazdur MP, Skarupa L, 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.* 2009 May;59(5):663-74.
16. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science.* 1995 Nov 10;270(5238):985-8.
17. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Mar 15;13(6):1810-5.
18. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999 Dec;5(12):1365-9.
19. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000 Oct 2;192(7):1027-34.
20. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Sep 17;99(19):12293-7.
21. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005 Feb 1;65(3):1089-96.
22. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Co-stimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Dec 7;101(49):17174-9.
23. Sfanos KS, Bruno TC, Meeker AK, De Marzo AM, Isaacs WB, Drake CG. Human prostate-infiltrating CD8+ T lymphocytes are oligoclonal and PD-1+. *Prostate.* 2009 Nov 1;69(15):1694-703.
24. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory