

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde immünoterapi: sipuleucel-T

Immunotherapy for the treatment of castration resistant prostate cancer: sipuleucel-T

Dr. Güven Aslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Sipuleucel-T, (PROVENGE®) kastrasyon (hormon) dirençli prostat kanseri tedavisinde otolog hücreli immünoterapi sağlayan bir aşıdır. Hastadan plazmaferez ile alınan periferik kandaki antijen sunan hücrelerin (monositler ve lenfositler), hedeflenen prostat kanser hücre proteini PAP ve GM-CSF ile kültüre edilmesiyle elde edilmektedir. Sipuleucel-T ile yapılan faz III çalışmada (IMPACT çalışması) sipuleucel-T'nin plaseboya göre 4.1 aylık sağkalım avantajı gösterilmiştir. Progresyona kadar geçen süre arasında ise fark bulunmamıştır. Sipuleucel-T prostat kanseri tedavisinde FDA onayı alan ilk aşıdır. Sipuleucel-T; HDPK tedavisinde etkili bir tedavi olarak kabul edilmekle birlikte yaygınlığını ve güncel pratikteki kullanımını asıl belirleyecek olan tedavi maliyetidir.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, immünoterapi, Sipuleucel-T

ABSTRACT

Sipuleucel-T (PROVENGE®), is a cellular immunotherapy for the treatment of hormone refractory prostate cancer. Sipuleucel-T is a cellular immunotherapy consisting of autologous peripheral blood mononuclear cells, obtained by leukapheresis and cultured with a recombinant human protein (PAP-GM-CSF) consisting of prostatic acid phosphatase linked to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Studies have shown that (IMPACT Trial) patients treated who received sipuleucel-T had a 4.1 month improvement in median overall survival compared to control treatment. There was no difference in time-to-progression under treatment. Sipuleucel-T is the first FDA approved immunotherapy agent for the treatment of prostate cancer. Although it an effective treatment option for castration resistant prostate cancer, its widespread use and clinical applications are dependent to economic factors.

Key words: prostate cancer, immunotherapy, sipuleucel-T

İletişim (✉): aslang@deu.edu.tr

Kastrasyona dirençli prostat kanserli (KDPK) hastalarda günümüzdeki standart tedavi yöntemi kemoterapidir. Dosetaksi tabanlı kemoterapi rejimlerinin sağkalım üzerindeki belirgin olumlu etkileri gösterilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur (1). Ancak yaşam süresine olan bu olumlu etkinin sınırlı süre ile kalması ve birçok istenmeyen yan etkinin de birlikte bulunması yeni tedavi arayışlarına yöneltmektedir. Prostat kanseri oluşumunda rol oynayan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, sitokrom P17 inhibitörleri, yeni KT rejimleri, hedef tedaviler ve immünoterapiler konusunda pek çok klinik araştırma ve sonuçta yeni tedaviler ortaya çıkmıştır.

Prostat kanserinin yavaş büyüyen bir tümör olması, immünoterapinin bu grup hastada uygulanmasının temel dayanağını oluşturmaktadır. Bu derlemede immünoterapi grubunda yer alan Sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon, Seattle, WA, USA) in etkinliği, güvenilirliği ve klinik uygulamadaki yeri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

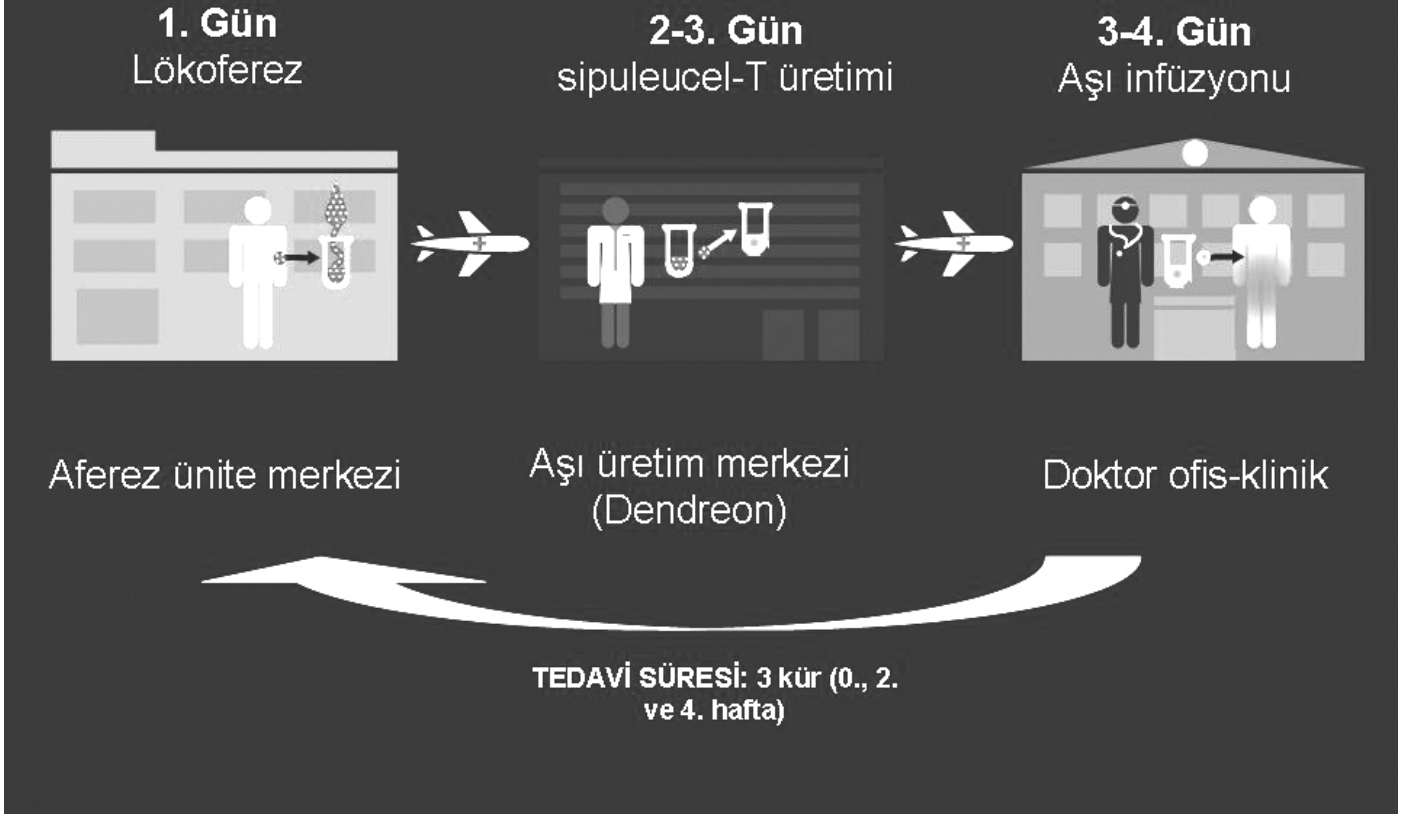
Kanser immünoterapisi bireyin kendi immun sistemini stimule edip antitumor etki yaratması esasına dayanmaktadır. Normal sağlıklı bireylerde immünotolerans nedeniyle kişinin kendi hücrelerine karşı bir immünojenik reaksiyon gerçekleşmemektedir. Eğer immünotolerans kırılırsa, vücuttaki immün sistem, kendi hücrelerini yabancı bir hücre olarak algılar ve hem normal hücrelere hem de malin hücrelere

karşı immünojenik reaksiyon başlar. Ortadan kaldırılacak malin hücre veya bu hücreye ait bir ürün hastadan alınıp, modifiye edilerek hastaya geri verildiğinde, immün sistem için bu hücre veya hücrelere ait antijenler artık yabancı olarak algılanır ve hücreli ve/veya hücreli immün sistemi aktive ederek yok ederler (2,3,4).

Prostat kanserinde kullanılan immünoterapötik ajanlar, hastanın T lenfositleri ve/veya monoklonal antikorları aracılığıyla anti-tümör etki oluşturmaktadır (2,3) T hücre temelli immünoterapide, T hücre aktivasyonu ile CD8 ve CD4 T hücreleri aktive edilir. Aktive CD8

“Sipuleucel-T, prostat hücre membranında yerleşmiş bir enzim olan prostatik asit fosfataz'a karşı sitotoksik etki yapan dendritik hücre bazlı bir aşıdır. Dendritik hücreler hastadan lökoferez yöntemi ile alınır, PAP ile reaksiyona sokulur, pürifiye edilir ve yeniden hastaya enjekte edilir.”

Sipuleucel-T (PROVENGE) Tedavi Şeması



Şekil 1. Sipuleucel-T tedavi şeması.

T lenfositleri sitotoksik etkileriyle tümör hücrelerini yok eder, aktive CD4 T lenfositleri ise hem CD8 T hücrelerinin hem de T hücrelerine antijen sunan dendritik hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak anti-tümöral etki gösterirler (5).

T hücre aktivasyonu, sitokinler dışında prostat kanseri ile ilişkili peptid yapısındaki antijenlerin (PSA), prostatik asit fosfataz (PAP), prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostein gibi) in vitro ortamda modifiye edilerek bir aşı halinde hastaya geri verilmesiyle de sağlanabilir (5,6). Bu modifiye edilmiş antijenler, dendritik hücreler aracılığıyla T lenfositlerine sunulur ve aktive CD8/ CD4 T lenfositler aracılığıyla anti-tümöral etki başlatılabilir.

Sipuleucel-T, prostat hücre membranında yerleşmiş bir enzim olan prostatik asit fosfataz'a karşı sitotoksik etki yapan dendritik hücre bazlı bir aşıdır. Dendritik hücreler hastadan lökoferez yöntemi ile alınır, PAP ile reaksiyona sokulur, pürifiye edilir ve yeniden hastaya enjekte edilir (7,8). (Şekil 1)

Sipuleucel-T, daha önceden tanımlanmış immünoterapi yaklaşımlarından farklı olarak otolog immünoterapi sağlayan bir aşıdır. Hastadan plazmaferez ile alınan periferik kandaki antijen sunan hücrelerin (monositler ve lenfositler), hedeflenen prostat kanser hücre proteini PAP ve GM-CSF ile kültüre edilmesiyle elde edilmektedir (7,8) Böylece, modifiye PAP ile duyarlaştırılmış antijen sunan hücreler, aynı hastaya geri verildiğinde, PAP üreten prostatta kanserli hücrelerine karşı anti-tümöral etki oluşmaktadır. Ayrıca bu immünoterapi minimal yan etkiyle iyi tolere edilmektedir.

Sipuleucel T tedavisi ayda 3 lökoferez seansı olacak şekilde ayda en fazla bir kür uygulanmaktadır. (0, 2 ve 4. hafta). Lökoferezdten 3-4 gün sonra hastaya Sipuleucel infüzyonu yapılmaktadır (Şekil 1). Tedavi 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmakta, tedaviden yarım saat önce ateş düşürücü ve antihistaminiklerle premedikasyon yapılmaktadır. Tedavi süresi alınan klinik yanıtlara göre belirlenmektedir.

Sipuleucel ile yapılan pek çok çalışma rapor edilmiştir. Genel olarak bakıldığında plaseboya oranla sağkalım avantajı sağladığı birçok çalışmada gösterilmektedir. Randomize

“En son faz III FDA kontrollü çalışmada (IMPACT) sipuleucel-T” nin plaseboya göre 4.1 aylık sağkalım avantajı gösterilmiştir (25.8 vs 21. ay) (7). Üç yıllık toplam sağkalım plaseboya göre %38 oranında fazla bulunmuştur. Bu çalışma sonrası sipuleucel-T FDA onayı almıştır. Sipuleucel- T nin hastalığın progresyonuna kadar geçen süreye etkisi gösterilememiştir.”

Faz II/III çalışmada Sipuleucel-T ve plasebo metastatik asemptomatik prostat kanserli 127 hastada karşılaştırılmıştır (9). İki haftada bir toplam 3 siklus verilen *spileucel-T* plasebo ile karşılaştırılmış; ilaç kolunda 4-5 aylık median sağkalım avantajı saptanmıştır. En son faz III FDA kontrollü çalışmada (IMPACT) *spileucel-T*'nin plaseboya göre 4.1 aylık sağkalım avantajı gösterilmiştir (25.8 vs 21. ay) (7). Üç yıllık toplam sağkalım plaseboya göre %38 oranında fazla bulunmuştur. Bu çalışma sonrası *spileucel-T* FDA onayı almıştır. *Sipuleucel-T* nin hastalığın progresyonuna kadar geçen süreye etkisi gösterilememiştir.

Sipuleucel-T tedavisine ait sorunlar

Sipuleucel-T nin genel sağkalım avantajı olmakla birlikte hastalığın progresyonuna kadar geçen süreye etkisi gösterilememiştir. Bu durum immunoterapinin etkisinin geç ortaya çıkmasına bağlıdır.

Aşılama sonrası immün yanıtın değerlendirilmesinde standart bir yöntem yoktur. Bazı hastalarda, aşı sonrası immün yanıt geç oluşmakta ve buna bağlı olarak PSA'daki düşme daha geç saptanmaktadır (8). Böyle bir durumda, tedaviden geç dönemde fayda görece bir grup hastada, tedavi başında PSA yanıtı gerçekleşemeyecektir. Bu yüzden izlemede, PSA yüksekliği mi, yoksa semptomatik progresyonunun mu ölçüt olarak kabul edilmesi gerektiği tartışmalıdır (4).

Sipuleucel-T çalışmalarında karşılaştırma kolu plasebodur. Ayrıca bu çalışmalarda

“Tedavi alan hastalarda progresyona kadar geçen süre ve PSA yanıtları arasında fark bulunmasa da bugün için median 4.1 ay sağkalım avantajı önemli bir sonuç olarak kabul edilmektedir.”

hasta grubu asemptomatik hastalardan veya minimal semptomatik hastalardan seçilmiştir. Daha kötü durumdaki hasta grubuna ait veriler elimizde yoktur. Bunun yanı sıra daha erken evredeki (kemoterapi öncesinde) tedavi uygulamalarına ait çalışmalar devam etmektedir. *Sipuleucel-T* nin Docetaxel ve diğer ajanlarla karşılaştırmalı ve kombine çalışmaları devam etmektedir. Bu sonuçlar açıklandığında tedavi endikasyonları daha erken evreye çekilebilir düşüncesindeyim. *Sipuleucel-T* nin kullanımındaki belki de en önemli sorun maliyettir. Üç lökoferez seansından oluşan bir kürün maliyeti ABD verilerine göre ortalama 93.000 USD dir. Bunun ülkemiz için maliyeti henüz hesaplanabilecek durumda değildir.

Yan etkiler

Sipuleucel-T tedavisine bağlı gözlenen yan etkiler kabul edilebilir şiddette ve minimal özelliكتedir (7,8). Üşüme (%54.1), halsizlik (%39.1), ateş (%29.3), bulantı (%28.1) ve sırt

ağrısı en sık görülen yan etkilerdir. Bu yan etkilerin Grade 3-5 yan etki görülme oranı %1-3 seviyesindedir. Diğer yan etkiler grip benzeri yakınmalar, kas ağrısı, kabızlık, hipertansiyon, hiperhidrozis ve kasık ağrısı gibi hafif şiddetteki yan etkilerdir.

Sonuç

İmmünoterapiklerin prostat kanserinde düşük yan etki profili ile anti-tümöral etkileri pek çok klinik çalışmada tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaların sonuçları irdelendiğinde, etkinliğin henüz istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir. *Sipuleucel-T*, kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalarda plaseboya göre sağkalkalım avantajı gösterilmiş ve aşı olarak kullanılması onaylanan ilk ajandır. Tedavi alan hastalarda progresyona kadar geçen süre ve PSA yanıtları arasında fark bulunmasa da bugün için median 4.1 ay sağkalım avantajı önemli bir sonuç olarak kabul edilmektedir. FDA onayı sonrası her ne kadar tedavi maliyetleri çok yüksek olsa da, batı ülkelerinde sağlık güvencesi kapsamında verilmesi gereken tedaviler olarak kabul görmektedir (8). *Sipuleucel T*; KDPK tedavisinde etkin bir tedavi olarak kabul edilmekle birlikte *Sipuleucel T* nin bu evredeki hastalarda diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle maliyet açısından dezavantajlı durumda olan *Sipuleucel* tedavisinin yaygınlığını ve güncel pratikteki kullanımını asıl belirleyen maalessif tedavi maliyetidir.

Kaynaklar

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer 1. N Engl J Med 2004;351;1502-12.
2. McNeel DG, Malkovsky M. Immüne-based therapies for prostate cancer. Immunol Lett 2005;96;3-9.
3. Fong L, Small EJ. immünoterapy for prostate cancer. Curr Oncol Rep 2007;9:226-33.
4. Taygun C, Bakırtaş H. Metastatik Prostat Kanserinde immünoterapi. Turk Urol Sem 2010; 1: 201-6.
5. Rosenberg SA. Cancer vaccines based on the idendification of genes encoding cancer regression antigens. Immunol Today, 1997;18;175-82.
6. Kiessling A, Füßel S, Wehner R, Bachman M, Wirth MP, Rieber EP, et al. Advances in specific immünoterapy for prostate cancer. Eur Urol 2008;53;694-708.
7. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al . *Sipuleucel-T* immünoterapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010 ; 363 : 411 – 22.
8. Lorenzo GD , Ferro M, Buonerba C. *Sipuleucel-T* (Provenge) for castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2011 Dec 16. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10790.x. [Epub ahead of print].
9. 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.