

METASTATİK PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ | THERAPY IN METASTATIC PROSTATE CANCER

Metastatik Prostat Kanserinde İmmünoterapi

Immunotherapy in Metastatic Prostate Cancer

Can Tuygun¹, Hasan Bakırtaş²

¹Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Sağlık Bakanlığı Ankara Etik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Hormona dirençli prostat kanserli olgularda, standart tedavi olan kemoterapinin, sağkalıma katkısının yetersizliği ve yan etki oranlarının yüksekliği göz önüne alındığında, bu grup hasta için alternatif tedavi arayışları kaçınılmazdır. Son yıllarda, T hücre veya antikor bazlı immünoterapötik ajanlarla yapılan çalışmalarda umut verici klinik sonuçlar bildirilmiştir. Bazı sitokinler, prostat kanseri ile ilişkili modifiye edilmiş antijenler ve monoklonal antikorlar, immün sistem aktivasyonu yoluyla anti-tümöral etki oluşturabilmektedir. Ancak, bu tedavilerin etkinlikleri beklenen düzeyden oldukça uzaktır. Öne çıkan ajanlardan Sipuleucel-T ile ilgili yapılan çalışmalarda plaseboya göre 4 aylık bir sağkalım avantajı gösterilmiş olmakla birlikte, geniş hasta sayılı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar kelimeler: Prostat, kanser, aşı, immünoterapi

In patients with hormone resistant prostate cancer, seeking alternative therapies is inevitable due to inadequate impact for survival and high adverse events of chemotherapy as gold standart therapy. In recent years, trials with T-cell or antibody-based immunotherapeutic agents have promising clinical results. Some cytokines, modified prostate cancer-related antigens and monoclonal antibodies may provide an anti-tumoral effect by immune system activation. However, the efficacy of such treatments are still far from the desired level. Although studies with Sipuleucel-T, one of the outstanding agents, have demonstrated an advantage of 4 months survival over placebo, it is obvious that randomized-controlled studies with large cohort are needed for definite decision.

Key words: Prostate, cancer, vaccine, immunotherapy

Giriş

Hormona dirençli prostat kanserli (HDPK) hastalarda standart tedavi yöntemi kemoterapidir (KT). Bu grup hasta için son dekattaki en önemli gelişme, dosetaksel tabanlı KT rejimlerinin sağkalıma katkısının gösterilmesi olmuştur.(1, 2) Ancak yaşam süresine olan bu olumlu etkinin sınırlı olması ve birçok istenmeyen yan etkinin de birlikte bulunması, etkinliği fazla, yan etkisi daha az tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Prostat kanseri (PK) oluşumunda rol oynayan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, sitokrom P17 inhibitörleri, yeni KT rejimleri, hedeflenmiş tedavi ajanları ve immünoterapötiklerle ilgili ümit verici birçok klinik çalışma yapılmıştır.(3) Yavaş büyüyen bir tümör olması, immünoterapinin bu grup hastada uygulanmasının temel mantığını oluşturmaktadır. Ayrıca yan etki potansiyelinin KT'ye göre daha az olması da bir avantajdır. Günümüzde immünoterapötik ajanların tek başına veya kombine olarak ya da KT, hormonoterapi (HT) ve radyoterapi (RT) ile birlikte kullanılmalarının etkinlik ve yan etki potansiyelleri araştırılmaktadır. Bu makalede immünoterapötiklerin etki mekanizmaları ve güncel klinik çalışmaları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Etki Mekanizması

İmmünoterapi normalde enfeksiyonlara karşı koruyucu amaçlı uygulanırken, kanser hastalarında tedavi amaçlı uygulanmakta ve immünoterapinin hedefe yani organa/dokuya özgü olması amaçlanmaktadır. Bazı çalışmalarda, PK'li olgularda prostat dokusunda lenfosit infiltrasyonunda artma olduğu ve bunun iyi prognoza işaret ettiği belirtilmiştir.(4, 5) Ayrıca, HT'nin T lenfosit sayısını, RT'nin ise T hücre aracılıklı lizisi arttırdığı gösterilmiştir.(6-8) Sonuçta, PK'de, doğal olarak veya RT/HT etkisi ile dokunun özellikle T lenfosit zengin bir organ haline gelmesi veya T lenfosit fonksiyonlarında artışın saptanması, PK hücrelerine yönelik immünojenik manipülasyonlarla hastalığın tedavi edilebileceği fikrini doğurmuştur. Ayrıca, PK'nin çok yavaş büyümesi, immünojenik tedavilere karşı oluşacak biyolojik ve klinik yanıtın izlenmesine de imkân verebilir.(9)

Sağlıklı bir insanda immünotolerans nedeniyle kendi hücrelerine karşı bir immünojenik reaksiyon gerçekleşmemektedir. Eğer immünotolerans kırılırsa, kişinin immün sistemi, kendi hücrelerini yabancı bir hücre olarak algılar ve hem normal hücrelere hem de malign hücrelere karşı immünojenik reaksiyon başlar. Ortadan kaldırılabilecek malign hücre veya

bu hücreye ait bir ürün hastadan alınıp, modifiye edilerek hastaya geri verildiğinde, immün sistem için bu hücre veya hücrelere ait antijenler artık yabancıdır ve hücrenel ve/veya humoral immün sisteminin aktive olmasıyla yok edilebilirler. Hedeflenmiş immünoterapi hücre düzeyindeki bazı reseptör ve/veya antijenlerin blokajı ile farklı bir yoldan da sağlanabilir. Nitekim bazı PK'li olgularda otoantikörlerin varlığı, immünotoleransın spontan olarak kırıldığını göstermektedir.(10-12) Buna karşılık, PK'de immünsüpresif etkili otoantikörler daha fazla miktarda üretildiği için T hücre aktivasyonu olamamakta ve sadece bir otoantikör üzerinden gelişen immünsistem aktivasyonu ile klinik düzeyde yeterli anti-tümöral etki oluşmamaktadır.(13, 14)

Prostat kanserinde kullanılan immünoterapotik ajanlar, hastanın T lenfositleri ve/veya monoklonal antikörleri aracılığıyla anti-tümör etki oluşturmaktadır.(15, 16) T hücre temelli immünoterapide, T hücre aktivasyonu ile CD8 ve CD4 T hücreleri aktive edilir. Aktive CD8 T lenfositleri sitotoksik etkileriyle tümör hücrelerini yok ederek, aktive CD4 T lenfositleri ise hem CD8 T hücrelerinin hem de T hücrelerine antijen sunan dendritik hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak anti-tümöral etki gösterirler.(17, 18) Aktif aşılama da, sitokinlerin ve/veya PK ile ilişkili modifiye edilmiş antijenlerin, pasif aşılama da ise hazır antikörlerin hastaya verilmesi ile immün sistemin aktivasyonu sağlanmaktadır. (15, 16) Sitokinlerden en iyi bilineni granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör'dür (GM-CSF). Bu faktör, dendritik hücre aktivasyonu yaparak ve TNF salınımı sonucunda IL-1 salınımını artırarak anti-tümöral etki göstermektedir. (19) IL-6 diğer bir sitokindir ve androjen reseptörü aktivasyonu ile hormona duyarlı PK'de tümör hücrelerinin büyümesine neden olur. IL-6 blokajı yapıldığında bu yol inhibe edilerek anti-tümöral etki sağlanabilmektedir.(20) IL-8 ise özellikle KT uygulaması esnasında üretilen bir sitokindir ve PK hücrelerinde apoptozisi azaltmaktadır. IL-8 üretimi engellenerek, HDPK'li KT adayı hastalarda daha iyi sonuçlar alınabileceği belirtilmektedir.(21)

T hücre aktivasyonu, sitokinler dışında PK ile ilişkili peptid yapısındaki antijenlerin (prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfataz (PAP), prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostatein gibi) in vitro ortamda modifiye edilerek bir aşı halinde hastaya geri verilmesiyle de sağlanabilir.(17, 22, 23) Bu modifiye edilmiş antijenler, dendritik hücreler aracılığıyla T lenfositlerine sunulur ve aktive CD8/CD4 T lenfositler aracılığıyla lizis ile anti-tümöral etki başlatılabilir. Bu antijenlerden, PSA modifiye edilerek oluşturulan 3 farklı antijenik özelliğe sahip PSA hastaya verilererek, immün sistem aktivasyonu sağlanabilmektedir.(24, 25) Ayrıca, in vitro hazırlanan anti-PSA antikörlerinin hastaya verilmesiyle de anti-tümör etki elde edilebilir. PSMA hem normal hem de; malign prostat hücrelerinin çoğunda üretilmektedir.(26) İn vitro ortamda anti-tümöral yanıtı oluşturmak için 4 farklı tip HLA peptid içeren PSMA geliştirilmiştir. (27) Bu modifiye peptid ile hazırlanan aşı hastaya verilerek,

T hücre aktivasyonu aracılığıyla veya anti-PSMA monoklonal antikörleriyle anti-tümör etki elde edilebilmektedir.(28) PAP, bu amaçla modifiye edilerek kullanılan prostata özgü bir diğer peptiddir.(29) Hem normal hem de malign prostat dokusu tarafından üretilen bir transmembran protein olan prostatein de modifiye edilerek, T hücre aktivasyonu sağlanabilir.(30)

Antikör temelli immünoterapide, VEGF, Her-2/neu ve TAG-72 gibi peptidlere karşı geliştirilmiş antikörlerle anti-tümöral etki sağlanmaktadır.(31-34) Bir başka peptid olan sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) ise T hücre aktivitesinde azalmaya yol açmakta ve bu etki anti-CTLA-4 antikörleriyle önlenerek anti-tümöral etki oluşturulmaktadır.(35, 36)

Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Aşılama sonrası immün yanıtın değerlendirilmesinde standart bir yöntem yoktur.(37) Bazı hastalarda, aşı sonrası immün yanıt geç oluşmakta ve buna bağlı olarak PSA'daki düşme daha geç saptanmaktadır.(38) Böyle bir durumda, tedaviden geç dönemde fayda görecektir bir grup hastada, tedavi başında PSA yanıtı gerçekleşemeyecektir ve sonuçta immünoterapi haksız yere başarısız kabul edilecektir. Bu yüzden izlemde, PSA progresyonunun mu, yoksa semptomatik progresyonunun mu ölçüt olarak kabul edilmesi tartışmalıdır. Bununla birlikte, günümüzde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, klinik çalışmaların neredeyse tamamında PSA düzeyi ana ölçüt olarak kullanılmaktadır.

Güncel İmmünoterapotikler

GVAX, laboratuvar ortamında, kastrasyona-dirençli prostat kanserli (KDPK) hastanın kemik metastaz hücrelerinin üretilmesiyle elde edilen PC-3 hücre dizisi ile hormona duyarlı PK'lilerin lenf nodu metastaz hücrelerinin üretilmesiyle elde edilen LNCaP hücre dizisi kombinasyonundan oluşur.(39) Bu aşı, dendritik hücreleri artırarak ve yüksek miktarda GM-CSF üretimi sağlayarak anti-tümöral etki göstermektedir.

ProstVac, viral vektörler aracılığıyla yüksek miktarda PK hücresi veya antijeni sentezleyerek, daha güçlü bir immün sistem aktivasyonuna yol açabilecek bir immünoterapotik ajandır. PSA hedeflenirse, viral vektörler aracılığıyla yüksek düzeyde PSA üreten hücrelerin çoğalması sağlanır. Rekombinant PSA (r-PSA) üreten Fowlpox virüsleri ile üretilen (Fowlpox-PSA) veya pox viral vektörlü r-PSA aşılı bu gruba örnek gösterilebilir. ProstVac; Fowlpox virusu ile birlikte, aşı vektörleri ve 3 adet stimülatör molekülden oluşmaktadır (intrasellüler adezyon molekül, B7-1 ve lökosit fonksiyonuna eşlik eden antijen 3).(40)

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.(41) Böylece,

modifiye PAP ile duyarlaştırılmış antijen sunan hücreler, aynı hastaya geri verildiğinde, PAP üreten PK hücrelerine karşı anti-tümöral etki olmaktadır.

Yukarıda bahsedilen immünoterapotiklerin yanında, anti-CTLA-4 (İpilimumab, tremilimumab), anti-PD-1, anti-OX40, anti-Her-2/neu (MDXH210), anti-TAG (mAb CC49), anti-VEGF (mAb bevacizumab), anti-PSMA (trastuzumab, rituximab) gibi monoklonal antikörlerle sağlanan pasif immünizasyon yoluyla da anti-tümöral etki oluşturulabilir. (11, 37, 42-46).

Klinik Çalışmalar

GM-CSF ile serum PSA düzeyinde azalmanın gösterildiği bir çalışmada, KDPK'li 13 hastaya GM-CSF uygulanmış ve 1 hasta dışında tüm hastalarda PSA düşmesi belirlenmiştir.(47) Daha sonra Meidenbauer ve arkadaşları, GM-CSF ile r-PSA aşısını kombine ederek 10 PK'li hastaya vermişler ve aşılama öncesi 2 hastada görülen T hücre yanıtının, aşılama sonrası 8 hastaya çıktığını saptamışlardır. (48) Bir başka araştırmada, r-PSA aşısı tek başına ve GM-CSF ile birlikte uygulanmış ve 33 PK'li hastanın 14'ünde PSA'da stabilizasyon sağlanmıştır.(49) 24 hastalık başka bir çalışmada, İpilimumab GM-CSF ile birlikte verilmiş ve 6 hastanın 3'ünde %50'den fazla PSA azalması saptanırken, bu 3 hastanın 2'sinde ciddi otoimmün yan etkiler gelişmiştir.(50) Bir araştırmada ise KT almamış 12 PK'li olguya, İpilimumab+GVAX kombinasyonu uygulanmış ve yüksek doz ile tedavi edilen 6 hastanın 5'inde PSA'da %50'den fazla azalma saptanmıştır.(51) Small ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KT almamış 43 PK'li hasta, İpilimumab+dosetaksel ve tek başına İpilimumab kollarına randomize edilmiş ve her iki kolda da 3'er hastada %50'den fazla PSA'da azalma tespit edilmiş ve KT'nin potansiyel bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.(52)

GVAX'ın doz etkinliği, KDPK'li 34 hastalık bir faz 2 çalışmada değerlendirilmiş ve düşük dozda GVAX verilen hastalarda, 2 yıllık izlem sonunda sağkalım %41 iken, daha yüksek dozda GVAX verilen hastalarda %70 olarak kaydedilmiştir.(53) GVAX'ın yaşam süresi üzerindeki bu olumlu etkisi nedeniyle 2 adet faz 3 çalışma başlatılmıştır. Bu çalışmalardan birinde (VITAL-1), KDPK'li 626 hasta, GVAX ve standart dosetaksel+prednizolon tedavilerine randomize edilmiş. Ancak 2008 yılındaki ara sonuçta, çalışmanın esas hedefi olan yaşam analizlerinde iyileşme oranı, çalışmada hedeflenen %30 değerinden az olduğu için çalışma durdurulmuştur. Diğer çalışmada (VITAL-2) ise hastalar GVAX+dosetaksel ve dosetaksel+prednizolon tedavilerine randomize edilmiştir. Ancak ara analizde, GVAX koluna randomize edilen grupta daha yüksek ölüm oranı (%67 ve%47) izlendiğinden bu çalışma da durdurulmuştur. Bununla birlikte, VITAL-1 için teorik olarak Kaplan-Meier eğrilerinin 21. aydan sonra GVAX kolunda diğer kola göre daha iyi bir sağkalım sağlayabileceği ve GVAX'ın geç tedavi edici etkisinin olabileceği vurgulanmıştır.(41)

KT almamış KDPK'li 10 hastaya tek doz ProstVac-F'ye ilaveten 4 hafta sonra tek doz ProstVac-V uygulandığı faz 1 çalışmada, belirgin bir yan etki olmadan 10 hastanın 4'ünde PSA stabilizasyonu sağlandığı bildirilmiştir.(54) Konuyla ilgili daha sonra yapılan plasebo kontrollü randomize faz 2 çalışmada ise KDPK'li 125 hastaya, ProstVac VF verilmiş ve sağkalımın plasebo koluna göre anlamlı olarak uzadığı (25 ay ve 16 ay) saptanmıştır.(55) Bu umut verici sonuçların, 2010 yılında yapılması planlanan faz 3 çalışmada gösterilmesi gerektiği belirtilmektedir.(41). Madan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KDPK'li hastalar, ProstVac, Nilutamid ve ikisinin çapraz kombinasyonu ile randomize edilmişler ve sekonder androjen ablasyon öncesi ProstVac alan hastalarda, ablasyon sonrası ProstVac alan hastalara göre sağkalımın uzadığı saptanmıştır.(56)

Kaufman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 64 PK'li olgu, 4 kez rekombinant F-PSA ile veya 1 kez r-PSA aşısını takiben 3 kez rF-PSA ile veya 3 kez rF-PSA aşısının ardından 1 kez r-PSA ile aşılanmış ve minimal yan etki ile hastaların %45'inde PSA'da stabilizasyon sağlanmıştır.(57) Gulley ve arkadaşları ise; 42 HDPK'li hastada, r-PSA'nın tek başına uygulanmasıyla, 6 olguda hastalıkta stabilizasyon sağlandığını bildirmişlerdir.(58) Aynı yazarın başka bir faz 2 çalışmasında, lokalize PK'li 17 hastada, r-PSA aşısı RT ile kombine edilerek uygulanmış ve kombine tedavi alanlarda 3 kat daha fazla PSA'ya özgü T lenfosit artışı saptanmıştır.(59) Arlen ve arkadaşlarının bir araştırmasında ise hastalar nilutamid ve r-PSA tedavilerine randomize edilmişler ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre, aşı grubunda yaklaşık 10 ay bulunurken, nilutamid alan grupta 7,5 ay olarak saptanmıştır (p=0.28).(60) Bir başka faz 1 çalışmada PSA üreten DNA plasmid aşısı, GM-CSF ve IL-2 ile kombine edilerek HDPK'li olgulara verilmiş ve 3 hastanın 2'sinde PSA'ya özgü T hücre yanıtı elde edilmiştir.(61) Small ve arkadaşlarının, anti-CTLA-4 ile ilgili yaptıkları faz 1 çalışmada, KDPK'li 14 hastaya anti-CTLA-4 verilmiş ve 2 hastada %50'den fazla PSA'da azalma, 2 hastada ise PSA'da stabilizasyon sağlanmıştır.(62)

Bander ve arkadaşları 177-Lu radyoizotopu ile işaretlenmiş anti-PSMA antikoru olan J591'i, 35 HDPK'li hastaya vermişler ve 4 hastada PSA'da azalma tespit etmişlerdir. (63) Yapılan iki ardışık faz 1 çalışmada, 90-Y veya 177-Lu ile işaretlenmiş J591 verilmesi sonrasında sırasıyla, 29 hastanın 2'sinde ve 35 hastanın 4'ünde PSA'da azalma saptanmıştır.(64,65) Her-2/neu'ya karşı hazırlanmış, anti-Her-2/neu antikörleri içeren MDXH210 adlı ürünün uygulandığı faz 1 çalışmada, 6 hastanın 5'inde stabilizasyon sağlandığı gösterilmiştir.(46) Meredith ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, TAG-72'ye karşı mAb CC49 antikörleri 131-I ile işaretlenerek verildiğinde, 15 hastanın 2'sinde PSA stabilizasyonu sağlanmıştır.(33) Murphy ve arkadaşları tarafından yapılan faz 1 çalışmada ise dendritik hücrelere PSMA'dan üretilmiş farklı peptidler yüklenerek HDPK'li 51 hastaya verilmiş ve 7 hastada PSA yanıtı gerçekleştiği

görülmüştür.(65) Aynı aşının uygulandığı faz 2 çalışmada, HDPK'li 33 hastadan 9'unda yanıt alınmıştır.(66) Fuessel ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise HDPK'li 8 hastaya dendritik hücreler, PSA, PSMA, survivin, prostein ve trp-p8 gibi peptidler kokteyl yapılarak verilmiş ve 3 hastada yanıt elde edilmiştir.(67) Fong ve arkadaşları PK'li 21 hastaya, dendritik hücreleri PAP ile yükleyerek uygulanmışlar ve 6 hastada PSA'nın stabilize olduğunu saptamışlardır.(68) Barrou ve arkadaşları ise RP sonrası biyokimyasal nüksü olan 24 hastaya r-PSA ile yüklenmiş dendritik hücreleri vermişler ve 11 hastada PSA'da düşme olduğunu göstermişlerdir.(69)

Small ve arkadaşları, HDPK'li 31 hastaya dendritik hücreleri PA2024 (GM-CSF+PAP; Sipuleucel-T) ile yükleyerek vermişler ve 6 hastada PSA'da azalma saptamışlardır.(70) Burch ve arkadaşları ise, aynı aşırı ile 19 hastanın 3'ünde PSA'da azalma elde etmişlerdir.(71) Small ve arkadaşlarının yaptığı başka bir plasebo kontrollü randomize faz 3 çalışmada, KDPK'li 127 hastaya aynı aşı uygulanmış ve kontrol grubunda hastalık progresyonunun 10 hafta, aşılardan grupta ise 11,7 hafta olduğu bulunmuştur. Ancak bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığı bildirilmiştir.(72) Bununla birlikte, izlemde sağkalımın aşılardan grup lehine istatistiksel olarak farklı olduğu vurgulanmıştır (26 ay ve 21 ay). Bu çalışma sonucunda, Sipuleucel-T'nin etkin ve güvenilir olduğu ancak nihai onay öncesi sağkalıma olumlu etkisinin başka çalışmalarla da doğrulanması gerektiği bildirilmiştir. Bu amaçla yapılan, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada (IMPACT), HDPK'li 512 hasta, Sipuleucel-T ve plasebo gruplarına randomize edilmiş ve ortanca 36,5 aylık izlemde, Sipuleucel-T alan grupta 4 aylık bir sağkalım avantajı saptanmış (25,8 ay ve 21,7 ay) ve sonuçlar ASCO'nun (American Society of Clinical Oncology) 2010'da düzenlediği genitouriner kanserler yıllık toplantısında sunulmuştur.(73) HDPK'de yaklaşık 4 aylık bir sağkalım avantajı sağladığının gösterilmesinden sonra, Sipuleucel-T, FDA tarafından bu grup hastada immünoterapotik olarak onaylanan ilk aşı olmuştur.

Sonuç

Hormona dirençli PK'de standart tedavi olan KT'nin başarısının sınırlı olması, sitokrom P17 inhibitörleri, yeni KT rejimleri, hedeflenmiş tedaviler ve immünoterapotikler gibi yeni tedavi arayışlarına yol açmıştır. Klinik çalışmalarda farklı yapıdaki immünoterapotiklerin anti-tümöral potansiyelleri gözlenmiş ve etkinliğin minimal yan etki ile sağlandığı saptanmıştır. Ancak birçok çalışmanın sonuçları irdelendiğinde, etkinliğin henüz istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir. Klinik etkinlik açısından bakıldığında bu grup ajanlardan ProstVac ve Sipuleucel-T bir miktar öne çıkmaktadır. ProstVac'ın sağkalıma muhtemel katkısı göz önüne alınarak, bu olumlu etkiyi primer hedef olarak değerlendirecek faz 3 çalışmanın sonuçları beklenmelidir. Sipuleucel-T ise HDPK'li hastalarda plaseboya göre sağka-

lım avantajı gösterilmiş ve aşı olarak kullanılması onaylanan ilk ajan olmuştur. Konunun aydınlanması için bu ilaçların hem kendi aralarında hem de diğer tedavi yöntemleri ile olan kombinasyonlarını içeren geniş hasta sayılı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

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. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer 2. N Engl J Med 2004;351;1513-20.
3. Fizazi K, Sternberg CN, Fitzpatrick JM, Watson RW, Tabesh M. Role of targeted therapy in the treatment of advanced prostate cancer. BJU Int. 2010;105:748-67.
4. Vesalainen S, Lipponen P, Talja M, Syrjänen K. Histological grade, perineural infiltration, tumour-infiltrating lymphocytes and apoptosis as determinants of long-term prognosis in prostatic adenocarcinoma. Eur J Cancer 1994;30A;1797-803.
5. McArdle PA, Canna K, McMilian DC, McMillan DC, McNicol AM, Brown M, et al. The relation between T-lymphocyte subset infiltration and survival in patients with prostate cancer. Br J Cancer 2004;91;541-3.
6. Drake CG, Doody AD, Mihalyo MA, Huang CT, Kelleher E, Ravi S, et al. Androgen ablation mitigates tolerance to a prostate cancer restricted antigen. Cancer Cell 2005;7;239-49.
7. Mercader M, Bodner BK, Moser MT, Kwon PS, Park ES, Manecke RG, et al. T cell infiltration of the prostate induced by androgen withdrawal in patients with prostate cancer. Proc Natl Acad 2001;98;14565-70.
8. Chakraborty M, Abrams SI, Coleman CN, Camphausen K, Schlom J, Hodge JW, et al. External beam radiation of tumors alters phenotype of tumor cells to render them susceptible to vaccine-mediated T-cell killing. Cancer Res 2004;64;4328-37.
9. Sanda MG, Ayyagari SR, Jaffee EM, Epstein JI, Clift SL, Cohen LK, et al. Demonstration of a rational strategy for human prostate cancer gene therapy. J Urol 1994;151;622-8.
10. Sfanos KS, Bruno TC, Meeker AK, De Marzo AM, Isaacs WB, Drake CG, et al. Human prostate-infiltrating CD8(+) T lymphocyte are oligoclonal and PD-1(+). Prostate 2009;69;1694-703.
11. Ebel K, Babaryka G, Frankenberger B, Stief CG, Eisenmenger W, Kirchner T, et al. Prostate cancer lesions are surrounded by FOXP3(+), PD-1(+) and B7-H1(+) lymphocyte clusters. Eur J Cancer 2009;45;1664-72.
12. Wang X, Yu J, Sreekumar A, Varambally S, Shen R, Giacherio D, et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. N Engl J Med 2005;353;1224-35.
13. Miller AM, Lundberg K, Özenci V, Banham AH, Hellström M, Egevad L, et al. CD4+ CD25 high T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. J Immunol 2006;177;7398-405.
14. Ostrand-Rosenborg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. J Immunol 2009;182;4499-506.
15. McNeel DG, Malkovsky M. Immune-based therapies for prostate cancer. Immunol Lett 2005;96;3-9.

16. Fong L, Small EJ. Immunotherapy for prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2007;9:226-33
17. Rosenberg SA. Cancer vaccines based on the identification of genes encoding cancer regression antigens. *Immünl Today* 1997;18:175-82.
18. Wang RF. The role of MHC class 2-restricted tumor antigens and CD4(+) T cells in antitumor immunity. *Trends Immünl* 2001;22:269-76.
19. Fagerberg J. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant in tumor immunotherapy. *Med Oncol* 1996;13:155-60.
20. Malinowska K, Neuwirt H, Cavarretta IT, Bektic J, Steiner H, Dietrich H, et al. Interleukin-6 stimulation of growth of prostate cancer in vitro and in vivo through of the androgen receptor. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:155-69.
21. Wilson C, Wilson T, Johnson PG, Longley DB, Waugh DJ. Interleukin-8 signaling attenuates TRAIL and chemotherapy-induced apoptosis through transcriptional regulation of c-FLIP in prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008;7:2649-61.
22. Stevanovic S. Identification of tumour-associated T cell epitopes for vaccine development. *Nat Rev Cancer* 2002;2:514-20.
23. Kiessling A, Füssel S, Wehner R, Bachman M, Wirth MP, Rieber EP, et al. Advances in specific immunotherapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:694-708.
24. Correale P, Walmsley K, Nieroda C, Zaremba S, Zhu M, Schlom J, et al. In vitro generation of human cytotoxic T lymphocytes specific for peptides derived from prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:293-300.
25. Terasawa H, Tsang KY, Gulley J, Arlen P, Schlom J. Identification and characterization of a human agonist cytotoxic T lymphocyte epitope of human prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2002;8:41-53.
26. Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, Bostwick DG, Holmes EH. Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. *Cancer* 1998;83:2259-69.
27. Kawakami M, Nakayama J. Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization. *Cancer Res* 1997;57:2321-4.
28. Fracasso G, Bellisola G, Cingarlini S, Castelletti D, Prayer-Galetti T, Pagano F, et al. Anti-tumor effects of toxins targeted to the prostate specific membrane antigen. *Prostate* 2002;15:9-23.
29. Inoue Y, Takaue Y, Takei M, Kato K, Kanai S, Harada Y, et al. Induction of tumor specific cytotoxic T lymphocyte in prostate cancer using prostatic acid phosphatase derived HLA-A2402 binding peptide. *J Urol* 2001;166:1508-13.
30. Kiessling A, Stevanovic S, Fussel S, Weigle B, Rieger MA, Temme A, et al. Identification of an HLA-A-0201-restricted T cell epitope derived from the prostate cancer associated protein prostein. *Br J Cancer* 2004;90:1034-40.
31. Ross JS, Gray KE, Webb IJ, Gray GS, Rolfe M, Schenkein DP, et al. Antibody-based therapeutics: focus on prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24:521-37
32. Lara PNJ, Chee KG, Longmate J, Ruel C, Meyers FJ, Gray CR, et al. Trastuzumab plus docetaxel in Her-2/neu-positive prostate carcinoma: final results from the California Cancer Consortium Screening and Phase 2 trial. *Cancer* 2004;100:2125-31.
33. Meredith RF, Bueschen AJ, Khazaeli MB, Plott WE, Grizzle WE, Wheeler RH, et al. Treatment of metastatic prostate carcinoma with radiolabeled antibody CC49. *J Nucl Med* 1994;35:1017-22.
34. Soultz N, Karyotis I, Delakas D, Spandidos DA. Expression analysis of peptide growth factors VEGF, FGF2, TGF β 1, EGF and IGF1 in prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Int J Oncol* 2006;29:305-14.
35. Thompson RH, Allison JP, Kwon ED. Anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Urol Oncol* 2006;24:442-7.
36. Small E, Tchekmedyan NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP, et al. A pilot study of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1810-5
37. Thomas-Kaskel AK, Waller CF, Schultze-Seemann W, Veelken H. Immunotherapy with dendritic cells for prostate cancer. *Int J Cancer* 2007;121:467-73.
38. Beer TM, Slovin SF, Higano CS, Tejwani S., Dorff TB, Stankevich E, et al. Phase 1 trial of ipilimumab (IP) alone and in combination with radiotherapy (XRT) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2008;28:5004.
39. Simons JW, Sacks N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor transduced allogeneic cancer cellular immunotherapy: The GVAX vaccine for prostate cancer. *Urol Oncol* 2006;24:419-24.
40. Hodge JW, Sabzevari H, Yafal AG, Gritz L, Lorenz MG, Schlom J, et al. A Triad of costimulatory molecules synergize to amplify T-cell activation. *Cancer Res* 1999;59:5800-7.
41. Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: an emerging treatment modality. *Urol Clin N Am* 2010;37:121-9.
42. Hurwitz AA, Foster BA, Kwon ED, Truong T, Choi EM, Greenberg NM, et al. Combination immunotherapy of primary prostate cancer in a transgenic Mouse model using CTLA-4 blockade. *Cancer Res* 2000;39:2444-8.
43. Weinberg AD, Vella AT, Croft M. OX-40: life beyond the effector T cell stage. *Semin Immunol* 1998;10:471-80.
44. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3:81-5.
45. Fox WD, Higgins B, Maiese KM, Drobnjak M, Cordon-Cardo C, Scher HI, et al. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3226-31.
46. Schwaab T, Lewis LD, Cole BF, Deo Y, Fanger MW, Wallace P, et al. Phase I pilot trial of the bispecific antibody MDXH210 (anti-Fc gamma RI X anti-HER-2/neu) in patients whose prostate cancer overexpresses HER-2/neu. *J Immunother* 2001;24:79-87.
47. Small EJ, Reese DM, Um B, Whisenant S, Dixon SC, Figg WD, et al. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1999;5:1738-44.
48. Meidenbauer N, Harris DT, Spittler LE, White TL. Generation of PSA-reactive effector cells after vaccination with a PSA-based vaccine in patients with prostate cancer. *Prostate* 2000;43:88-100.
49. Eder JP, Kantoff W, Roper K, Xu GX, Buble GJ, Boyden J, et al. A phase 1 trial of a recombinant vaccinia virus expressing prostate-specific antigen in advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:1632-8.
50. Fong L, Kavanagh B, Hou Y, O'Brien S, Valiente J, Weinberg V et al. Combination immunotherapy with GM-CSF and CTLA-4 blockade for hormone-refractory prostate cancer: Balancing

- the expansion of activated effector and regulatory T cells., *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 25, No 18S (suppl 20), 2007:3001.
51. Gerritsen W, van den Eertwegh AJ, de Gruijl T, van den Berg P, Scheper RJ, Sacks N, et al. Expanded phase 1 combination trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer and ipilimumab in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26 abstr 5146 (suppl 20).
 52. Small E, Higano C, Tchekmedyan N, Sartor O, Stein B, Young R, et al. Randomized phase 2 study comparing 4 monthly doses of ipilimumab (MDX-010) as a single agent or in combination with a single dose of docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (suppl 20), 2006:4609.
 53. Simons J, Nelson W, Nemunaitis J, Centeno A, Dula E, Urba W, et al. Phase 2 study of a GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine (GVAX) in hormone refractory prostate cancer. 2002 ASCO Annual Meeting, Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21, abstr 729.
 54. DiPaola RS, Plante M, Kaufman H, Petrylak DP, Israeli R, Lattime E, et al. A phase 1 trial of pox PSA vaccines (PROSTVAC-VF) with B7-1, ICAM-1, and LFA-3 co-stimulatory molecules (TRICOM) in patients with prostate cancer. *J Transl Med* 2006;4;1.
 55. 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;28;1099-105.
 56. Madan RA, Gulley JL, Schlom J, Steinberg SM, Liewehr DJ, Dahut WL, et al. Analysis of overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with vaccine, nilutamide, and combination therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14;4526-31.
 57. Kaufman HL, Wang W, Manola J, DiPaola RS, Ko YJ, Sweeney C, et al. Phase 2 randomized study of vaccine treatment of advanced prostate cancer (E7897): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22;2122-32.
 58. Gulley J, Chen AP, Dahut W, Arlen PM, Bastian A, Steinberg SM, et al. Phase 1 study of a vaccine using recombinant vaccinia virus expressing PSA (rV-PSA) in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Prostate* 2002;53;109-17.
 59. Gulley J, Arlen PM, Bastian A, Morin S, Marte J, Beetham P, et al. Combining a recombinant cancer vaccine with Standard definitive radiotherapy in patients with localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11;3353-62.
 60. Arlen PM, Gulley JL, Todd N, Lieberman R, Steinberg SM, Morin S, et al. Antiandrogen, vaccine and combination therapy in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2005;174;539-46.
 61. Pavlenko M, Roos AK, Lundqvist S, Palmborg A, Miller AM, Ozenci V, et al. A phase 1 trial of DNA vaccination with a plasmid expressing prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91;688-94.
 62. Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, Fong L, Lowy I, Allison JP, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13;1810-5.
 63. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, et al. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23;4591-601.
 64. Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Bander NH. Phase 1 trial of yttrium-90-labelled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22;2522-31.
 65. Murphy G, Tjoa B, Radge H, Kenny G, Boynton A. Phase 1 clinical trial: T cell therapy for prostate cancer using autologous dendritic cells pulsed with HLA-A0201-specific peptides from prostate-specific membrane antigen. *Prostate* 1996;29;371-80.
 66. Tjoa BA, Simmons SJ, Bowes VA, Radge H, Rogers M, Elgamal A, et al. Evaluation of phase 1/2 clinical trials in prostate cancer with dendritic cells and PSMA peptides. *Prostate* 1998;36;39-44.
 67. Fuessel S, Meyer A, Schmitz M, Zastrow S, Linné C, Richter K, et al. Vaccination of hormone-refractory prostate cancer patients with peptide cocktail-loaded dendritic cells: results of a phase 1 clinical trial. *Prostate* 2006;66;811-21.
 68. Fong L, Brockstedt D, Benike C, Breen JK, Strang G, Ruegg CL, et al. Dendritic cell-based xenoantigen vaccination for prostate cancer immunotherapy. *J Immunol* 2001;167;7150-6
 69. Barrou B, Benoit G, Ouldakaci M, Cussenot O, Salcedo M, Agrawal S, et al. Vaccination of prostatectomized prostate cancer patients in biochemical relapse, with autologous dendritic cells pulsed with recombinant human PSA. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53;453-60.
 70. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, Strang G, Laus R, Peshwa MV, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000;18;3894-903.
 71. Burch PA, Croghan GA, Gastineu DA, Jones LA, Kaur JS, Kylstra JW, et al. Immunotherapy (APC8015, Provenge) targeting prostatic acid phosphatase can induce durable remission of metastatic androgen-independent prostate cancer: a phase 2 trial. *Prostate* 2004;60;197-204.
 72. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase 3 trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24;3089-94.
 73. Kantoff P, Higano CS, Berger ER, Shore N, Small EJ, Penson DF, et al. Updated survival results of the IMPACT trial of sipuleucel-T for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). 2010 ASCO Annual Meeting Genitourinary Cancers Symposium, Oral Abstract Session A, abstr 8.