

Terapeutiske vacciner er et nyt behandlingsprincip ved kastrationsresistent prostatacancer

Sissal Sigmundsdóttir Djurhuus, Klaus Brasso, Kasper Drimer Berg, Peter Iversen & Martin Andreas Røder

STATUSARTIKEL

Copenhagen Prostate Cancer Center, Urologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V11140628

Endokrin behandling har i mere end 50 år været grundstenen i behandlingen af metastatisk prostatacancer (PC). PC's vækst afhænger af tilstedeværelsen af mandlige kønshormoner, og kastration bremser sygdommens udvikling. Effekten af kastration er tidsbegrænset, og efter 2-3 år udvikles der kastrationsresistent progression (CRPC), dvs. klinisk, radiografisk og/eller biokemisk progression (stigning i niveauet af prostataspecifikt antigen (PSA)) trods S-testosteron i kastratniveau ($< 1,7$ nmol/l) [1]. Indtil 2004 var der ingen behandlinger med dokumenteret livsforlængende effekt hos patienter med CRPC.

Docetaxel var det første kemoterapeutikum, som sammenlignet med mitoxantron bevirkede overlevelsesgevinst på 2,9 måneder hos patienter med metastatisk CRPC (mCRPC), og det anvendes fortsat som førstelinjekemoterapi i behandlingen af mCRPC [2, 3]. Som konsekvens heraf afprøves nye behandlinger henholdsvis før (prækemo) og efter (postkemo) behandling med docetaxel. Nye endokrine lægemidler er nu godkendt til behandling både præ- og postkemo mCRPC [4].

Der er dog fortsat et stort behov for effektive behandlinger af CRPC. Terapeutiske vacciner er et lovende behandlingsprincip, som stimulerer immunsystemet til at angribe kræftceller [5, 6]. I denne artikel gennemgås virkningsmekanismer og studieresultater for de vacciner, der er undervejs til klinisk anvendelse ved PC.

SIPULEUCEL-T

Sipuleucel-T er en antigenspecifik vaccine, der stimulerer et immunrespons mod proteinet *prostatic acid phosphatase* (PAP), som kun udtrykkes i prostata [7]. Vaccinen består af patientens egne mononukleære celler, inklusive antigenpræsenterende celler (APC), som ved hjælp af leukoferese udtages tre gange med to ugers mellemrum. APC stimuleres in vitro med et rekombinant fusionsprotein (PA2024), som indeholder antigenet PAP og er koblet til *granulocyte macrophage-colony-stimulating factor* (GM-CSF), der stimulerer immunsystemet. Efter maksimalt tre dage indgives de stimulerede celler i patienten.

Den præcise virkningsmekanisme er ukendt. Formentlig optager cellerne antigenet PAP-GM-CSF,

omdanner det til peptider og præsenterer dem på cel-leoverfladen. Disse bindes in vivo til T-celler, som aktiveres, prolifererer og medfører destruktion af PC-celler (Figur 1A) [8].

Sipuleucel-T er undersøgt i tre ens designede, randomiserede fase 3-studier med i alt 737 patienter (Tabel 1) [7, 9-11]. Patienterne blev i alle tre studier randomiseret 2:1 mellem sipuleucel-T og placebo. Placebovaccinen blev fremstillet ved at dyrke APC fra en tredjedel af de mononukleære celler, der var udtaget ved leukoferesen. Disse blev opbevaret i et medium i 36-44 timer ved 2-8 °C uden at blive tilføjet PA2024. De resterende celler blev kryopræservede til eventuelt senere brug ved progressiv sygdom. Ved progression blev patienterne afblindet, og placebo-gruppen blev tilbudt et produkt, som var fremstillet på samme måde som sipuleucel-T, men ud fra de kryopræservede celler.

I IMPACT-studiet, der dannede grundlag for godkendelsen af sipuleucel-T, rekrutterede man 512 patienter med asymptomatisk eller minimalt symptomatisk prækemo-mCRPC med overlevelse som det primære effektmål. Den mediane overlevelsesgevinst var 4,1 mdr. (25,8 mdr. og 21,7 mdr.) for patienterne i hhv. sipuleucel-T-gruppen og placebo-gruppen (*hazard ratio* (HR): 0,78; 95% konfidens-interval (KI): 0,61-0,98; $p = 0,03$). I studiet kunne man ikke påvise en effekt på tid til radiografisk eller klinisk progression, ligesom vaccinen heller ikke medførte PSA-reduktion [11].

Oversigt over studierne og de væsentligste bivirkninger ses i Tabel 1.

PROSTVAC

PROSTVAC er en viral vektorbaseret vaccine, som aktiverer patientens immunsystem. Via stimulation af patientens cytotoxiske T-celler fremkalder vaccinen et specifikt immunrespons rettet mod tumorceller, som udtrykker PSA. PROSTVAC kombinerer to forskellige koppevira (vaccinia og fjerkræskoppevirus), hvor den vacciniabaserede vektor bruges som *priming* og indgives subkutan på dag 1, efterfulgt af PSA-rekombinant fjerkræskoppevirus-baserede vektor-boostere. For at øge immunresponsen indgives der yderligere en triade af kostimulerende molekyler (*in-*

tercellular adhesion molecule 1, B7-1 og lymphocyte function-associated antigen 3) både i *priming-* og *booster-*vektorerne (Figur 1B) [8].

Der findes endnu ikke publicerede resultater fra fase 3-studier med PROSTVAC. Et studie, hvor man har randomiseret 1.200 mænd med mCRPC, er p.t. i gang med deltagelse af flere danske centre. Fase 3-studiet er designet på baggrund af resultaterne fra syv randomiserede fase 2-studier, hvor man undersøgte koppevirusvektorbaserede vacciner i forskellige stadier af PC og i kombination med anden behandling [12-17] (Tabel 2).

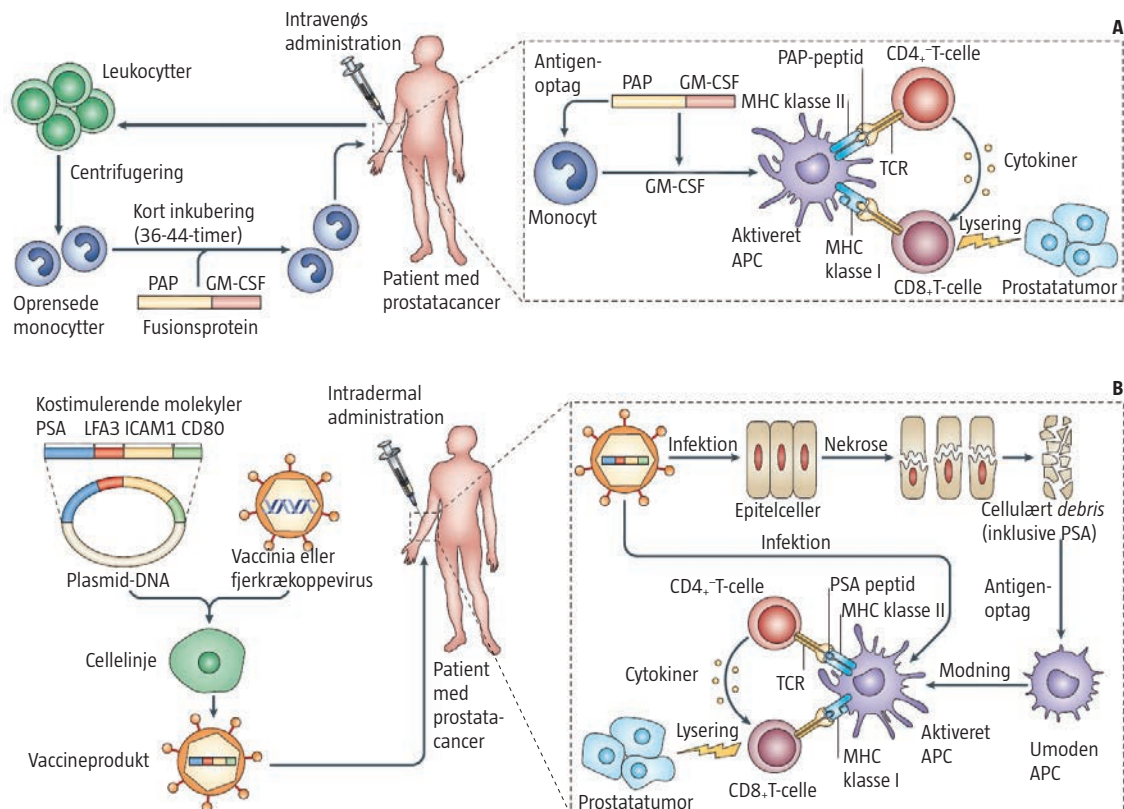
Kantoff *et al* rekrutterede 125 patienter med prækemo-mCRPC og minimalt symptomatisk sygdom [18]. Patienterne blev randomiseret 2:1 mellem

PROSTVAC og placebo. Behandlingsgruppen fik ud over vaccinen subkutane injektioner med GM-CSF. Kontrolgruppen fik placebo i form af subkutane injektioner med tomme vektorer. Ved sygdomsprogression blev patienterne afblindet, og kontrolgruppen blev tilbudt behandling med PROSTVAC. Studiet havde tid til progression som det primære effektmål, men der blev ikke fundet statistisk fordel af aktiv behandling over for placebo. Man fandt derimod en signifikant overlevelsesgevinst til fordel for PROSTVAC-armen. Således var den mediane overlevelse 8,5 mdr. (25,1 mdr. mod 16,6 mdr.) længere hos de patienter, der blev behandlet med PROSTVAC, end hos dem, der fik placebo (HR = 0,56; 95% KI: 0,37-0,85; p = 0,0061) [18]. Man har ikke i nogen af fase 2-studi-

FIGUR 1

Immunterapi i behandlingen af prostatacancer.

A. Sipuleucel-T-immunoterapi er baseret på patientens egne celler, der er høstet via leukoforese. Cellerne sendes til et laboratorium, hvor monocytterne isoleres. Monocytterne inkuberes i 36-44 timer med et specifikt fusionsprotein, der kobler *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) til antigenet *prostatic acid phosphatase* (PAP). Herved målretter GM-CSF fusionsproteinet til umodne dendritceller (DC) og øger disses modning. Efter inkubationen sendes produktet retur, hvor det indgives intravenøst i patienten. Det formodes, at patientens monocytter modnes til fuldt kompetente antigenpræsenterende celler (APC) efter administrationen, hvorefter de præsenterer PAP-peptider til patientens immunsystem, således at CD4⁺- og CD8⁺-T-celler aktiveres. Modifieret efter [8]. **B.** PROSTVAC-VF består af et DNA-plasmid, der koder for prostataspecifikt antigen (PSA) og tre kostimulerende molekyler (*lymphocyte function-associated antigen 3* (LFA3), CD80 og *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1)). Plasmidet inkorporeres i en koppevirus, og en vaccinia virus-baseret primer følges op af fjerkræsvirusbaserede boostere. De virale vektorer injiceres intradermalt, hvor det antages, at de inficerer patientens epitelceller. Dette medfører celledød, der resulterer i cellulær *debris* (inklusive antigenet PSA), der optages af APC og præsenteres for og aktiverer patientens CD4⁺- og CD8⁺-T-celler.



MHC = major histocompatibility complex; TCR = T-celle receptor

erne påvist et signifikant PSA-fald ved PROSTVAC-behandling, ligesom der ikke blev påvist antistoffer mod PSA [6, 18]. Derimod er de immunologiske effekter med en øgning i et vaccinespecifikt T-celle-respons grundigt beskrevet [6].

De væsentligste bivirkninger ved PROSTVAC ses i Tabel 2.

ANDRE TERAPEUTISKE VACCINER

Flere terapeutiske vaccinationer er afprøvet som fase 2- og 3-studier i behandlingen af CRPC, herunder

peptidbaserede vacciner og antigenonspecifikke vacciner (helcellebaserede vacciner) [6, 19-21]. Ingen af behandlinger er dog indtil videre fundet effektive. Der er p.t. flere igangværende studier med forskellige immunologiske behandlingsprincipper, og resultaterne afventes.

DISKUSSION

Behovet for nye effektive behandlinger af CRPC er stort, og immunterapibaseret behandling synes at have effekt med få bivirkninger, hvilket giver håb om,

TABEL 1

Kliniske studier om sipuleucel-T.

Studienavn	Studiedesign/ patientkarakteristika	Patienter, n	Effekt mål: sipuleucel-T mod placebo	Bivirkninger: sipuleucel-T mod placebo
D9901 [7]	Fase 3 Dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie FU: 36 mdr. Asymptomatiske, prækemo-mCRPC Sipuleucel-T-arm: kontrolarm (2:1)	127	Primært effekt mål: TTP – ej nået (11,7 mod 10 uger), $p = 0,052$ Sekundært effekt mål: overlevelse Medianoverlevelse: 25,9 mod 21,4 mdr., $p = 0,01$ Medianoverlevelsesevinst: 4,5 36-mdr.-overlevelse: 34% mod 11% mdr.	Hyppigste, enhver grad: Kuldegysninger (59,8% mod 8,9%) Feber (29,3% mod 2,2%) Tremor (9,8% mod 0%) Kuldefornemmelse (8,5% mod 0%)
D9902A [9]	Fase 3 Dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie FU: 36 mdr. Asymptomatiske, prækemo-mCRPC Sipuleucel-T-arm: kontrolarm (2:1)	98	Primært effekt mål: TTP – ej nået Sekundært effekt mål: overlevelse Medianoverlevelse: 19,0 mod 15,7 mdr., $p = 0,332$ Medianoverlevelsesevinst: 3,3 mdr. 36-mdr.-overlevelse: 32% mod 21%	Ej vurderet
D9901 + D9902A [10]	Fase 3 Dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie FU: 36 mdr. Asymptomatiske, prækemo-mCRPC Sipuleucel-T-arm: kontrolarm (2:1)	225	Primære effekt mål: TTP – ej nået (11,1 mod 9,7 uger), $p = 0,111$ Sekundært effekt mål: overlevelse Medianoverlevelse: 23,2 mod 18,9 mdr., $p = 0,011$ Medianoverlevelsesevinst: 4,3 mdr.	Hyppigste, enhver grad: Kuldegysninger (57,8% mod 7,9%) Feber (32,0% mod 6,6%) Hovedpine (19,0% mod 6,6%) Svaghed (14,3% mod 3,9%) Dyspnø (10,9% mod 2,6%) Opkastning 10,9% mod 2,6% Ingen signifikant forskel i grad 3- og grad 4- bivirkninger Cerebrovaskulære tilfælde: signifikant forskul (7,5% mod 2,6%)
D9902B (IMPACT) [11]	Fase 3 Dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie FU: 36 mdr. Asymptomatiske eller minimalt symptomatiske, prækemo-mCRPC Sipuleucel-T-arm: kontrolarm (2:1)	512	Primære effekt mål: overlevelse Medianoverlevelse: 25,8 mod 21,7 mdr., $p = 0,032$ Medianoverlevelsesevinst: 4,1 mdr. 36-mdr.-overlevelse: 31,7% mod 23%.	Hyppigste, enhver grad: Kuldegysninger (54,1% mod 12,5%) Feber (29,3% mod 13,7%) Hovedpine (16,0% mod 4,8%) Influenzalignende symptomer (9,8% mod 3,6%) Muskelsmerter (9,8% mod 4,8%) Hypertension (7,4% mod 3,0%) Hyperhidrose (5,3% mod 0,6%) Lyskesmerter (5,0% mod 2,4%) Grad ≥ 3 : 6,8% mod 1,8% Grad 4: 1 patient med i.v. kateter- associeret bakteræmi (Sipuleucel-T) Cerebrovaskulære tilfælde: 2,4% mod 1,8%

FU = followup; mCRPC = metastatisk kastrationsresistent prostatacancer; TTP = tid til progression.



TABEL 2

Kliniske studier om PROSTVAC-VF.

Studienavn	Studiedesign/ patientkarakteristika	Patienter, n	Effekt mål: PROSTVAC-VF mod intervention	Bivirkninger: PROSTVAC-VF mod intervention
PROSTVAC-VF [18]	Fase 2 Dobbelblindet randomiseret kontrolleret studie Median-FU: 41,3 mdr. Patienter med minimalt symptomatisk mCRPC PROSTVAC-VF-arm: kontrolarm (2:1)	125	Primært effekt mål: PFO Radiografisk PFO: 3,8 mod 3,7 mdr., $p = 0,6$ Sekundært effekt mål: overlevelse Medianoverlevelse: 25,1 mod 16,6 mdr., $p = 0,0061$ Medianoverlevelsesgevinst: 8,5 mdr.	Hyppigste, enhver grad: Reaktion ved injektionsstedet (58,5% mod 55,0%). Træthed (42,7% mod 20,0%) Kuldegysninger (14,6% mod 2,5%) Kvalme (20,7% mod 5,0%) 2 patienter udgik af studiet pga. bivirkninger. Den ene pga. alvorlige bivirkninger med trombotisk trombocytopenisk purpura og myokardieinfarkt
PROSTVAC-VF [13]	Fase 2 Randomiseret studie Median-FU: 44,6 mdr. Prækemo-mCRPC	32	Primære effekt mål: immunrespons 44,8% i PROSTVAC-VF reagerede med PSA-specifikt T-cellerespons Sekundært effekt mål: overlevelse Trend for bedre overlevelse hos patienter med stort immunrespons, $p = 0,055$ Ingen forskel i overlevelse hos patienter, som fik GM-CSF mod ingen GM-CSF	Ej vurderet
Koppevirusvektorbaseret vaccine i 3 forskellige blan- dinger [12]	Fase 2 Randomiseret studie Median-FU: 19,1 mdr. Patienter med avanceret PC i progression	64	Primært effekt mål: biokemisk PFO 45,3% af patienterne havde PSA progression efter mediant 13,6 mdr. Ingen signifikant forskel mellem de 3 blandinger af vaccinen Sekundært effekt mål: sikkerhed/bivirkninger Veltålt. Ingen grad 3-events	Hyppigste, grad 1-2: Reaktion ved injektionsstedet og hyperglykæmi
Koppevirusvektorbaseret vaccine vs. anti-androgen behandling [14]	Fase 2 Randomiseret studie: vaccine vs. nilutamid hos patienter med ikkemetastatisk CRPC Medianvarighed: 15,9 mdr. Vaccinearm:nilutamidarm (1:1)	42	Primært effekt mål: TTP Vaccine-arm: 9,9 mdr. Nilutamid-arm: 7,6 mdr. Ikkesignifikant forskel Sekundært effekt mål: PSA-respons PSA fald > 50% kun set hos 5 patienter i vaccinearm	Hyppigste, grad 1-2: Reaktion ved injektionsstedet
Koppevirusvektorbaseret vaccine + docetaxel vs. vac- cine alene [15]	Fase 2 Randomiseret studie Patienter med mCRPC Vaccine + ugentlig docetaxelarm:vaccinearm alene (1:1)	28	Primære effekt mål: immunrespons Ligeligt fordelt immunrespons i begge grupper med gennemsnitligt 3,3 gange øget PSA-specifikt T-celle respons Sekundært effekt mål: TTP Vaccine-arm: 1,8 mdr. Docetaxel + vaccinearm: 3,2 mdr. Ikke statistisk signifikant	Kun grad 1-2-bivirkninger Docexel + vaccinearm: 2 patienter med lymfopeni, hvor den ene fik ledsmerter, hyperglykæmi og infektion uden neutropeni Lymfopeni og artralgi tilskrevet samtidig dexametasonbehandling
Koppevirusvektorbaseret vaccine vs. stråleterapi [16]	Fase 2 Randomiseret studie Klinisk lokaliseret PC Vaccine + stråleterapi:stråleterapi alene (1:1)	30	Primært effekt mål: immunrespons Vaccine + stråleterapiarm: 76,5% af patienterne havde ≥ 3 gange stigning i PSA- specifikke T-celler, $p = 0,0005$ Ingen i stråleterapiarmen fik immunrespons	Kun grad 1-2-bivirkninger, hyppigst reaktion ved injektionsstedet
Koppevirusvektorbaseret vaccine vs. antiandrogen behandling [17]	Fase 2 Randomiseret studie med vaccine mod nilutamid Patienter med ikke-mCRPC Median-FU: 4,4 år Vaccine-arm:nilutamid-arm (1:1)	42	Primære effekt mål: overlevelse Vaccine vs. nilutamid: Medianoverlevelse: 5,1 mod 3,4 år, $p = 0,13$ Sekundært effekt mål: immunrespons Intet immunrespons hos patienter med nilutamid PSA-specifikt T-cellerespons hos 50% af patienter med vaccine	Ej beskrevet/vurderet

CRPC = kastrationsresistent prostatacancer; FU = followup; GM-CSF = granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor; mCRPC = metastatisk kastrationsresistent prostatacancer; PC = prostatacancer; PFO = progressionsfri overlevelse; PSA = prostataspecifikt antigen; ST = stråleterapi; TTP = tid til progression.

FAKTABOKS

Kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) er defineret som progression af sygdommen trods 5-testosteron i kastrationsniveau (< 1,7 nmol/l).

En ny terapeutisk vaccine, sipuleucel-T, er godkendt til behandling af metastatisk CRPC. Det er påvist, at vaccinen forlænger medianoverlevelsen med 4,1 mdr. Studiedesignet er dog meget omdiskuteret.

Vaccinen PROSTVAC-VF har vist overbevisende resultater i fase 2-studier, og p.t. afventes resultaterne fra et stort globalt fase 3-studie.

Vaccinerne er generelt veltålte og med acceptable bivirkningsprofiler. Behandlingerne er dyre.

at prognosen for patienter med CRPC kan bedres yderligere. Der er flere grunde til, at PC synes at være særlig egnet til immunterapi. Prostata er ikke et livsvigtigt organ og vaccineinduceret destruktion af prostata væv synes derfor at være ufarligt. Det er velkendt, at PC er langsomtvoksende, hvilket giver god tid for det immunologiske respons til at sætte ind efter behandling. Dernæst er der en lang række kliniske og histologiske data, der tyder på, at PC har en betydelig immunologisk komponent, herunder forekomsten af CD4+-T-celler, dendritceller, *natural killer*-celler og makrofager i selve tumoren samt forekomst af tumorassocierede antigener (kallikreiner, PAP, mucin-1 m.fl.), som kan udnyttes til at aktivere et immunrespons. Omvendt er der fortsat en række udfordringer, før disse nye behandlingsprincipper kan tages i klinisk anvendelse i Danmark.

Sipuleucel-T blev godkendt til klinisk brug i USA i 2010. IMPACT-studiet, der ligger til grund for godkendelsen, har været flittigt debatteret, idet der argumenteres for, at den observerede overlevelsesgevinst var en konsekvens af fejl i studiets design eller en ubalance i ikkeundersøgte prognostiske variable [22]. Blandt andet blev der observeret en uventet effekt af alder på overlevelsen, som ikke tidligere er beskrevet ved CRPC [23]. Således var overlevelsen i placebogruppen blandt mænd > 65 år væsentligt kortere end blandt mænd < 65 år. Der har været argumenteret for, at leukoferesen hos de ældre mænd i placebogruppen har øget risikoen for immunsuppression og derved død af anden årsag, idet cellerne efter leukoferese ikke blev indgivet igen. Således kan effekten af sipuleucel-T være blevet overestimeret. Desuden har der været rejst bekymring om, at placebogruppen fik et ringere produkt af vaccinen ved overkrydsning til aktiv behandling, idet de udtagne celler i placebogruppen blev opbevaret i et koldt medium (2-8 °C) i 36-44 timer uden kostimulerende faktorer, hvilket kan medføre celledød. Cellerne, der blev udtaget til sipuleucel-T-gruppen blev opbevaret i

et tilsvarende tidsrum ved 37 °C i et GM-CSF-medium, som begge virker som vækstfaktor for leukocyterne [24]. Denne kritik er dog blevet afvist fra flere sider [25, 26]. Det mediane fald i lymfocytniveau mellem leukofereserne var i IMPACT-studiet blot på 3,6%, hvilket ikke er klinisk signifikant. Desuden blev der ikke rapporteret om øget forekomst af infektioner i placebogruppen. Sidstnævnte er understøttet af langtidsopfølgning i de tre randomiserede sipuleucel-T-studier, hvor det ikke blev observeret [27].

Det randomiserede fase 2-studie med PROSTVAC viste en forlængelse i medianoverlevelsen på 8,5 mdr. [18]. Der var intet signifikant PSA-respons eller radiografisk respons af behandling med PROSTVAC [6, 18]. Det er vigtigt at understrege, at overlevelse ikke var det primære effektmål i studiet, hvilket har mødt kritik. Det er ikke grundigt undersøgt, hvilke behandlinger patienterne fik efter progression, hvorfor det kan rejse spørgsmål om, hvorvidt effekten på overlevelsen primært skyldtes efterfølgende behandlinger. Der er argumenteret for, at denne effekt var minimal, idet patienterne på opgørelsestidspunktet overlevende kun kunne tænkes at have fået førstelinjekemoterapi med docetaxel, som tidligere er påvist kun at forlænge den mediane overlevelse med ca. 3 mdr. Studiet har også været kritiseret for en mulig ubalance i de prognostiske parametre. Således var der ingen patienter med lymfeknudepositiv sygdom i behandlingsarmen, men 9,8% i placebogruppen [23, 18].

Immunterapi er et nyt og spændende behandlingsprincip i behandlingen af PC. I de indtil videre publicerede studier har man inkluderet en heterogen population af patienter med varierende prognostiske variable, hvilket fortsat gør det vanskeligt at fortolke resultaterne og bestemme behandlingen hos patienter med CRPC. Om end immunrespons mod tumorantigener er påvist, er det svært at korrelere dette til det kliniske respons. Det faktum vanskeliggøres af, at ingen immunterapi endnu har vist et signifikant PSA-respons eller påvirkning af tid til radiografisk progression. Således må det antages, at vaccinations-effekten virker sygdomsstabiliserende uden tumordestruktion, eller at den har en synergistisk effekt på efterfølgende behandlinger. Med introduktionen af flere nye behandlingstilbud for CRPC opstår der andre dilemmaer. Behandlingerne er dyre, hvilket kræver, at både industri, politikere, behandlere og patientorganisationer arbejder sammen om at finde en fællesstrategi for ibrugtagning af de nye lægemidler. Den vanskeligste faglige udfordring er valg af rækkefølge for de nye behandlinger. Det kan ikke forventes, at de nye lægemidler til behandling af CRPC har additiv effekt på overlevelsen, og ultimativt må sekvensen

af behandlinger belyses i randomiserede studier. Indtil da må faglig ekspertise afgøre både selektionskriterier og sekvens af behandling hos den enkelte patient. Et tungtvejende argument for en tidlig placering af terapeutiske vacciner i forløbet af CRPC er den mulige immunkompromitterende effekt af fremskreden cancersygdom og senere kemoterapi, hvilket sandsynligvis vil reducere effekten af vaccinen. Der foregår p. t. et fase 2-studie, hvor PROSTVAC kombineres med docetaxel, som muligvis kan besvare dette. Binyrebarkhormon anvendes både som tillæg til det nye godkendte lægemiddel i CRPC-behandlingen, abirateron, og i palliativt øjemed ved fremskreden PC, og binyrebarkhormon må antages ikke at kunne anvendes i kombination med vaccinerne pga. den immunsupprimerende effekt.

SUMMARY

Sissal Sigmundsdóttir Djurhuus, Klaus Brasso, Kasper Drimer Berg, Peter Iversen & Martin Andreas Røder:

Therapeutic vaccines is a novel approach in castration-resistant prostate cancer treatment

Ugeskr Læger 2015;177:V11140628

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is defined as tumour progression despite castrate levels of serum testosterone. During the past decade a number of new therapies, including chemotherapy and novel endocrine agents have been approved for CRPC treatment. The continued need for new effective drugs in CRPC has led to development of a novel therapeutic approach in CRPC treatment. Therapeutic vaccines activate the immune system to kill prostate cancer cells. This review describes recent pivotal phase 2 and 3 trials of CRPC vaccines and discusses the impact on future CRPC management.

KORRESPONDANCE: *Andreas Røder*, Copenhagen Prostate Cancer Center, Rigshospitalet, Tagensvej 20, 2200 København N. E-mail: andreasroder@gmail.com

ANTAGET: 2. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTEK: 11. maj 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriften.dk

LITTERATUR

- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-79.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- Brasso K, Thomsen FB, Berg KD et al. Nye endokrine behandlinger forlænger overlevelsen ved kastrationsresistent prostatacancer. *Ugeskr Læger* 2013;175:2328-32.
- Vergati M, Intrivici C, Huen N-Y et al. Strategies for cancer vaccine development. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:596432.
- Joniau S, Abrahamsson P-A, Bellmunt J et al. Current vaccination strategies for prostate cancer. *Eur Urol Switzerland* 2012;61:290-306.
- 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;24:3089-94.
- Drake CG. Prostate cancer as a model for tumour immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:580-93.
- Higano C, Burch P, Small E et al. Immunotherapy (APC8015) for androgen independent prostate cancer (AIPC): final progression and survival data from a second Phase 3 trial. *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:9902.
- 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;115:3670-9.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
- Kaufman HL, Wang W, Manola J et al. Phase II 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.
- Gulley JL, Arlen PM, Madan RA 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* 2010;59:663-74.
- Arlen PM, Gulley JL, Todd N et al. Antiandrogen, vaccine and combination therapy in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2005;174:539-46.
- Arlen PM, Gulley JL, Parker C et al. A randomized phase II study of concurrent docetaxel plus vaccine versus vaccine alone in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1260-9.
- Gulley J, Arlen P, Bastian A et al. Combining a recombinant cancer vaccine with standard definitive radiotherapy in patients with localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:3353-62.
- Madan RA, Gulley JL, Schlom J 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.
- Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA 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.
- Noguchi M, Kakuma T, Uemura H et al. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59:1001-9.
- Eaton J, Perry M, Nicholson S et al. Allogeneic whole-cell vaccine: a phase I/II study in men with hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2002;89:19-26.
- Ahmad S, Sweeney P, Sullivan GC et al. DNA vaccination for prostate cancer, from preclinical to clinical trials – where we stand? *Genet Vaccines Ther* 2012;10:9.
- Huber ML, Haynes L, Parker C et al. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:273-9.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- Small EJ, Reese DM, Um B et al. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor therapy of advanced prostate cancer with granulocyte. *Clin Cancer Res* 1999;5:1738-44.
- Gulley JL, Leitman SF, Dahut W et al. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1106, 1109-12.
- Kantoff PW, Higano CS, Small EJ et al. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1107-12.
- Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ et al. Integrated safety data from 4 randomized, double-blind, controlled trials of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in patients with prostate cancer. *J Urol* 2011;186:877-81.