

Literatur des Monats Mai 2019

PROPHECY-Studie: Resistenzvorhersage durch AR-V7 7 bei kastrationsresistentem PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Gunhild von Amsberg

[Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study](#)

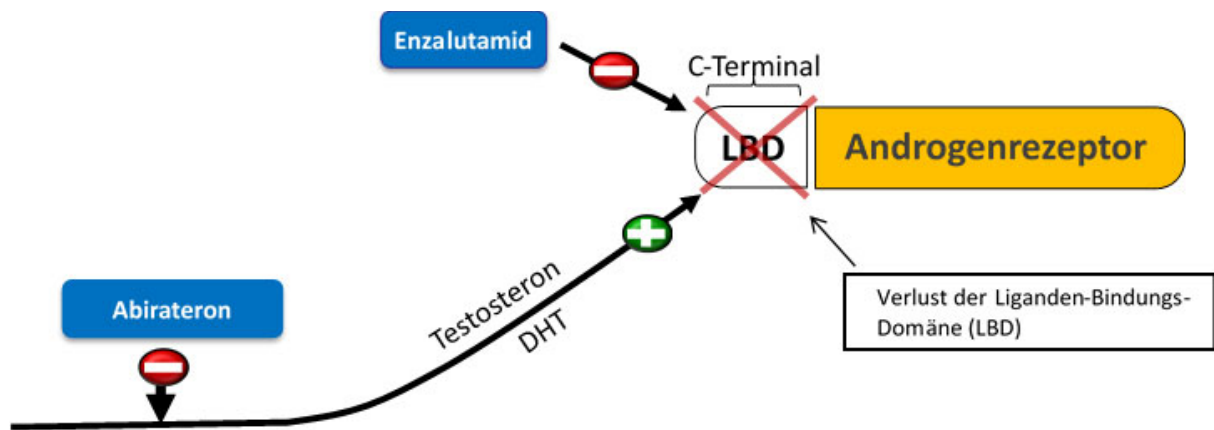
Autoren: Andrew J. Armstrong, Susan Halabi, Jun Luo, David M. Nanus, Paraskevi Giannakakou, Russell Z. Szmulewitz, Daniel C. Danila, Patrick Healy, Monika Anand, Colin J. Rothwell, Julia Rasmussen, Blair Thornburg, William R. Berry, Rhonda S. Wilder, Changxue Lu, Yan Chen, John L. Silberstein, Gabor Kemeny, Giuseppe Galletti, Jason A. Somarelli, Santosh Gupta, Simon G. Gregory, Howard I. Scher, Ryan Dittamore, Scott T. Tagawa, Emmanuel S. Antonarakis, Daniel J. George

J Clin Oncol. 2019 Mar 13;JCO1801731. doi: 10.1200/JCO.18.01731.

Hintergrund

In der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) konnten in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte erzielt werden. So stehen neben den klassischen Chemotherapeutika Docetaxel und Cabazitaxel mit Abirateron und Enzalutamid nun zwei Androgenrezeptor (AR)-gerichtete Medikamente zur Verfügung, die sowohl vor als auch nach Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) führen.

Allerdings zeigen retrospektive Datenanalysen, dass mit jeder weiteren Behandlungslinie die Ansprechwahrscheinlichkeit und -dauer abnehmen. Insbesondere kann häufig ein Wirkverlust von Abirateron nach Enzalutamid bzw. Enzalutamid nach Abirateron als Zeichen einer Kreuzresistenz beobachtet werden. Ursächlich hierfür dürften Veränderungen des AR wie beispielsweise die Entstehung neuer Splice-Varianten sein. Unter Spleißen (engl.: Splicen) versteht man einen wichtigen Schritt in der Prozessierung der RNA, in dem Teile der RNA, die sogenannten Introns, entfernt werden. Auf diesem Weg können unterschiedliche Proteine entstehen. Die AR-Splicevariante 7 (AR-V7) wurde als möglicher Resistenzmechanismus gegen AR-Rezeptor-gerichtete Medikamente identifiziert. Hier führt der Spleißvorgang zu einem Verlust der AR-Bindungsdomäne bei gleichzeitig dauerhafter Aktivierung des AR (Abbildung 1).



In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Nachweis von AR-V7 in zirkulierenden Tumorzellen (CTC) und einer Resistenz gegen Abirateron oder Enzalutamid, wohingegen die Taxane Docetaxel und Cabazitaxel unabhängig von AR-V7 ihre Effektivität beibehielten. Somit könnte AR-V7 ein interessanter Biomarker in der Therapiewahl bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom sein.

Ziel der Studie

In der PROPHECY-Studie wurde untersucht, ob eine Bestimmung der AR-V7-Variante in zirkulierenden Tumorzellen (CTC) dazu geeignet ist, prospektiv das Behandlungsergebnis mit den Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Medikamenten Abirateron oder Enzalutamid bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten (mCRPC) vorherzusagen.

Methoden

Eingeschlossen wurden Patienten mit Hochrisiko-Profil, bei denen eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid zur Behandlung eines mCRPC geplant war. Eine Vorbehandlung mit dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament war erlaubt.

Ein Hochrisikoprofil lag vor, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Anämie mit einem Hämoglobinwert < 12.0 g/dl
2. Erhöhte alkalische Phosphatase (AP)
3. Erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH)
4. Vorherige Therapie mit Enzalutamid, Abirateron oder Orteronel, sofern in der Studie das jeweils andere Medikament zum Einsatz kam
5. Viszerale Metastasierung
6. Opioid-pflichtige Schmerzen
7. CTC > 5 Zellen pro 7.5 mL Vollblut
8. PSA Verdopplungszeit < 3 Monate unter der letzten durchgeführten Behandlung
9. Radiologischer Progress bei Studieneinschluss mit neuen Metastasen in Knochen oder Weichgewebe oder neuen viszeralen Metastasen

Die Wahl der AR-gerichteten Behandlung erfolgte durch den behandelnden Arzt in Unkenntnis des AR-V7-Status.

Die Bestimmung des AR-V7-Status in den CTC wurde jeweils vor Therapieeinleitung sowie bei klinischem, radiologischem oder biochemischem Progress durchgeführt. Die Messungen erfolgten mit zwei unterschiedlichen Testverfahren – einer Protein- und einer mRNA-basierten Methode (Epic Sciences CTC Zellkern-spezifischer AR-V7 Protein Assay; Johns Hopkins-modifizierter AdnaTest CTC AR-V7 mRNA Assay)

Ergebnis

Insgesamt wurden 118 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 55 mit Abirateron und 58 mit Enzalutamid behandelt wurden. Fünf Patienten erhielten beide AR-gerichteten Medikamente.

Das mittlere progressionsfreie Überleben (PFS) betrug für die gesamte Patientenkohorte lediglich 5,8 Monate, das Gesamtüberleben 20,3 Monate und spiegelte damit die negative Selektion der ausgewählten Patienten wider.

Bei Studieneinschluss wurden in Abhängigkeit des eingesetzten Testverfahrens bei 10 % bzw. 24 % der Patienten AR-V7 positive CTCs nachgewiesen. Die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden stimmten in 82 % der Fälle überein.

Ein positiver AR-V7-Nachweis war mit einem erheblich kürzeren PFS und mittleren Gesamtüberleben verbunden. Ebenso führten Abirateron und Enzalutamid bei deutlich weniger Patienten zu einem signifikanten PSA-Abfall oder Rückgang der Weichgewebs-Metastasen (siehe Tabelle 1).

Zum Zeitpunkt des Krankheitsprogresses waren 20 % bis 34 % der Patienten AR-V7 positiv. Somit muss von einer vermehrten Induktion oder Selektion AR-V7-positiver Tumorzellen im Therapieverlauf ausgegangen werden.

Tabelle 1: Behandlungsergebnis in Abhängigkeit des AR-V7-Status vor Therapieeinleitung

AR-V7-Status	Epic Sciences CTC Zellkern-spezifischer AR-V7 Protein Assay (n = 116)	Johns Hopkins- modifizierter AdnaTest CTC AR-V7 mRNA Assay (n = 107)
Mittleres progressionsfreies Überleben (Monate)		
AR-V7 positiv	3,1	3,1
AR-V7 negativ	6,9	6,1
Mittleres Gesamtüberleben (Monate)		
AR-V7 positiv	10,8	8,4
AR-V7 negativ	27,2	25,5
≥ 50 % PSA-Rückgang (%)		
AR-V7 positiv	0	11
AR-V7 negativ	26	28

Schlussfolgerung

Der Nachweis von AR-V7 bei Patienten mit mCRPC und Hochrisiko-Profil geht mit einem Funktionsverlust der neuen AR-gerichteten Medikamente Abirateron und Enzalutamid einher. Abhängig vom Testverfahren gibt es jedoch einzelne Patienten, die trotz AR-V7-Nachweis auf Abirateron oder Enzalutamid ansprechen. Im Behandlungsverlauf nimmt der Anteil AR-V7-positiver Patienten zu.

Kommentar

Eine stetig wachsende Zahl möglicher Therapien für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom erschwert die Wahl der optimalen Therapiesequenz.

Häufig wird im klinischen Behandlungsalltag aufgrund der guten Verträglichkeit sowie der einfachen Verabreichungsform den oralen AR-gerichteten Medikamenten der Vorzug vor den klassischen Chemotherapien gegeben. Allerdings kann bei fehlender Effektivität einer Therapie – insbesondere bei Hochrisikopatienten mit einem engen Therapiefenster – wichtige Zeit verstreichen, bis eine wirksame Behandlung zum Einsatz kommt.

Gegenstand intensiver Forschung ist daher die Suche nach Biomarkern, die zuverlässig noch vor Behandlungseinleitung die Wirksamkeit einer Therapie vorhersagen können. So können wertvolle Zeit gespart und unnötige Nebenwirkungen vermieden werden. Die AR-V7-Bestimmung könnte hier ein erster wichtiger Schritt sein. Eine routinemäßige Messung ist im deutschsprachigen Raum derzeit allerdings noch nicht möglich. Zudem gibt es einzelne Patienten, die trotz positivem AR-V7-Nachweis auf eine AR-gerichtete Behandlung ansprechen. Nach aktueller Schätzung dürfte AR-V7 etwa für ein Viertel der Resistenzen auf AR-gerichtete Therapien verantwortlich sein. Dies bedeutet gleichzeitig, dass bei ca. dreiviertel der Patienten andere Resistenzmechanismen zu Grunde liegen.

Als mögliche Ursachen für eine Resistenzentwicklung auf die aktuellen Standardtherapien des mCRPC wurden eine vermehrte Expression/ Amplifikation des AR, Mutationen der AR-Bindungsdomäne, eine Aktivierung des Glukokortikoidrezeptors, die lebensverlängernde Autophagie, alternative Tumorsignaltransduktionswege sowie eine Überexpression des p-Gycoproteins identifiziert. Künftige Untersuchungen werden klären müssen, inwieweit hier Messungen in den Klinikalltag integriert werden können, um eine zunehmend individualisierte Behandlungsstrategie für den einzelnen Patienten entwickeln zu können.

Ich kooperiere seit vielen Jahren mit der Martini-Klinik und Kollegen aus verschiedenen präklinischen Bereichen, um Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine möglichst optimale Behandlung basierend auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen anbieten zu können. So können wir beispielsweise in Zusammenarbeit mit dem Institut für Tumorbiologie (Leitung: Prof. Pantel) unseren Patienten schon jetzt eine AR-V7-Bestimmung im Rahmen wissenschaftlicher Projekte ermöglichen. Grundlagenwissenschaftlich beschäftigten wir uns in Kooperation mit dem pazifischen Institut für bioorganische Chemie (PIBOC) in Wladiwostok mit der Entwicklung neuer mariner Substanzen zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Auch hier liegt ein Hauptfokus auf der Detektion und Überwindung von Resistenzen. So gelang es uns beispielsweise mit dem Schwammgift Rhizochalinin die AR-V7-Expression in humanen Prostatakrebszellen herunter zu regulieren und so die Sensitivität für Enzalutamid wiederherzustellen.

Durch die Brückenprofessur für Uroonkologie an der Martini-Klinik und dem onkologischen Zentrum des UKEs wird es mir möglich sein meinen klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt weiter auszubauen. Ich freue mich sehr auf meine neue Aufgabe und eine Zusammenarbeit mit Ihnen in den kommenden Jahren.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)