

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Nützlichkeit von AR-V7-Positivität in zirkulierenden Tumorzellen als Hilfe bei der Therapieentscheidung

Die Nützlichkeit eines Biomarker erweist sich in der Klinik, sofern dessen Anleitung der Behandlungsauswahl für den Patienten zur Ergebnisverbesserung führt. Aktuell wurde geprüft, inwieweit der Test auf die nukleär lokalisierte Androgenrezeptor-Spleißvariante 7 (AR-V7) zur Orientierung bei der Wahl eines modernen antihormonellen Wirkstoffs oder eines Taxans bei der zweiten oder einer höheren Therapielinie für Männer mit progredientem mCRPC mit klinischem Benefit assoziiert ist.

Für Prostatakrebs-Patienten kann die Orientierung der Therapiewahl am AR-V7-Test in zirkulierenden Tumorzellen gegenüber Entscheidungen auf der Basis von Standardmaßstäben zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen.

Von 193 Patienten mit progredientem mCRPC wurden vor der Entscheidung für einen Androgenrezeptor-Signalinhibitor (ARSI; Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid) oder einem Taxan in der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapielinie insgesamt 255 Blutproben für die AR-V7-Bestimmung in CTCs entnommen. Die Analysekohorte wurde bis zu drei weitere Jahre nachverfolgt.

Mit Propensity-Gewichtung wurden quasi durch Pseudorandomisierung Korrekturen für die Wahrscheinlichkeit vorgenommen, dass ein Arzt die eine Medikamentenklasse der anderen bevorzugt.

Klinische Charakteristika der Analysekohorte

Von den Patienten der Analysekohorte starteten 132 (52%) die zweite oder nachfolgende Therapielinie mit einem ARSI und 123 (48%) mit ei-

nem Taxan. Das mediane Follow-up der überlebenden Patienten (n=20) betrug 28,4 Monate (Interquartilbereich 24,4–33,0). Patienten in der Taxan-Gruppe hatten mehr vorherige Therapielinien, höhere PSA-, Laktatdehydrogenase- und alkalische Phosphatasespiegel, niedrigeres Hämoglobin und häufiger Leber- oder Knochenmetastasen als Patienten in der ARSI-Gruppe.

Propensity-Score

Bei der Taxan-Verordnung orientierten sich Ärzte bevorzugt an der Anzahl vorheriger systemischer Therapien in der metastasierten Situation, dem Vorliegen von Lebermetastasen, dem PSA-Wert und einer unmittelbar vorausgegangenen Therapie mit einem ARSI. Darin kommt ihre Neigung zum Ausdruck, bei besonders aggressiv, weiter fortgeschritten und wohl auch einem zweiten ARSI gegenüber als mutmaßlich kreuzresistent eingeschätzten Tumoren, eher ein Taxan einzusetzen.

Als individuelle Propensity-Scores vor der Zuweisung einer Behandlung bedeuteten die Scores 0 und 1 die fast vollständige Gewissheit, dass die gewählte Behandlung ein ARSI bzw. ein Taxan sein würde. Mit Ausnahme der Patienten mit einem Propensity-Score im Extrembereich, bestand keine klare Tendenz, die eine oder die andere Medikation zu bevorzugen. Außerhalb der Extreme, diente AR-V7-Positivität unabhängig vom Propensity-Score als Entscheidungs-

kriterium für die eine oder die andere Substanzklasse.

Auswirkung der Therapiewahl und des AR-V7-Status auf das Gesamtüberleben

Die dem Taxan-Arm zugewiesenen Patienten hatten im Vergleich mit denen im ARSI-Arm aggressivere Tumore, mehr vorherige Therapielinien und ein erhöhtes Sterberisiko. Ohne Korrekturen für die Neigung des Arztes bei der Auswahl, hatten die einem ARSI zugewiesenen Patienten ein signifikant längeres OS als diejenigen mit einem Taxan (medianes OS 17,4 vs. 13,0 Monate. Nach Adaptierung für den Propensity-Score ergab sich hingegen zwischen der ARSI- und der Taxan-Gruppe kein Unterschied des OS (14,4 vs. 15,6 Monate. Bei Einstufung nach dem AR-V7-Status hatten AR-V7-positive Patienten der Taxan-Gruppe gegenüber denen der ARSI-Gruppe ein signifikant verlängertes OS (median 9,8 vs. 5,7 Monate; HR 1,8; **Abb.**). Bei Patienten mit negativem AR-V7-Test erwies sich die Behandlung mit einem ARSI der mit einem Taxan als überlegen – bei allerdings überlappenden Kurven ($p=0,033$; **Abb.**). In der Praxis sollte AR-V7 am ehesten bei Entscheidungen mit der größten Unsicherheit herangezogen werden. Das betrifft den Bereich der Propensity-Scores von 0,25 bis 0,75.

Red. ◀

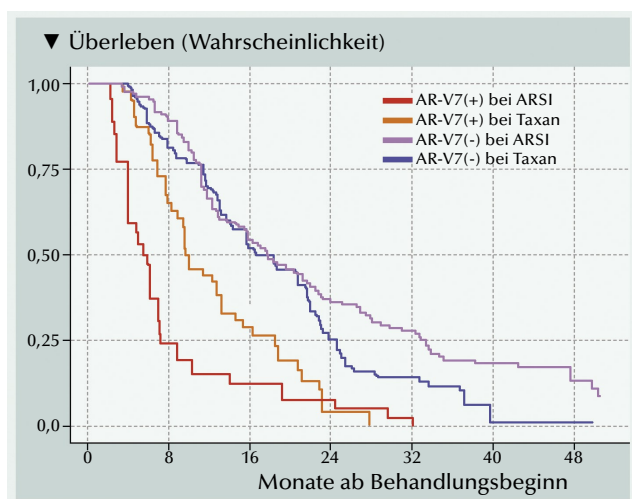


Abb.: Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben nach Medikamentenklasse und AR-V7-Status.

Graf RP, Hullings M, Barnett ES, et al. 2020. Clinical utility of the nuclear-localized AR-V7 biomarker in circulating tumor cells in improving physician treatment choice in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 77:170-177.