

Testování varianty androgenového receptoru AR-V7 pro výběr pacientů s kastročně refrakterním metastazujícím karcinomem prostaty k léčbě novými hormonálními léky

AR-V7 Androgen Receptor Variant as a Predictor of Response to Androgen-receptor Targeting Agents Used to Treat Castration-refractory Metastatic Prostate Cancer

Büchler T.¹, Bobek V.^{2,3}, Kološtová K.²

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

² Ústav laboratorní diagnostiky, FN Královské Vinohrady, Praha

³ III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: U nemocných s metastatickým kastročně refrakterním karcinomem prostaty (metastatic castration-refractory prostate cancer – mCRPC) existuje několik možností systémové léčby, zahrnující zejména enzalutamid a abirateron, souhrnně nazývané androgen-receptor targeting agents (ARTA), taxany docetaxel a cabazitaxel a radioizotopové léčivo 223-radium dichlorid. U části nemocných s mCRPC dochází během syntézy androgenového receptoru (AR) k alternativnímu sestřihu mRNA se vznikem zkrácené formy AR bez vazebné domény pro androgeny. Na takovou formu AR se nemůže androgen navázat a receptor může aktivovat signální dráhy i bez svého ligandu. V několika pracích z poslední doby se ukázalo, že přítomnost sestřihové varianty androgenového receptoru AR-V7 (ARV – AR varianty) na úrovni proteinu a mRNA je faktorem zhoršujícím celkovou prognózu mCRPC a je spojena s refrakterností na ARTA. Protože přítomnost AR-V7 neovlivňuje účinnost další skupiny léků využívaných u mCRPC, zejména taxanů, uvažuje se o využití AR-V7 jako prediktivního markeru pro individualizaci léčby mCRPC. K detekci AR-V7 jsou používány dva typy testů pracujících s cirkulujícími nádorovými buňkami – na základě mRNA a na základě detekce abnormálního proteinu. **Cíl:** Popsat současný stav testování na přítomnost AR-V7 u mCRPC a perspektivy využití této metody pro výběr nemocných k léčbě ARTA. **Závěr:** Procento CTC AR-V7+ pacientů v populaci mužů dosud neléčených ARTA je dle dostupných studií relativně nízké na začátku léčby, ale u pacientů předléčených ARTA se prevalence AR-V7 zvyšuje a dosahuje 19–34 %. Vzhledem k vyšší očekávané prevalenci by v této populaci pravděpodobně bylo testování na AR-V7 ekonomicky přínosné. Procento AR-V7+ pozitivních pacientů odpovídajících na léčbu ARTA ve 2. linii po progresi na jiné léky ze skupiny ARTA se zdá být velmi nízké, jen 4,8 %. Jednou z indikací testování AR-V7 by proto mohla být situace, kdy se u nemocného předléčeného jedním typem ARTA zvažuje léčba jiným lékem z této skupiny. Jak testy na úrovni proteinu, tak testy na úrovni mRNA procházejí v současnosti klinickou validací v prospektivních studiích, jejichž výsledky se očekávají v nejbližším roce.

Klíčová slova

rakovina prostaty – abirateron – enzalutamid – alternativní sestřih – léková rezistence

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., obdržel honoráře za přednášky a publikace od firem Astellas a Janssen a cestovní grant od firmy Janssen.

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. received honorary lectures and publications from Astellas and Janssen and a travel grant from Janssen.

Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization Thomayer Hospital – TN 0064190.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerova nemocnice
Videňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 8. 2017

Přijato/Accepted: 5. 11. 2017

doi: 10.14735/amko20189

Summary

Background: Several systemic treatment options are currently available for patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC), including the androgen-receptor targeting agents (ARTA) enzalutamide and abiraterone, the taxanes docetaxel and cabazitaxel, and the radioisotope drug 223-radium dichloride. In some patients with mCRPC, alternative splicing of androgen receptor (AR) mRNA occurs, resulting in the formation of a truncated AR lacking the androgen-binding domain. These receptors activate downstream signalling pathways even without the ligand. Recent studies show that the presence of the AR-V7 (ARV – AR variants) splicing variant is associated with resistance to ARTA. Because the presence of AR-V7 does not affect the efficacy of other systemic therapies used in mCRPCs, particularly taxanes, AR-V7 is a candidate predictive biomarker for the individualisation of mCRPC treatment. Two types of assays based on mRNA or abnormal protein detection are used to detect AR-V7 in circulating tumour cells. **Aim:** To describe the current status of AR-V7 testing in mCRPC and possible applications of this method for predicting outcomes of ARTA therapy. **Conclusion:** The percentage of CTC AR-V7+ in ARTA-naïve men is relatively low at baseline, but in patients pretreated with ARTA, the prevalence of AR-V7 increases to 19–34%. Given the relatively high expected prevalence, AR-V7 testing may be economically feasible in this population. The proportion of AR-V7+ patients responding to ARTA retreatment appears to be very low, at only 4.8%. AR-V7 testing could thus be useful if an ARTA switch is considered in a patient progressing onto an ARTA drug. Both protein-based tests and mRNA-based tests are currently undergoing clinical validation in prospective studies, with results expected within a year.

Key words

prostate cancer – abiraterone – enzalutamide – alternative splicing – drug resistance

Úvod

Do léčebných algoritmů pro metastatický kastročně refrakterní karcinom prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC) v poslední době vstoupily léky enzalutamid a abirateron, souhrnně nazývané ARTA (androgen receptor targeting agents) – definice CRPC je uvedena v tab. 1 [1]. Terapeutickým cílem ARTA je androgenní receptor (AR). U části nemocných s mCRPC dochází během syntézy AR k alternativnímu sestřihu mRNA se vznikem zkrácené formy AR bez vazebné domény pro androgeny. Na takovou formu AR se nemůže androgen navázat a receptor může aktivovat signální dráhy i bez svého ligandu.

AR-V7 a další sestřihové varianty (ARV – AR varianty) jsou produkovány v situacích, kdy buňky reagují na stres způsobený např. androgenní deprivací. Při androgenní deprivaci dochází ke zvý-

šení transkripce genu pro AR a zároveň zvyšování produkce sestřihových variant. Tato situace je reverzibilní [2,3].

Výskyt sestřihových variant AR koreluje s pokročilostí onemocnění. Existuje mnoho popsaných variant sestřihu AR. Nejprozkoumanější z ARV je varianta AR-V7 vzhledem ke ztrátě celé ligand-vazebné domény AR. V několika pracích z poslední doby se ukázalo, že přítomnost AR-V7 je spojena s refrakterností na ARTA. Protože přítomnost AR-V7 neovlivňuje účinnost další skupiny léků využívaných u mCRPC, zejména taxanů, uvažuje se o využití AR-V7 jako prediktivního markeru pro individualizaci léčby mCRPC [4,5].

V současnosti je klíčovou otázkou léčby nemocných s mCRPC optimální volba léčebné sekvence [6,7]. Pro léčbu těchto pacientů máme v současnosti k dispozici abirateron, enzalutamid, docetaxel, radium-223, případně sipuleucel-T (u nás

nedostupný). Testování AR-V7 bylo vyvinuto s cílem poskytnout vodítka pro volbu mezi terapii ARTA a taxany.

Princip testování AR-V7

Momentálně máme k dispozici dva typy CLIA – certifikovaných testů na přítomnost AR-V7 (podrobně viz tab. 2). Společným krokem u obou typů testů je izolace cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells – CTC). První z testů vyvinutý skupinou Antonarakise v Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center v Baltimore, (Spojené státy) izoluje CTC pomocí imunomagnetické separace (Adnatest, Adnagen, Německo) a detekuje mRNA ke stanovení AR-V7 pomocí RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) analýzy [8].

Druhá metoda se opírá o automatizované vysokokapacitní skenování buněk nanesených na mikroskopická skla (Epic Sciences, Spojené státy) a následnou detekci mutantního proteinu AR-V7 specifickou monoklonální protilátkou proti AR-V7 (EPR15656; Abcam) v imunofluorescenčním testu. Metoda byla vyvinuta ve spolupráci s Epic Sciences a Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) v New Yorku [9].

Publikované klinické výsledky

Výsledky testování AR-V7 v dosud publikovaných pracích jsou shrnuty v tab. 3. Antonarakis et al v roce 2014 publikovali průlomovou práci ukazující na zásadní

Tab. 1. Definice kastročně refrakterního karcinomu prostaty podle Evropské urologické asociace [15].

Kastroční hladina testosteronu < 1,7 nmol/l v séru spolu s jedním z následujících kritérií:

- Biochemická progresse – tři po sobě následující vzestupy PSA s odstupem min. 1 týdne, přičemž dvě zvýšení PSA mají být alespoň o 50 % nad Nadir. Současně platí, že hladina PSA je > 2 ng/ml.

nebo

- Radiologická progresse – dvě nebo více nových kostních lézí prokazatelných na scintigrafii skeletu nebo progresse lézí měkkých tkání.

PSA – prostatický specifický antigen

Tab. 2. Popis testů pro detekci AR-V7 v CTC validovaných podle Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [21].

Typ testu pro AR-V7 detekci z CTC	Historie	Protokol	Výhody
Qiagen AR-V7 Test (detekuje AR-V7 mRNA)	<ul style="list-style-type: none"> metoda CTC izolace vyvinuta a komercializována v Adnagen, Langenhagen, Německo AR-V7 testováno na CTC pomocí qPCR v John Hopkins Hospital, Spojené státy komercializováno přes Qiagen klinická studie: M Antonarakis – Sloan Kettering Memorial Hospital, Spojené státy 	<p>Izolace CTCs probíhá na principu imunomagnetické separace (na kuličky jsou navázané protilátky anti-EpCAM a anti-HER2) buněk z 8 ml krve.</p> <p>Analýza CTC probíhá na molekulární úrovni pomocí multiplex qRT-PCR. Cílem je v obohacené frakci detekovat transkripty <i>PSA</i>, <i>PSMA</i> a <i>EGFR</i>.</p> <p>Detekce jakéhokoli z výše uvedených genů je reportována jako CTC+ pozitivita.</p>	<p>Identifikuje CTC buňky specifické pro karcinom prostaty.</p> <p>Modifikovaný protokol umožňuje detekovat mRNA AR-V7.</p> <p>Metoda byla demonstrována jako klinicky aplikovatelná v několika klinických studiích a je taky certifikována CLIA laboratoří</p>
Epic AR-V7 Test (detekuje AR-V7 protein)	<ul style="list-style-type: none"> metoda CTC izolace vyvinuta ve Scripps Research Institute, Spojené státy komercializována v Epic Sciences, Spojené státy klinická studie CTC+ AR-V7 testu Hl. Scher – Sloan Kettering Memorial Hospital, Spojené státy 	<p>Mononukleární buňky z krve (7,5 ml) jsou naneseny na 10–12 mikroskopických skel a barveny DAPI a protilátkami proti, CD45, CK a jiným proteinům.</p> <p>Skla jsou následně skenována FAST technologií.</p> <p>Automatizovaná analýza snímků detekuje CTCs.</p>	<p>Metoda identifikuje také neobvyklé fenotypy CTC, (malé, apoptické, CK–).</p> <p>Další markery mohou být testovány aditivně dle aktuální potřeby.</p> <p>Metoda je nabízena jako CLIA certifikována v EPIC Science laboratořích.</p>

CTC – cirkulující nádorové buňky, qPCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce, qRT-PCR – kvantitativní reverzně transkripční polymerázová řetězová reakce, DAPI – 4',6-diamidino-2-phenylindole, FAST – Fibre Optic Array Scanning Technology

význam AR-V7 pro odpověď na ARTA [8]. Celkem bylo do studie zařazeno 31 pacientů léčených enzalutamidem, z nichž pozitivních na AR-V7 bylo 39 %. Obdobně bylo sledováno 31 pacientů léčených abirateronem a z nich 19 % bylo AR-V7+.

Ve skupině léčené enzalutamidem bylo procento odpovědí na léčbu hodnocených pomocí *PSA* mnohem nižší u AR-V7+ pacientů (0 vs. 53 %, $p = 0,004$). Tito pacienti měli kratší přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) podle *PSA* (medián 1,4 vs. 6,0 měsíce, $p < 0,001$) a také celkové přežití (overall survival – OS) (medián 5,5 měsíce vs. medián nedosažen, $p = 0,002$).

Podobný výsledek byl dosažen u abirateronu – odpověď *PSA* 0 vs. 68 % ($p = 0,004$), medián PFS *PSA* 1,3 měsíce vs. nedosaženo ($p < 0,001$), medián OS 10,6 měsíce vs. nedosaženo ($p = 0,006$), ve všech případech jasně lepší výsledky u AR-V7– pacientů [8].

Do navazující studie bylo přidáno 37 pacientů léčených taxany. Klinické výsledky byly lepší u taxanů ve srovnání s terapií enzalutamidem nebo abirateronem u mužů s CTC+ AR-V7+, zatímco výsledky se u mužů bez přítomného AR-V7 nelišily. U AR-V7+ pacientů byly odpovědi *PSA* vyšší ve skupině mužů léčených taxany než u mužů léčených enzalutamidem nebo abirateronem (41 % vs. 0 %, $p < 0,001$). *PSA* PFS a PFS byly významně delší u mužů léčených taxany (HR 0,19; 95% CI 0,07–0,52 pro *PSA* PFS; $p = 0,001$), (HR 0,21; 95% CI, 0,07–0,59 pro PFS, $p = 0,003$) [9].

Pro prediktivní význam AR-V7 svědčí, že během terapie ARTA může dojít ke konverzi z AR-V7– do AR-V7+ stavu. Naopak během terapie taxany může dojít k „negativizaci“ AR-V7. Překvapivě došlo ke konverzi do AR-V7 pozitivity i u tří pacientů léčených docetaxelem. Tyto výsledky tedy ukazují na heterogenitu nádoru s náhodnými změnami během

terapie taxany a selektivnímu tlaku ke konverzi AR na AR-V7 během terapie ARTA [10]. Nádorové buňky s AR-V7 expresí tedy neztrácejí citlivost na taxany. Během léčby taxany může u pacienta s nádorovými buňkami exprimujícími AR-V7+ dojít k jejich negativizaci, a tedy navození citlivosti na ARTA [10].

Dosud největší klinická studie zahrnující testování CTC na AR-V7 byla publikována opět Antonarakisem et al v roce 2017. Prospektivně bylo sledováno 202 pacientů léčených abirateronem nebo enzalutamidem. Před zahájením léčby bylo provedeno testování AR-V7 v CTC pomocí kombinace imunomagnetické separace (Adnagen) a RT-PCR testu. V této studii se poprvé objevuje skupina pacientů bez detekovatelných CTC (CTC–), tyto pacienti byli z předchozích studií vyloučeni. Studie ukázala, že nepřítomnost CTC je signifikantně příznivým prognostickým faktorem. Rozdíly v klinických odpovědích a PFS jsou uve-

Tab. 3. Frekvence AR-V7 variant jako výsledek certifikovaných algoritmů pro testování AR-V7 v cirkulujících nádorových buňkách (CTC).

Typ testu pro AR-V7 detekci z CTC	Klinické studie	N	CTC+	CTC ARV7+	CTC ARV7-	Komentář k výsledkům
Qiagen AR-V7 Test (detekuje AR-V7 mRNA)	Antonarakis et al [8]	62 (31-ENZA, 31-ABI)		39 % enzalutamid 19 % abirateron		Přítomnost AR-V7 mRNA variantu může být prediktorem rezistence na léčbu abirateron/enzalutamid.
	Antonarakis et al [9]	37 (terapie taxany)		46 %		Přítomnost AR-V7 mRNA variantu může být prediktorem indikujícím pacienty k léčbě taxany.
	Antonarakis et al [11]	202	149 (73,7 %)	36 (29,0 %)	113 (56 %)	Výsledky potvrdili negativní prognostický dopad CTC+ AR-V7+ ve skupině s terapií ABI/ENZA (zkrácení PFS u CTC AR-V7+). Poprvé byla zdokumentována taky skupina CTC- pacientů (53 a 26,2 %) podstupujících léčbu u mCRCP.
Epic AR-V7 test (detekuje AR-V7 protein)	Scher HI et al [12]	161 pacientů		22 %		Expres AR-V7 proteinu v pre-ARTA období je prediktorem delší OS periody při podání taxanů.
	Scher HI et al [13]	193 vzorků (161 pacientů)		34 * (18 %) 56 (29 %)		Informace o lokalizaci AR-V7 proteinu (jádro vs. cytoplazma) se zdá být stěžejní ve vztahu k výběru terapie (taxany vs. ARTA), separátně hodnoceny pre-ARTA vzorky (128) a pre-taxan vzorky (63).

*použité algoritmy zahrnují lokalizaci AR-V7 v buňce

CTC – cirkulující nádorové buňky, AR-V7 – varianta androgen receptoru, ENZA – enzalutamid, ABI – abirateron, PFS – přežití bez progresu, OS – celkové přežití, ARTA – androgen-receptor targeting agents

Tab. 4. Výsledky studie Antonarakis et al (2017), ukazující prediktivní hodnotu testu na AR-V7 v cirkulujících nádorových buňkách [11].

Pacienti dosud neléčení ARTA	Odpověď PSA	PFS (měsíce)
CTC-	86,1 % (31 z 36)	21,6 (95% CI 13,9–nedosaženo)
CTC+/AR-V7-	65,8 % (48 z 73)	10,1 (95% CI, 7,9–14,9)
CTC+/AR-V7+	26,7 % (4 z 15)	4,1 (95% CI 3,0–nedosaženo)
Pacienti předtím léčení ARTA		
CTC-	52,9 % (9 z 17)	6,2 (95% CI 5,4–nedosaženo)
CTC+/AR-V7-	27,5 % (11 z 40)	5,3 (95% CI 4,1–7,7)
CTC+/AR-V7+	4,8 % (1 z 21)	2,8 (95% CI 2,1–3,4)

ARTA – androgen-receptor targeting agents, CTC – cirkulující nádorové buňky, AR-V7 – varianta androgen receptoru, PSA – prostatický specifický antigen, PFS – přežívání bez progresu

deny v tab. 4, všechny rozdíly byly statisticky signifikantní [11]. U pacientů s CTC AR-V7+ bylo PFS zkráceno na dobu 4 vs. 10,1 měsíce ve skupině CTC AR-V7-.

Skupina z MSKCC používající imunohistochemický test na detekci AR-V7 pro-

teinu v CTC publikovala studii zahrnující 161 pacientů s celkem 193 vzorky odebranými v době rozhodování o změně léčby. V 60,1 % případu šlo o pacienty předléčené ARTA (abirateronem, enzalutamidem nebo apalutamidem).

AR-V7+ CTC byly nalezeny ve 34 vzorcích (18 %), vč. 3 % pacientů před léčbou 1. linie, 18 % před léčbou 2. linie a 31 % u nemocných ve vyšších liniích terapie. Pacienti s CTC AR-V7+ měli oproti CTC AR-V7- horší výsledky v obou paramet-

rech přežití – medián PFS 2,3 vs. 14,5 měsíce ($p < 0,001$), medián OS 4,6 měsíce vs. nedosaženo ($p < 0,001$). Všichni pacienti s detekovanými AR-V7+ CTC byli rezistentní na léčbu ARTA. AR-V7+ pacienti dosahovali na léčbě taxany výrazně lepších výsledků než na ARTA (HR OS 0,24; 95% CI 0,10–0,57; $p = 0,035$) [12,13].

Přítomnost CTC s jadernou pozitivitou AR-V7 před terapií výrazně predikovala refrakteritu na ARTA, avšak nikoli na taxany. Celkově 12 % vzorků vykazovalo pozitivitu AR-V7 jen v cytoplasmě. Pro cytoplazmatickou pozitivitu AR-V7 korelace s přežitím nebyla prokázána [13]. Toto tvrzení je možné diskutovat na více úrovních. Z pohledu molekulárně biologického je AR standardně funkční (iniciující transkripci) jenom v jádře. Lokalizaci v jádře předchází dimerizace AR receptorů v cytozolu a jejich přesun přes jadernou membránu. Vzhledem k počtu koaktivátorů AR receptorů je důvodné se obávat toho, že dříve nebo později k přesunu AR-V7 do jádra dojde. Z tohoto pohledu může být tedy i přítomnost AR-V7 v cytoplasmě kritická, i když zatím klinickými daty nepodložena.

Mezi publikacemi využívajícími imunohistochemický a RT-PCR test na AR-V7 je sice jistá diskrepance, ale ve výsledku můžeme konstatovat, že pokud jde o závěry týkající se progresu onemocnění a odpovědi na léčbu ve vztahu k AR-V7, jsou tyto práce ve shodě. Celkově je možné pokládat výskyt AR-V7 na úrovni proteinu a mRNA za faktor zhoršující celkovou prognózu mCRPC.

O externí validaci testů na AR-V7 se pokusili Bernemann et al. V kohortě 21 pacientů mCRPC léčených abirateronem nebo enzalutamidem bylo zjištěno, že podskupina šesti pacientů s AR-V7+ CTC měla klinický benefit z léčby abirateronem nebo enzalutamidem. Bernemann et al použili test založený na imunomagnetické separaci (Adnatest, Qiagen) a RT-PCR, ale metodu modifikovali – pro PCR použili jiné primery než Antonarakis et al. Závěrem této práce je, že přítomnost AR-V7 v CTC úplně nepredikuje refrakteritu na abirateron nebo enzalutamid [14]. Je nutné poznamenat, že všechny výše uvedené publikace hodnotily klinické odpovědi na léčbu pomocí hladin PSA.

Přítomnost AR-V7 lze hodnotit nejen v CTC, ale i přímo v metastázách. Efsthathiou et al charakterizovali na molekulární úrovni vzorky kostních metastáz u pacientů s mCRPC, u kterých byla indikována léčba enzalutamidem. Prezentovaná data poukazují na to, že AR-V7 exprese v metastázách v kostní dřeni může být prediktivní vzhledem k odpovědi na enzalutamid [15].

Jak testy na úrovni proteinu, tak testy na úrovni mRNA procházejí v současnosti klinickou validací v prospektivních studiích. V rámci testování AR-V7 na CTC – buňkách z důvodu všeobecně vyšší citlivosti molekulárních metod lze podle našeho názoru a při současném stavu vědomostí doporučit spíše metodu detekující AR-V7 na úrovni mRNA. Testování na úrovni mRNA umožňuje přidat v průběhu analýzy CTC další libovolné markery vztahující se k charakteru nádorových buněk, což lze považovat za výhodu.

Testování AR-V7 ve světových guidelineech

Doporučení NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) uvádí, že zatím neexistují jednoznačné důkazy podporující využití testování AR-V7 pro indikaci léčby ARTA [16]. Konstatuje se zde, že přítomnost AR-V7 v CTC detekovaná z RNA na základě PCR není prediktivním faktorem pro odpověď na taxany, u nichž byl v případě AR-V7 pozitivní léčebný efekt lepší než u ARTA. Doporučení uvádí, že před léčbou mCRPC je prevalence AR-V7+ jen 3 % na základě údajů autorů Scher et al [12], po léčbě ARTA je vyšší a dosahuje 19–34 %. Panel nicméně nedoporučuje testování pacientů po progresu na ARTA, protože považuje sekvenci ARTA-ARTA za málo účinnou a v této situaci doporučuje taxany [16].

Doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology) byla naposled aktualizována v roce 2015 a o testování přítomnosti AR-V7 se nezmiňují [17]. Guideline EAU (European Association of Urology) z roku 2017 se o testování AR-V7 rovněž nezmiňují [18].

Ekonomické analýzy

V podmínkách amerického zdravotnictví byla vypracovaná analýza po-

tenciální úspory nákladů při provádění testů AR-V7 u pacientů s mCRPC před zahájením léčby abirateronem nebo enzalutamidem s vyloučením těchto léků u pacientů s AR-V7+ CTC. Pro srovnání bylo použito současné situace, kdy jsou abirateronem nebo enzalutamidem empiricky léčeni všichni pacienti s mCRPC. Autoři zjistili, že k úspoře nákladů dochází, pokud skutečná prevalence AR-V7 dosahuje $> 5\%$ [19].

Závěr a doporučení

Rutinní použití testů na AR-V7 pro výběr léčby nemocných s mCRPC zatím není doporučováno, jelikož se čeká na potvrzující data z prospektivní multicentrické klinické studie. První data by měla být dostupná koncem roku 2017. Slabým místem dosavadních studií je hodnocení odpovědi na léčbu podle PSA. Procento CTC AR-V7+ pacientů v populaci mužů dosud neléčených ARTA je dle dostupných studií relativně nízké na začátku léčby, ale dramaticky stoupá už 3 měsíce po zahájení léčby ARTA. Nicméně AR-V7 test je dostupný v některých zemích Spojených států pro samoplátce právě z důvodu personalizovaného stanovení sekvence léčby.

Z výsledků dosud publikovaných prací vyplývá, že je méně pravděpodobné, aby pacient s CTC AR-V7+ reagoval na léčbu ARTA, přičemž odpověď nemoci na taxany není přítomností AR-V7 ovlivněna [20]. Z tohoto poznatku však zatím nelze vyvodit závěry pro volbu léčby 1. linie v běžné klinické praxi. Důvodem pro opatrnost je zjištění, že účinnost taxanů po předlčení ARTA klesá [21,22], nepoměrně vyšší toxicita léčby taxany ve srovnání s ARTA a faktu, že i menšina AR-V7+ pacientů může být rezpozivní na terapii ARTA. Pokud je nemocnému s AR-V7+ CTC podána léčba taxany, může být po jejím ukončení opět na tento biomarker vyšetřen, protože u části z nich dochází k negativizaci ARV v CTC.

U pacientů předlčených ARTA se prevalence AR-V7 zvyšuje a dosahuje 19–34 %. Vzhledem k vyšší očekávané prevalenci by v této populaci pravděpodobně bylo testování na AR-V7 ekonomicky přínosné. Procento AR-V7+ pacientů odpovídajících na léčbu ARTA ve 2. linii se zdá být velmi nízké,

podle publikace Antonarakise et al pouze 4,8 % (1 pacient z 21) [11]. Proto je možné doporučit testování AR-V7, pokud se u nemocného předléčeného jedním typem ARTA zvažuje léčba jiným lékem z této skupiny.

Prevalence AR-V7 v českých podmínkách není známá a vzhledem k odlišnostem v patofyziologii karcinomu prostaty mezi bílou a černou rasou [23] není vyloučeno, že v české populaci bude prevalence AR-V7 rozdílná oproti populaci americké. Prevalenční studie AR-V7 v české populaci je nutná. V každém případě je testování AR-V7 v CTC u pacientů s mCRPC vstřícným krokem k personalizaci onkologické péče.

Literatura

- Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V et al. Enzalutamid a abirateron v léčbě metastatického kastračně refrakterního karcinomu prostaty po předchozí chemoterapii. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 127–132. doi: 10.14735/amko2016127.
- Liu LL, Xie N, Sun S et al. Mechanisms of the androgen receptor splicing in prostate cancer cells. *Oncogene* 2014; 33(24): 3140–3150. doi: 10.1038/ncr.2013.284.
- Watson PA, Chen YF, Balbas MD et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(39): 16759–16765. doi: 10.1073/pnas.1012443107.
- Wadosky KM, Koochekpour S. Androgen receptor splice variants and prostate cancer: From bench to bedside. *Oncotarget* 2017; 8(11): 18550–18576. doi: 10.18632/oncotarget.14537.
- Antonarakis ES, Armstrong AJ, Dehm SM et al. Androgen receptor variant-driven prostate cancer: clinical implications and therapeutic targeting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19(3): 231–241. doi: 10.1038/pcan.2016.17.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 28–33. doi: 10.14735/amko201728.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Sekvence docetaxel–kabazitaxel–enzalutamid ve srovnání se sekvencí docetaxel–enzalutamid u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty. *Klin Onkol* 2017; 30(4): 289–293. doi: 10.14735/amko2017289.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
- Antonarakis ES, Lu C, Lubner B et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
- Nakazawa M, Lu C, Chen Y et al. Serial blood-based analysis of AR-V7 in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(9): 1859–1865. doi: 10.1093/annonc/mdv282.
- Antonarakis ES, Lu C, Lubner B et al. Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first- and second-line abiraterone and enzalutamide. *J Clin Oncol* 2017; 35(19): 2149–2156. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1961.
- Scher HI, Lu D, Schreiber NA et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2(11): 1441–1449. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1828.
- Scher HI, Graf RP, Schreiber NA et al. Nuclear-specific AR-V7 protein localization is necessary to guide treatment selection in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 71(6): 874–882. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.024.
- Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedke M et al. Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 71(1): 1–3. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.021.
- Efstathiou E, Titus M, Wen S et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67(1): 53–60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.005.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- Parker C, Gillessen S, Heidenreich A et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v69–v77. doi: 10.1093/annonc/mdv222.
- Mottet (Chair) N, Bellmunt J, Briers E. Prostate Cancer 2017 Guidelines. European Association of Urology. [online]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Markowski MC, Frick KD, Eshleman JR et al. Cost-savings analysis of AR-V7 testing in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer eligible for treatment with abiraterone or enzalutamide. *Prostate* 2016; 76(16): 1484–1490. doi: 10.1002/pros.23232.
- Antonarakis ES, Lu C, Chen Y et al. AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
- van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 67(6): 981–985. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.033.
- van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(18): 3821–3830. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.026.
- Farrell J, Petrovics G, McLeod DG et al. Genetic and molecular differences in prostate carcinogenesis between African American and Caucasian American men. *Int J Mol Sci* 2013; 14(8): 15510–15531. doi: 10.3390/ijms140815510.
- Lokhandwala PM, Riel SL, Haley L et al. Analytical validation of androgen receptor splice variant 7 detection in a Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) laboratory setting. *J Mol Diagn* 2017; 19(1): 115–125. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.08.003.