

Abiraterón v liečbe metastázujúceho kastračne rezistentného karcinómu prostaty

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika JLF UK a UNM

Androgénová deprivácia predstavuje štandardnú liečbu pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty. Časom však ochorenie progreduje s vývinom kastračne rezistentného ochorenia napriek kastračnej hodnote testosterónu v sére. Kastráčna hodnota testosterónu však neznamená úplnú elimináciu androgénov v prostate a tieto sú potom schopné aktivovať androgénové receptory a nimi sprostredkovanú expresiu génov. Abiraterón je špecifický inhibitor CYP17A1, ktorý blokuje extragonadálnu, testikulárnu ako aj nádorovú biosyntézu androgénov. Abiraterón predstavuje novú éru hormonálnej liečby pacientov s metastázujúcim kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Práca stručne uvádza výsledky klinických štúdií III fázy u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty liečených abiraterónom. Poukazuje aj na niektoré aspekty liečby pacientov s týmto ochorením.

Kľúčové slová: abiraterón, kastračne rezistentný karcinóm prostaty, androgénové receptory.

Abiraterone in treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer

Androgen deprivation therapy is the standard of care for metastatic prostate cancer but is uniformly progress to castration resistant disease despite castration levels of serum testosterone. However, castrate levels of androgens does not eliminate androgens from the prostate and residual androgens are capable of activating the androgen receptors and androgen receptors –mediated gen expression. Abiraterone is a specific inhibitor of CYP17A1 that blocks extragonadal, testicular and tumor androgen biosynthesis. Abiraterone constitutes new era in the hormonal treatment of men with metastatic castrate resistant prostate cancer. This article reviews briefly recent data from phase III trials in metastatic castrate resistant prostate cancer treated with abiraterone and also some aspects of management of patients with metastatic castrate resistant prostate cancer.

Key words: abiraterone, metastatic castrate resistant prostate cancer, androgen receptors.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 127–130

Úvod

Od objavenia závislosti prostaty a karcinómu prostaty od androgénov roku 1941 Huginsom a Hodgesom androgénová deprivácia predstavuje stále základnú liečbu pokročilého karcinómu prostaty s vysokou iniciálnou účinnosťou. Efekt liečby sa prejaví poklesom PSA, regresiou nádoru a ústupom symptómov. Účinnosť liečby však nie je trvalá, v priebehu 2 rokov väčšina pacientov sa stane refraktérnou na liečbu, zvýši sa hodnota PSA, neskoršie sa objavia aj klinické symptómy progresie ochorenia a to sú prejavy prechodu do fázy kastračnej rezistencie karcinómu prostaty.

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty sa definuje ako ochorenie, ktoré progreduje napriek kastračným hodnotám testosterónu (menej ako 50 ng/ml) a môže sa prejaví vo forme biochemickej progresie (zvyšuje sa len PSA), rádiografickej progresie (metastatické ochorenie) alebo symptomatickej progresie (1).

Progresia ochorenia napriek kastračnej hladine testosterónu sa pokladala za stav nezávislý od androgénov a označovala sa termínom hormonálne nezávislý alebo refraktérny karcinóm prostaty. Lepšie spoznanie molekulárnej biológie karcinómu prostaty však viedlo k zisteniu, že progresia ochorenia supresii cirkulujúceho

testosterónu na kastračnú úroveň je stále závislá od reziduálnych androgénov v prostate, ktoré spôsobujú reaktiváciu androgénových receptorov a nimi sprostredkovanú génovú expresiu. Termín hormonálne nezávislý alebo refraktérny bol nahradený termínom kastračne rezistentný karcinóm prostaty. Reaktivácia androgénových receptorov sa uskutočňuje viacerými spôsobmi. Medzi ne patria: zvýšená expresia a senzitivita androgénových receptorov, mutácie androgénových receptorov vedúce k aktivácii receptorov nielen androgénmi, ale aj inými neandrogénnymi steroidmi a antiandrogénmi, de novo syntéza androgénov z prekursorov cholesterolu alebo progesterónu nádorovými bunkami prostaty, štrukturálne varianty androgénových receptorov. Okrem alterácie expresie androgénových receptorov alebo ich štruktúry existujú ďalšie faktory, ktoré androgénové receptory aktivujú napriek kastračnej hladine testosterónu. Tieto zahŕňujú zmeny v steroidnom metabolizme a početné koregulátory (koaktivátory alebo korepresory) expresie a aktivity androgénových receptorov (2).

Sekundárna hormonálna liečba

Iniciálny postup v liečbe pacientov s progresiou ochorenia pri zlyhaní androgénovej deprivácie liečby spočíva zvyčajne v sekundárnej

hormonálnej manipulácii. Táto zahŕňa prerušenie liečby antiandrogénmi (ak sú používané), podávanie antiandrogénov (ak neboli použité), aplikácia estrogénových preparátov (ak sú dostupné) a možná je aj aplikácia ketokonazolu a glukokortikoidov.

Účinnosť týchto postupov je otázná, ak sa zaznamená, tak zvyčajne je krátkodobá. Sekundárna hormonálna liečba môže predĺžiť čas bez progresie, môže sa prejavíť poklesom PSA, môže predĺžiť obdobie do chemoterapie alebo liečby novými látkami, ale žiadna z nich nepredĺži celkové ani špecifické prežívanie. Z týchto dôvodov požitie sekundárnej hormonálnej liečby nie je v súčasnosti nevyhnutné pred liečbou novými chemoterapeutikami a hormonálnymi substanciami.

Chemoterapia docetaxelom

Donedávna chemoterapia docetaxelom bola jedinou liečbou prvej línie kastračne rezistentného karcinómu prostaty, ktorá v klinickej randomizovanej štúdií III. fázy preukázala predĺženie prežívania o 3 mesiace a signifikantné zlepšenie bolesti a kvality života pri porovnaní s mitoxantronom. Docetaxel spôsobuje apoptózu supresiou mikrotubulov, prerušením bunkového cyklu a fosforyláciou bcl-2, ale pravdepodobne aj zní-

žuje počet androgénových receptorov a tým aj inhibuje ich aktivitu. Docetaxel sa štandardne aplikuje v dávke 75 mg/m² v 3-týždňových intervaloch v kombinácii s prednizónom (3).

Nález významného množstva androgénov v karcinóme prostaty napriek kastrocajnej hladine testosterónu ako aj dôkazy o reaktivácii androgénových receptorov aj nízkymi hladinami androgénov viedli k hľadaniu substancií, ktoré by ďalej znižovali hladinu androgénov (abiraterón) alebo pôsobili ako antagonisti androgénových receptorov (enzalutamid).

Inhibícia biosyntézy androgénov

Abiraterón

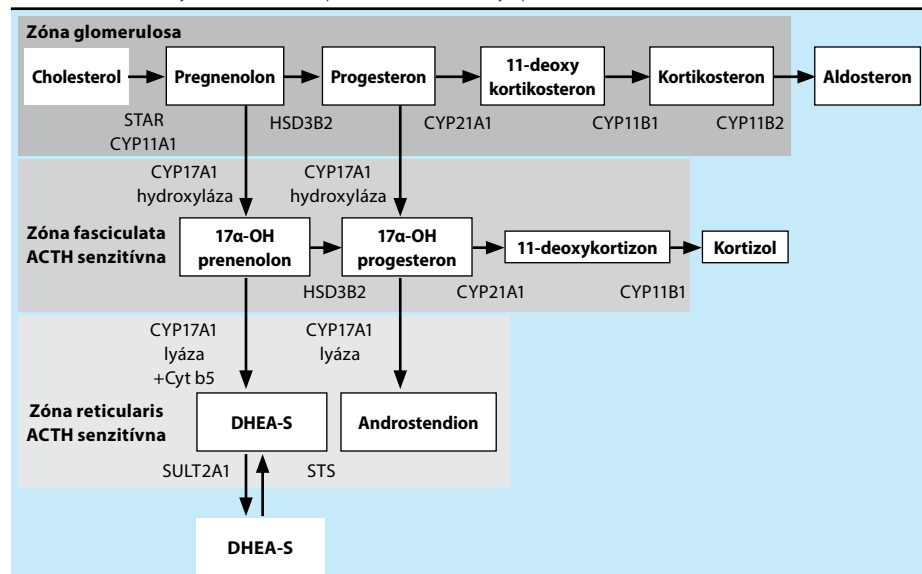
Abiraterón je silný, selektívny a ireverzibilný inhibitor CYP17A1. Cytochróm P450c17(CYP17A1) je kľúčový enzým na syntézu androgénov z cholesterolu. CYP17A1 preukazuje aktivitu 17alfa-hydroxylázy a 17,20-lyázy (obrázok). Abiraterón je prvá substancia zavedená do klinickej praxe s cieľom účinne blokať produkciu androgénov v semenníkoch, nadobličkách, v samotnom nádore prostaty, čím sa významne obmedzuje možnosť aktivácie androgénových receptorov. Abiraterón sa užíva v dávke 1 000 mg denne na prázdny žalúdok, 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle. Pri tejto dávke a dosiahnutej koncentrácii preukázal aj antagonizmus proti androgénovým receptorom (4). Pri použití abiraterónu v nižšej dávke, 500 mg denne, s jedlom s vysokým obsahom tuku, ktorý podporuje jeho absorpciu, sa nepreukazuje rozdiel v prežívaní bez progresie ani v celkovom prežívaní (5). Ak prebiehajúce klinické štúdie potvrdia tieto údaje, znamenalo by to podstatné zníženie ekonomickej náročnosti liečby.

Aktivita abiraterónu bola potvrdená v dvoch klinických štúdiách fázy III u mužov s metastatickým kastrocajne rezistentným karcinómom prostaty.

Abiraterón v liečbe metastázujúceho kastrocajne rezistentného karcinómu prostaty, ktorý progreduje po liečbe docetaxelom (klinická štúdia COU-AA-301)

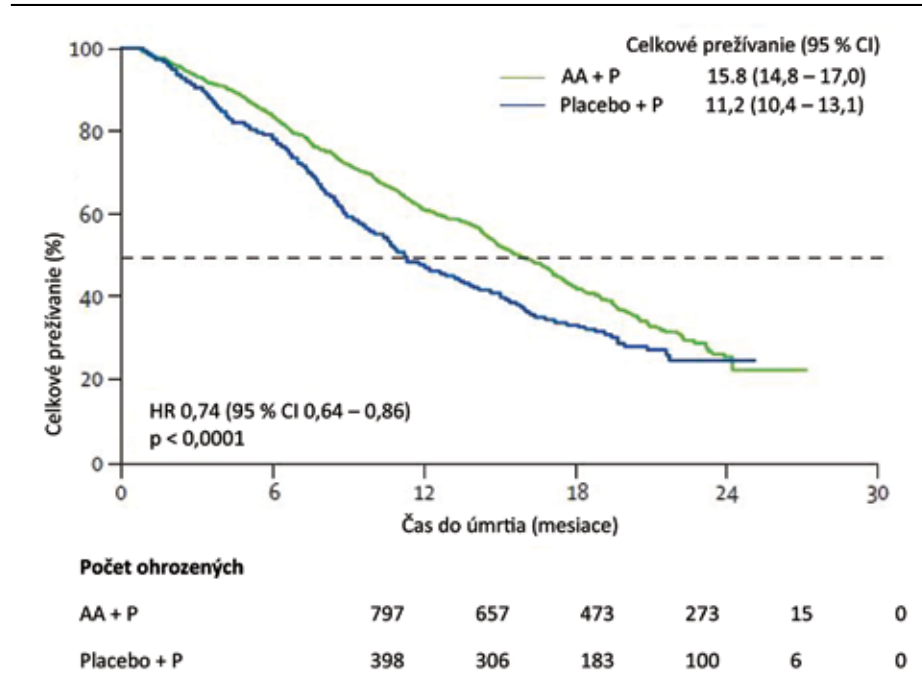
V prvej štúdií bolo zaradených 1 195 mužov s metastázujúcim kastrocajne rezistentným karcinómom prostaty progredujúcim po docetaxele, ktorí boli randomizované (2 : 1) liečení abiraterónom v dávke 1 000 mg p. o. raz denne plus prednizón 2-krát 5 mg denne p. o. (n = 797) alebo dostávali placebo plus prednizón (n = 398). Primárnym cieľom bolo vyhodnotenie celkového prežívania. Liečba pokračovala až do rádiologicky alebo klinicky potvrdenej progresie. Medián veku pacientov bol 70 rokov, 28 % pacientov malo vek 70 rokov alebo viac, 90 % pacientov malo celkový

Obrázok. Cesta syntézy steroidných hormónov v zónach nadobličiek. Syntéza steroidných hormónov v nadobličkách sa vyskytuje v troch zónach, z ktorých každá má špecifický enzým, ktorý určuje syntézu steroidných hormónov. Zóna glomerulosa obsahuje enzýmy potrebné na produkciu aldosterónu. Zóna reticularis a fasciculata navyše vplyvajú na expresiu CYP17A. Hydroxylázová aktivita CYP17A je aktívna v zóne fasciculata, vedie k produkcii kortizolu. Lyázova aktivita CYP17A vyžaduje koregulátor cytochróm b5, ktorý je prítomný iba v zóne reticularis. Čo zvyšuje produkciu DHEA, ktorý je potom sulfatovaný na DHEA-S. 17 α -OH progesterón je pomerne zlý substrát CYP17A lyázy (prerušovaná šípka), a tak androstendión je syntézovaný na nižších úrovniach. Zóna fasciculata a zóna reticularis sú citlivé na ACTH feedback stimuláciu, ku ktorej dochádza, keď produkcia kortizolu je potlačená inhibíciou CYP17A (4).



Vysvetlivky: 17 α -OH – 17 α -hydroxy, ACTH – adrenokortikotropný hormón, CYP11A – cytochróm P450 11 α -hydroxyláza, CYP11B – cytochróm P450 11 β -hydroxyláza, CYP17A – 17 α -hydroxyláza/17,20 lyáza/17,20 desmoláza, CYP21A – cytochróm P450 21 α -hydroxyláza, CYP b5 – cytochróm b5, DHEA – dehydroepiandrosterón, DHEA-S – dehydroepiandrosterón-sulfát, HSD3B – 3- β -hydroxysteroid dehydrogenáza, STAR – steroidný akútny regulačný proteín.

Graf 1. Celkové prežívanie

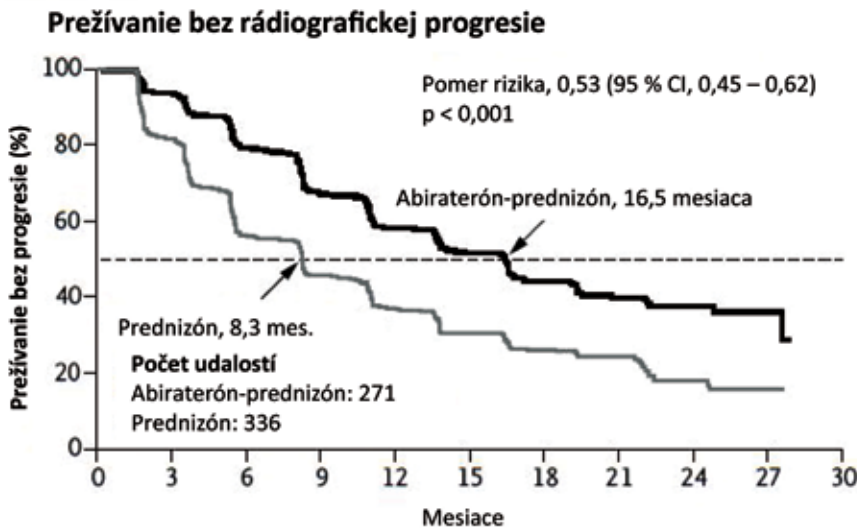


stav (PS) podľa ECOG 0 – 1. Hodnota PSA bola 130 ng/ml. Kostné metastázy malo približne 90 % pacientov, lymfatické metastázy 40 % a viscerálne 10 % pacientov. Viac ako jeden chemoterapeutický režim absolvovalo 30 % pacientov. Pri mediáne sledovania 20,2 mesiaca sa preukázal medián celkového prežívania 15,8 mesiaca u pacientov

liečených abiraterónom oproti 11,2 mesiaca u pacientov liečených prednizónom (HR 0,74; 95 % CI 0,64 – 0,86; p < 0,0001, celkové prežívanie sa predžilo o 4,6 mesiaca (graf 1).

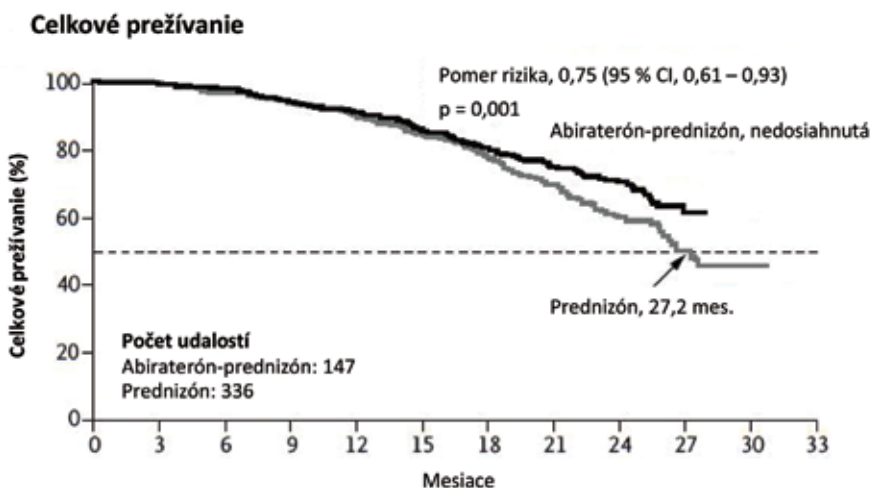
Sekundárne ciele boli všetky významne zlepšené u pacientov liečených abiraterónom oproti placebo, medián času do PSA progresie

Graf 2. Prežívanie bez rádiografickej progresie



Počet											
Abiraterón-prednizón	546	485	389	311	240	195	155	85	38	9	0
Prednizón	542	406	244	177	133	100	80	37	14	1	0

Graf 3. Celkové prežívanie



Počet ohrozených											
Abiraterón-prednizón	546	538	524	503	482	452	412	285	120	27	0
Prednizón	542	534	509	493	465	437	387	237	106	25	0

(8,5 mesiaca vs. 6,6 mesiaca), medián prežívania bez rádiologickej progresie (5,6 mesiaca vs. 3,6 mesiaca) časť pacientov s viac ako 50 % PSA odpoveďou (29,5 % vs. 5,5 %). Ovplyvnenie celkového prežívania bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientov liečených abiraterónom vrátane pacientov, ktorí boli liečení jedným alebo dvoma chemoterapeutickými režimami. Úspech liečby abiraterónom sa preukázal aj u pacientov, ktorí mali viscerálne metastázy a ktorí majú všeobecne horšiu prognózu. Predĺženie prežívania u pacientov liečených abiraterónom pri porovnaní s placebom bolo nezávislé od predchádzajúcej dĺžky a dávky docetaxelu a ani od dôvodu, pre ktorý bola liečba docetaxelom prerušená, abiraterón významne zmiernil únavnosť, signifi-

kantne zmiernil bolesť a medián času do výskytu skeletálnych komplikácií bol významne dlhší u pacientov liečených abiraterónom (6).

Abiraterón v liečbe metastatického kastrocarkinómu rezistentného karcinómu prostaty bez predchádzajúcej chemoterapie (klinická štúdia COU-AA-302)

V dvojito zaslepenej klinickej štúdií bolo vyhodnotených 1 088 pacientov s asymptomatickými, prípadne minimálne symptomatickými kostnými metastázami alebo postihnutím lymfatických uzlín (bez viscerálnych metastáz) s kastrocarkinómom prostaty bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí randomizovane 1 : 1 užívali abiraterón acetát v dávke 1 000 mg plus prednizón 2-krát 5 mg denne (n = 546) alebo placebo plus prednizón (n = 542).

Cieľom bolo vyhodnotenie prežívania bez rádiologickej progresie ochorenia a celkové prežívanie. Pri mediáne sledovania 22,2 mesiaca, medián prežívania bez rádiologicky potvrdennej progresie bol 16,5 mesiaca u pacientov užívajúcich abiraterón plus prednizón a 8,3 mesiaca u pacientov užívajúcich samotný prednizón (HR 0,53; 95 % (CI), 0,45 – 0,62; p < 0,001 (graf 2). Celkové prežívanie u pacientov liečených abiraterónom a prednizónom bolo zlepšené (medián nebol dosiahnutý, vs. 27,2 mesiaca pre prednizón samotný; HR 0,75; 95 % CI, 0,61 – 0,93; p = 0,01, prešpecifikovaná hodnota p 0,001 sa nedosiahla) (graf 3).

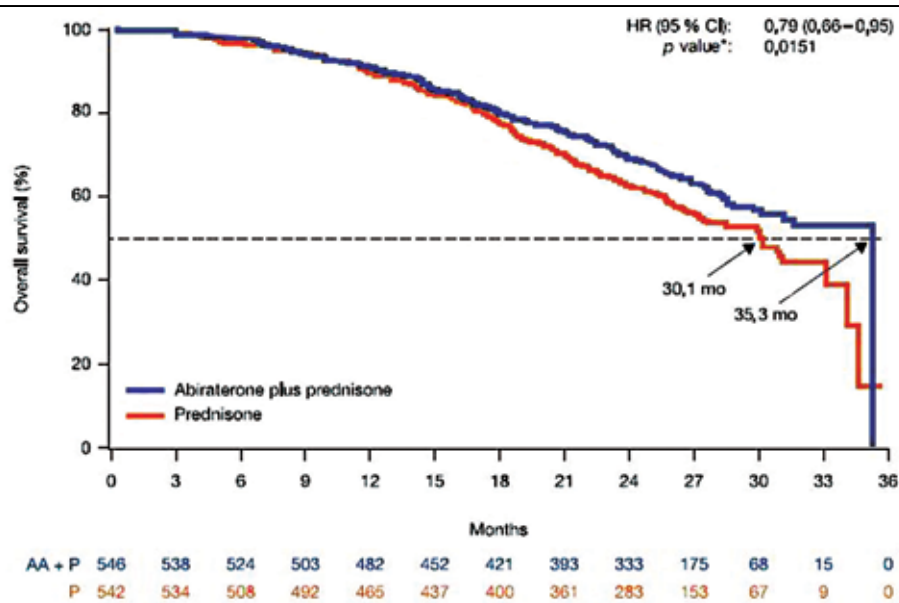
Všetky sekundárne ciele štúdie boli štatisticky významne priaznivejšie pre pacientov užívajúcich abiraterón + prednizón. Medián času k iniciácii cytotoxickej liečby bol 25,2 mesiaca u pacientov liečených abiraterónom a prednizónom a 16,8 mesiaca u pacientov užívajúcich prednizón samotný. Významne bolo oddialené použitie opiátov pre bolesti podmienené karcinómom u pacientov liečených abiraterónom (medián nedosiahnutý vs. 23,7 mesiaca). Medián času PSA progresie bol 11,1 mesiaca v skupine s abiraterónom a 5,6 mesiaca v skupine s prednizónom samotným. Medián času k poklesu skóre celkového stavu o 1 bod bol 12,3 mesiaca u pacientov užívajúcich abiraterón a 10,9 mesiaca u pacientov užívajúcich prednizón samotný. Pokles PSA o viac ako 50 % sa zaznamenal v skupine liečených abiraterónom u 62 % pacientov vs. 24 % pacientov v skupine liečených iba prednizónom (7).

V neskoršej, novej analýze účinnosti a bezpečnosti liečby abiraterónom pacientov zaradených v tejto štúdií sa potvrdilo, že progresia ochorenia sa oddialila a zaznamenal sa kontinuálny trend predlžovania prežívania pri porovnaní s pacientmi užívajúcimi samotný prednizón. Pri mediáne sledovania 27,1 mesiaca bolo významne zlepšené prežívanie bez rádiograficky potvrdennej progresie (medián: 16,5 vs. 8,2 mesiaca; HR : 0,52 [95 % CI, 0,45 – 0,61]; p < 0,0001). Abiraterón zlepšil celkové prežívanie (medián: 35,3 vs. 30,1 mesiaca; HR: 0,79 [95 % CI, 0,66 – 0,96]; p < 0,0151, ale prešpecifikovaná hodnota < 0,0035 sa nedosiahla (graf 4). Liečba abiraterónom a prednizónom u pacientov liečených viac ako 2 roky bola dobre tolerovaná (8).

Bezpečnosť a tolerabilita liečby abiraterónom

Abiraterón je všeobecne dobre tolerovaný. Má menej vedľajších účinkov pri porovnaní s chemoterapiou (9). Najčastejšími vedľajšími symptómami boli únavnosť, nauzea, bolesti v chrbte, obštipácia, artralgia, kostné bolesti, všetky sa vyskytovali v rozsahu 27 % – 47 %. Pre vedľajšie účinky bola liečba prerušená u pacientov liečených abiraterónom v 1. a 2. klinickej štúdií III fázy v 13 % a 10 %, respektíve

Graf 4. Celkové prežívanie



vs. 18 % a 9 % u pacientov liečených samotným prednizónom. Abiraterón okrem inhibovania biosyntézy androgénov blokuje aj syntézu glukokortikoidov. To spôsobuje sekundárne zvýšenie adrenokortikálneho hormónu s následnou zvýšenou tvorbou mineralokortikoidov, čo sa prejaví symptómami zvyčajne I. a 2. stupňa, výskyt symptómov 3. a 4. stupňa je zriedkavý. Vedľajšie symptómy zahŕňujú: retenciu tekutín a edémy (33 % v abiraterónovej skupine vs. 24 % v skupine s placebom), hypokalémiu (18 % vs. 9 %), hypertenziu (22 % vs. 8 %). Prednizón v dávke 2 x 5 mg denne podávaný spolu s abiraterónom utlmuje výskyt týchto symptómov. Zvláštnu pozornosť vyžaduje potreba monitorovania hypertenzie a hypokalémie, ktoré sa majú aktuálne korigovať. Poruchy hepatálnej funkcie 3. a 4. stupňa sa vyskytli u 4 % pacientov liečených abiraterónom. Boli častejšie u pacientov, ktorí iniciálne mali zvýšené hodnoty ALT a AST. Transaminázy sa majú kontrolovať každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby, keď sa aj poruchy funkcie najčastejšie zaznamenávajú a potom mesačne. Výskyt kardiálnych vedľajších účinkov a abiraterónovej skupine nie je štatisticky významný oproti výskytu v placebovej skupine. Avšak pacienti s komorovou ejekčnou frakciou < 50 % neboli do štúdie zaradení. Kardiologické vyšetrenie najmä starších pacientov so srdcovými problémami je pred začatím liečby abiraterónom potrebné (6, 7, 8).

Miesto abiraterónu v liečbe kastračne rezistentného karcinómu prostaty

Výsledky dvoch uvedených klinických štúdií III fázy sú základom na odporúčanie abiraterónu v liečbe pacientov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty.

U asymptomatických alebo minimálne symptomatických pacientov s metastázujúcim kastračne

rezistentným karcinómom prostaty je v prvej línii indikované použitie abiraterónu aj vzhľadom na nízku toxicitu a jednoduché perorálne užívanie. Účinnosť u pacientov so symptomatickým ochorením pred chemoterapiou nebola overená, pretože títo neboli do klinickej štúdie zaradení. Pacienti s vysokorizikovým ochorením podľa Gleasonovho skóre, s rýchlo progredujúcim ochorením, zle odpovedajúci na androgénovú depriváciu liečbu budú viac profitovať z chemoterapie docetaxelom v prvej línii.

U pacientov s progresiou ochorenia po chemoterapii docetaxelom liečených abiraterónom a prednizónom sa predĺžilo celkové prežívanie, prežívanie bez rádiologickej progresie ochorenia a zlepšila sa kvalita života. Abiraterón predstavuje teda efektívnu druholíniovú liečbu kastračne rezistentného metastázujúceho karcinómu prostaty (1).

Podobne ako abiraterón aj enzalutamid predlžuje celkové prežívanie u pacientov už liečených docetaxelom. Doteraz však optimálna sekvencia ich použitia nie je známa. Ak sa používa enzalutamid u pacientov liečených docetaxelom a abiraterónom, odpoveď na liečbu je iba mierna. Podobná je aj odpoveď, ak sa abiraterón použije u pacientov liečených docetaxelom a enzalutamidom (9, 10, 11). Preukazuje sa však, že napriek progresii PSA, respektíve vývinu rezistencie na abiraterón alebo enzalutamid, zostáva stále signálna os androgénových receptorov kľúčová pre progresiu karcinómu prostaty a pre vývin rezistencie na liečbu (13).

Záver

Abiraterón je orálny ireverzibilný inhibitor enzýmu CYP17A1, ktorý je kľúčový pre syntézu androgénov. V klinických skúškach III fázy pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty predĺžil prežívanie pacientov

po predchádzajúcej chemoterapii docetaxelom a rovnako aj predĺžil prežívanie asymptomatických alebo minimálne symptomatických pacientov, ktorí neboli liečení chemoterapiou.

Mnohé otázky súvisiace s použitím abiraterónu v liečbe pokročilého karcinómu prostaty zostávajú otvorené a vyžadujú ďalšie experimentálne a klinické skúšanie. Týkajú sa skríženej rezistencie s taxánmi, vývinu rezistencie na abiraterón, syndrómu vysadenia abiraterónu, dávkovania abiraterónu, použitia kombinácie abiraterónu s inými inhibítormi androgénových receptorov a chemoterapeutikami, ich sekvencie a použitia v rôznych štádiách ochorenia.

Literatúra

1. Heidenreich A, Bastian PJ, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014;65:467-479.
2. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther.* 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmther.2013.07.003>.
3. Saad F, Miller K. Treatment option in castration-resistant prostate cancer. Current therapies and emerging docetaxel-based regimens. *Urologic Oncology.* 2014;32:70-79.
4. Mostaghel EA. Abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Management and Research.* 2014;6:39-51.
5. Leibowitz R, Atenafu EG, Seah J, et al. Dose modified abiraterone acetate (AA) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): The Princess Margaret Cancer Centre (PM) experience. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 4; abstr 61).
6. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:983-992.
7. Ryan CH, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368-148.
8. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* (2014). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.056>.
9. Bahl A, Masson S, Birtle A, et al. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: A comparison of key trials with recently approved agents. *Cancer Treatment Reviews.* 2014;40:170-177.
10. Llorca Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol.* 2013;24:1807-1812.
11. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer.* 2014;50:78-84.
12. Schrader JA, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *Eur Urol.* 2014;65:30-36.
13. Pienta KJ, Walia G, Simons JW, Soule HR. Beyond the androgen receptor: New approaches to treating metastatic prostate cancer. Report of the 2013 Proust Neck Prostate Cancer Meeting. *The Prostate.* 2014;74: 314-320.

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 01 Martin
jan.kliment@jfm.uniba.sk