

# Metastatický karcinóm prostaty – nové liečebné prístupy

MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA<sup>1</sup>, Mgr. Soňa Herudová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. onkologická klinika LF UK v Bratislave a NOÚ

<sup>2</sup>Klinika klinickej onkológie NOÚ

Prehľadový článok je venovaný novým prístupom v liečbe metastatického karcinómu prostaty. Cieľom je zhrnúť výsledky publikovaných štúdií, zasadiť ich do známeho kontextu a uviesť indikačné kritériá nových liekov v podmienkach SR. Iniciálnu androgén deprivačnú liečbu so šiestimi cyklami docetaxelu možno považovať za nový štandard terapie pacientov s metastatickým kastračne senzitivným ochorením veľkého rozsahu (viscerálne postihnutie a/alebo štyri alebo viac osseálnych metastáz vrátane aspoň jednej mimo axiálneho skeletu alebo panvy). Rádium 223 zlepšuje prežívanie chorých s kastračne rezistentným ochorením s kostnými metastázami. Kabazitaxel je indikovaný v druhej línii po progresii na liečbe docetaxelom s prednizónom. Abiraterón s prednizónom a enzalutamid zlepšujú prežívanie docetaxelom predliečených aj nepredliečených pacientov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty.

**Kľúčové slová:** karcinóm prostaty, docetaxel, rádium-223, kabazitaxel, abiraterón.

## Metastatic prostate cancer - new therapeutical approaches

This review is devoted to new approaches in metastatic prostate cancer treatment. Objective is to summarize results of published studies, to put them into context and to state the indication criteria of new drugs in Slovakia. Initial androgen deprivation therapy with six cycles of docetaxel might considered to be the new standard for high volume metastatic castration-sensitive disease (visceral metastases and/or four or more bone metastases including at least one bone metastasis beyond the axial skeleton or pelvis). Radium-223 improves survival in castration-resistant disease with bone metastases. The indication for cabazitaxel is second line after progression on docetaxel with prednisone. Both, abiraterone with prednisone and enzalutamide improve overall survival in docetaxel-pretreated as well as chemotherapy-naive patients with castration-resistant prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, docetaxel, radium-223, cabazitaxel, abiraterone.

## Úvod

Uplynulých päť rokov prinieslo do liečby karcinómu prostaty ako najčastejšieho zhubného nádoru postihujúceho populáciu mužov (1) viacero nových liekov, respektíve terapeutických prístupov, ktoré zlepšili celkové prežívanie. Cieľom článku je zhrnúť informácie o nových liečebných možnostiach a zasadiť ich do kontextu štandardu existujúceho do roku 2010.

## Pridanie docetaxelu k iniciálnej androgén deprivačnej liečbe (ADT) zlepšuje prežívanie pacientov s metastatickým kastračne senzitivným karcinómom prostaty

Na základe štúdie TAX 327, ktorá dokázala signifikantné zlepšenie celkového prežívania o viac ako tri mesiace vďaka kombinácii prednizónu (5 mg tablety dvakrát denne per os) s docetaxelom podávaným každé tri týždne oproti prednizónu s mitoxantronom (18,9 oproti 16,5 mesiaca), sa docetaxel s prednizónom stali štandardom liečby kastračne rezistentného karcinómu prostaty (2 – 4). Zlepšené prežívanie bolo spojené so zlepšením kvality života a ústupom príznakov a znakov ochorenia (predovšetkým bolesti).

Desať rokov od publikovania výsledkov štúdie TAX 327 boli na ASCO 2014 prezentované predbežné výsledky štúdie CHAARTED (5), do ktorej randomizovali 790 mužov s nepredliečeným kastračne senzitivným metastatickým karcinómom prostaty, liečených samotnou androgén deprivačnou terapiou (ADT) alebo kombináciou ADT so šiestimi cyklami docetaxelu v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne. Približne 65 % pacientov malo ochorenie s veľkým rozsahom, ktoré autori definovali ako prítomnosť viscerálneho postihnutia a/alebo štyri alebo viac kostných metastáz vrátane aspoň jednej mimo axiálneho skeletu alebo panvy.

Celkové prežívanie bolo pri mediáne sledovania 29 mesiacov signifikantne lepšie v ramene liečenom ADT s docetaxelom v porovnaní so samotnou ADT (58 oproti 44 mesiacom, HR 0,61). U pacientov s veľkým rozsahom ochorenia bol tento rozdiel 17 mesiacov (49 oproti 32 mesiacom, HR 0,60). V podskupine chorých s menším rozsahom pozorovali podobný rozdiel, avšak vzhľadom na nedostatočný počet úmrtí bude potrebné dlhšie sledovanie.

Kombinácia ADT s chemoterapiou signifikantne predĺžila aj medián času do klinickej progresie (33 oproti 20 mesiacom, HR 0,49), pričom vyššie percento pacientov dosiahlo hodno-

ty PSA (prostata špecifický antigén) v sére nižšie ako 0,2 ng/ml po 6 mesiacoch (28 % oproti 14 %) a 12 mesiacoch (23 % oproti 12 %).

Samotná ADT bola pomerne dlhé obdobie štandardom iniciálnej liečby mužov s metastatickým kastračne senzitivným karcinómom prostaty. Na základe známych výsledkov štúdie CHAARTED však možno za nový štandard liečby pacientov s ochorením veľkého rozsahu považovať ADT v kombinácii so šiestimi cyklami docetaxelu v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne.

## Rádium-223 zlepšuje prežívanie chorých s kastračne rezistentným ochorením s kostnými metastázami

Viac ako 90 % pacientov s kastračne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty má kostné metastázy, ktoré sú hlavnou príčinou zníženej kvality života a mortality. Bisfosfonáty ani denosumab – antagonist RANKL (receptor aktívujúci nukleárny faktor kappa B), používané v liečbe kostných metastáz, nedokázali zlepšiť prežívanie.

V roku 2013 boli prezentované výsledky štúdie ALSYMPCA (6) s rádiom 223, ktorá dokázala účinnosť v zmysle zlepšenia celkového prežívania a kontroly bolesti. Rádium-223 predstavuje alfa žiarič s nízkym prienikom do okolia,

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(2): 101–104

čo umožňuje vysokú účinnosť terapie pri nízkej toxicite. Mechanizmus účinku rádia-223 spočíva v indukciu dvojítych zlomov DNA nádorových buniek, ktoré vedú k ich poškodeniu.

Štúdia ALSYMPCA je placebo kontrolovaná štúdia fázy III, do ktorej randomizovali chemoterapiou nepredliečených pacientov (pri kontraindikácii alebo odmietnutí liečby docetaxelom) alebo chorých predliečených docetaxelom s prednizónom s kostnými metastázami a postihnutím lymfatických uzlín do 3 cm. Pridanie rádia 223 zlepšilo medián celkového prežívania o viac ako tri mesiace (z 11,3 na 14,9 mesiaca) a znížilo riziko úmrtia o 30 %. Analýza podskupín ukázala, že zníženie úmrtia u chemoterapiou nepredliečených a predliečených pacientov bolo porovnateľné. Účinnosť rádia-223 nebola závislá od toho, či pacienti dostávali alebo nedostávali bisfosfonáty, ani od predchádzajúcej hodnoty alkalického fosfatázy (ALP) v sére. Tolerancia liečby bola veľmi dobrá, toxicita bola mierna.

### Kabazitaxel zlepšuje prežívanie v druhej línii kastročnej rezistentného karcinómu prostaty

Po progresii na docetaxeli sa na pracovisku autorov v minulosti používali viaceré chemoterapeutiká ako vinorelbín, mitoxantron, karboplatina alebo 5-fluouracil. Prvým, a zatiaľ jediným cytostatikom s dokázaným vplyvom na prežívanie je syntetický taxán kabazitaxel.

Do fázy III štúdie TROPIC randomizovali 755 mužov po progresii na liečbe docetaxelom do experimentálneho ramena prednizón (5 mg dvakrát denne) s kabazitaxelom (25 mg/m<sup>2</sup>, infúzia tečie minimálne 60 minút a vyžaduje premedikáciu kortikoidom, H<sub>2</sub> antagonistom, antihistaminikom podaným 30 minút pred samotným cytostatikom, odporúča sa aj perorálne alebo intravenózne antiemetikum) a kontrolnej skupiny (prednizón s mitoxantronom). Štúdia ukázala zlepšenie prežívania pri liečbe prednizónom s kabazitaxelom o takmer tri mesiace (12,7 oproti 15,1 mesiaca, HR 0,70). Podľa subanalýzy profitovali z liečby kabazitaxelom viac tí pacienti, ktorí dostali celkovú dávku docetaxelu viac ako 900 mg/m<sup>2</sup> v porovnaní s dávkou menšou ako 225 mg/m<sup>2</sup> (HR 0,51 oproti HR 0,96).

Vysoká incidencia neutropénií stupňa 3 a 4 (82 %) pri liečbe kabazitaxelom sa nepremietla do zvýšeného rizika febrilnej neutropéniie (8 %).

Profylaktické podanie rastového faktora (filgrastim alebo pegylovaný filgrastim) je pri liečbe kabazitaxelom indikovaná u pacientov starších

ako 65 rokov a/alebo po predchádzajúcej rádiálnej rádioterapii.

### Abiraterón v terapii metastatického kastročnej rezistentného karcinómu prostaty po progresii na docetaxeli

Abiraterón predstavuje malú molekulu, ktorá ireverzibilne inhibuje tvorbu produktov génu *CYP17* 14- 20-lyázy a 14-alfa-hydroxylázy, čím blokuje syntézu androgénov súčasne v nádore, semenníkoch a nadobličkách.

Do štúdie fázy III (8) randomizovali 1 195 mužov predliečených docetaxelom do experimentálneho ramena (abiraterón 1 000 mg denne spolu s prednizónom 5 mg dvakrát denne) alebo kontrolnej skupiny (placebo s prednizónom). Pacienti pokračovali v liečbe do progresie ochorenia, ktorá bola v štúdiu definovaná ako klinické zhoršenie bolesti spojené s poklesom výkonnostného stavu a/alebo objektívna progresia dokázaná zobrazovacími metódami. Samotný vzostup PSA alebo chýbanie poklesu hodnôt PSA neboli dôvodom na prerušenie liečby.

Celkové prežívanie bolo pri mediáne sledovania 20 mesiacov signifikantne lepšie u chorých liečených abiraterónom (15,8 oproti 11,2 mesiaca, HR 0,74), dlhší bol aj čas do PSA progresie (8,5 oproti 6,6 mesiaca), rádiologické prežívanie bez progresie (5,6 oproti 3,6 mesiaca) a dosiahnuté percento PSA odpovedí (29,5 oproti 6,5 %). Celková prognóza pacientov s viscerálnymi metastázami bola síce horšia v porovnaní s mužmi s postihnutím skeletu a lymfatických uzlín, z terapie abiraterónom však profitovali rovnako (medián prežívania 12,9 oproti 8,3 mesiaca) (9).

Z celkového počtu pacientov v štúdiu malo viac ako 90 % kostné metastázy, 41 % mužov s kostnými metastázami uvádzalo bolesť (10). Abiraterón v porovnaní s placebo signifikantne zvýšil percento chorých, ktorí udávali zmiernenie bolesti (45 oproti 29 %), úľavu od bolesti pritom pacienti liečení abiraterónom dosahovali skôr (5,6 oproti 13,7 mesiaca). Napriek tomu, že percento výskytu udalostí vo vzťahu ku kostným metastázam (patologická fraktúra, kompresia spinálnej miechy, potreba paliatívnej rádioterapie a/alebo chirurgického výkonu) bolo porovnateľné (23 % v abiraterónovom ramene a 25 % v placebovej skupine), čas do prvej udalosti bol signifikantne dlhší pri terapii abiraterónom (medián 25 oproti 20 mesiacom).

Z pohľadu klinického manažmentu je potrebné zdôrazniť dve skutočnosti:

1. Samotný vzostup hodnôt PSA v sére, respektíve PSA progresia bez dôkazu progresie

ochorenia zobrazovacími metódami nie je dôvodom na ukončenie liečby.

2. Gamagrafická progresia ochorenia pri poklese hodnôt PSA v sére rovnako nie je dôvodom na ukončenie terapie. Výsledky fázy II štúdie (11) totiž ukázali, že u pacientov liečených abiraterónom s poklesom sérového PSA po troch mesiacoch o 50 %, ale zhoršením gamagrafického nálezu, viedlo pokračovanie liečby k jeho stabilizácii alebo zlepšeniu.

### Abiraterón v liečbe metastatického kastročnej rezistentného karcinómu prostaty u chemoterapiou nepredliečených pacientov

Indikácia abiraterónu u chemoterapiou nepredliečených pacientov s metastatickým kastročnej rezistentným karcinómom prostaty je založená na výsledkoch fázy III štúdie (12 – 14), do ktorej randomizovali 1 088 mužov s asymptomatickým alebo minimálne symptomatickým ochorením do experimentálneho ramena abiraterón s prednizónom a kontrolnej skupiny placebo s prednizónom.

Prežívanie v ramene s abiraterónom bolo pri mediáne sledovania 49 mesiacov signifikantne dlhšie v porovnaní s kontrolou o viac ako štyri mesiace (34,7 oproti 30,3 mesiaca, HR 0,81) (12). Analýza celkového prežívania však bola sťažená pre následné použitie abiraterónu u 44 % chorých, ktorí iniciálne dostávali placebo.

Rádiografické prežívanie bez progresie bolo v čase tretej plánovanej predbežnej analýzy signifikantne lepšie pri liečbe abiraterónom (medián 16,5 oproti 8,2 mesiaca, HR 0,52) (13). Abiraterón oproti placebo rovnako významne predĺžil čas do začiatku chemoterapie, znížil potrebu použitia opiátov, oddialil PSA progresiu, zhoršenie celkového výkonnostného stavu, progresiu bolesti a zhoršenie kvality života (14).

Indikačné kritériá na abiraterón u chemoterapiou nepredliečených pacientov s metastatickým kastročnej rezistentným karcinómom prostaty sú tieto. Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii spolu s prednizónom alebo prednizolónom na liečbu pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej deprivácie liečby a u ktorých dosiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Pacienti musia byť vo výkonnostnom stave ECOG 0-1, bez dokázaných viscerálnych metastáz, nemôžu trpieť nádorovou bolesťou, hladina PSA musí byť ≤ 114 ng/ml, Hgb ≥ 13 g/dl, PSADT ≥ 55

**Tabuľka 1.** Prehľad nových liečebných postupov a ich vplyv na prežívanie mužov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty

Liek	Kontrola	Medián prežívania (mesiace)	Mechanizmus účinku
rádium 223	placebo	14,9 vs. 11,3	rádionuklid
kabazitaxel + prednizón	mitoxantrón + prednizón	15,1 vs. 12,7	cytostatikum
abiraterón + prednizón*	placebo	15,8 vs. 11,2	inhibitor CYP17
abiraterón + prednizón#	placebo	34,7 vs. 30,3	inhibitor CYP17
enzalutamid*	placebo	18,4 vs. 13,6	antiandrogén
enzalutamid#	placebo	32,4 vs. 30,2	antiandrogén

Vysvetlivky: \*chemoterapiou predliečení pacienti; #chemoterapiou nepredliečení pacienti

dní. Hodnotu PSADT možno vypočítať online pomocou kalkulačky napríklad na <http://www.medical-calculators.co.uk/psadt.html>. Kalkulačku je rovnako možné vyhľadať zadaním kľúčových slov „PSA doubling time calculator“ do niektorého z internetových vyhľadávačov. Liečba je hradená do času, keď dôjde ku klinickej progresii ochorenia.

Hradená liečba sa môže indikovať v rámci nasledujúcich centier:

1. Urologická klinika LF UK, Bratislava Kramáre
2. Urologická klinika JLF UK a Univerzitná nemocnica, Martin
3. Urologická klinika FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica
4. Urologická klinika FNŠP J. A. Reimana, Prešov
5. Urologická klinika FNŠP L. Pasteura, Košice
6. Urologické oddelenie, Fakultná nemocnica Nitra
7. Urologická klinika FNŠP Žilina
8. Urologické oddelenie NsP Skalica
9. Národný onkologický ústav, Bratislava
10. Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

### Enzalutamid v terapii metastatického kastračne rezistentného karcinómu prostaty

Enzalutamid je antiandrogén, ktorého mechanizmus účinku spočíva v priamej väzbe na androgénový receptor, čím dochádza k inhibícii translokácie receptora do jadra a následného spojenia s DNA.

Efektivitu samotného enzalutamidu (160 mg v jednej dennej dávke, prídanie prednizónu bolo možné, avšak nie požadované) oproti placebo u mužov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty predliečených docetaxelom dokázala štúdia AFFIRM (15). V populácii štúdie bolo 50 % pacientov predliečených tromi alebo viacerými líniami hormonálnej liečby a 25 % dvoma alebo viacerými cytostatickými režimami. V čase odslepenia štúdie (po dosiahnutí vopred stanoveného počtu úmrtí) bolo celkové prežívanie v enzalutamidovom

ramene v porovnaní s placebom dlhšie takmer o 5 mesiacov (18,4 oproti 13,6 mesiaca HR 0,63).

Enzalutamid signifikantne zlepšil aj ďalšie ukazovatele ako PSA odpoveď, čas do PSA progresie, rádiografické prežívanie bez progresie, čas do prvej udalosti vo vzťahu ku kostným metastázam, kvalita života (16). Z nežiaducich účinkov dominovali predovšetkým únava, hnačka, návaly tepla, bolesť kostí a svalov, bolesť hlavy a záchvaty, ktoré sa pri liečbe placebom vôbec nevyskytovali (15).

Predĺženie celkového prežívania a času do progresie bolo pri subanalýze skupiny mužov starších ako 74 rokov podobným výsledkom v celom súbore chorých (16).

Pacienti, ktorí popri liečbe enzalutamidom dostávali aj prednizón, mali horší medián celkového prežívania (11,5 mesiaca oproti „nedosiahnutý“, HR 0,40), avšak profit z terapie bol v oboch skupinách signifikantný (17).

Účinnosť enzalutamidu oproti placebo aj v skupine chemoterapiou nepredliečených mužov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty potvrdila fáza III štúdie PREVAIL (19), ktorá bola ukončená po vopred naplánovanej predbežnej analýze pri mediáne sledovania 22 mesiacov vzhľadom na skutočnosť, že liečba enzalutamidom signifikantne zlepšila celkové prežívanie (32,4 oproti 30,2 mesiaca, HR 0,71), znížila riziko rádiografickej progresie (ročné prežívanie bez progresie 65 % oproti 14 %, HR 0,19), zlepšila čas do začiatku chemoterapie, čas do prvej udalosti vo vzťahu ku kostným metastázam a čas do PSA progresie.

### Imunoterapia zlepšila prežívanie mužov s metastatickým kastračne rezistentným ochorením

Sipuleucel-T je vakcína pacientových vlastných dendritických buniek, ktorá stimuluje T bunkovú odpoveď na prostatickú kyslú fosfatázu. Bunky získané z periférnej krvi sú v podmienkach *ex vivo* vystavené pôsobeniu imunogénu

PA2024 (prostatická kyslá fosfatáza naviazaná na GM-CSF). Aktivované dendritické bunky sa tri dni po zbere podávajú pacientovi intravenózne, aplikácia sa s odstupom dvoch týždňov opakuje celkovo trikrát.

Vo fáze III štúdie IMPACT (20) sipuleucel-T v porovnaní s placebom (bunky, ktoré neboli vystavené pôsobeniu PA2024) pri mediáne sledovania 34 mesiacov zlepšil prežívanie mužov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty o viac ako štyri mesiace (25,8 oproti 21,7 mesiaca, HR 0,78). Dizajn štúdie umožňoval pacientom po progresii na placebe aplikovať vakcínu. Nepozoroval sa významný rozdiel v PFS ani v poklese hodnôt PSA, možným vysvetlením je oneskorený účinok imunoterapie. K najčastejším nežiaducim účinkom liečby patrili triaška, únava, horúčka, nauzea, bolesti hlavy a cerebrovaskulárne udalosti.

Titre protilátok proti antigénu PA2024 a prostatickej kyslej fosfatáze boli významne vyššie u mužov liečených vakcínou v porovnaní s placebom (66 % oproti 3 %), prežívanie bolo významne lepšie u chorých s odpoveďou na antigény. Proliferačia T-buniek ako odpoveď na PA2024 (73 % oproti 12 %) a prostatickú kyslú fosfatázu (27 % oproti 8 %) bola pozorovaná častejšie u pacientov liečených vakcínou, čo však nekorelovalo so zlepšením prežívania.

Vzhľadom na inklúzne kritériá použité v štúdiu IMPACT, je aplikácia vakcíny indikovaná iba u asymptomatických alebo minimálne symptomatických mužov (výkonnostný stav 0 – 1 podľa ECOG) s rádiologickým dôkazom metastatického postihnutia (pacienti so zvýšenými hodnotami PSA bez rádiologického dôkazu metastáz neboli do štúdie zaradení), hladinou testosterónu v sére < 50 ng/dl a očakávaným prežívaním viac ako tri mesiace. Do štúdie rovnako neboli zaradovaní chorí s viscerálnymi metastázami ani muži liečení opíátmi a kortikoidmi. Pacienti, ktorí dostávali antagonisty GnRH (gonadotropín uvoľňujúci hormón), boli zaradovaní do štúdie, pričom pokračovali v hormonálnej liečbe počas imunoterapie.

### Záver

Vzhľadom na to, že každá uvedená nová možnosť liečby zlepšila celkové prežívanie, je zrejmé, že v budúcnosti sa integrálnou súčasťou terapeutického manažmentu mužov s metastatickým karcinómom prostaty nebude môcť stať taký liek alebo ich kombinácia, ktorá bude mať vplyv iba na prežívanie bez progresie, respektíve iný ukazovateľ. Na jednej strane je potešujúce, že sa rozširujú možnosti liečby najčastejšieho

zhubného ochorenia mužov, na druhej strane je však potrebné si uvedomiť, že v súčasnosti stále nepoznáme vplyv sekvenčného podávania nových liekov a postupov na celkové prežívanie, ergo netušíme, či medián prežívania 18 mesiacov dosiahnutý v štúdiu s enzalutamidom u chemoterapiu predliečených pacientov predstavuje pomyselný strop alebo nie. Problémom sekvenčnej liečby môže byť skrížená rezistencia medzi enzalutamidom a abiraterónom a/alebo chemoterapiu a abiraterónom. Veľkú výzvu v tomto kontexte predstavuje hľadanie prediktívnych či selektívnych faktorov na výber mužov vhodných na hormonálnu, respektíve cytostatickú terapiu.

## Literatúra

1. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur J Cancer*. 2010;46(17):3040–3052.
2. 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.
3. 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.
4. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:117.
5. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer: An ECOG-led phase III randomized trial (abstract LBA2). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.
6. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213.
7. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147.
8. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995.
9. Goodman OB, Flaig TW, Molina A, et al. Exploratory analysis of the visceral disease patient subset in COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:(suppl 6; abstr 14).
10. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1210.
11. Ryan CJ, Shah S, Efsthathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res*. 2011;17:4854.
12. 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. *Eur Urol*. 2014;66(5):815–25.
13. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:152.
14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138.
15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187.
16. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1147–56.
17. Sternberg C, et al. Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:(suppl 6; abstr 16).
18. Scher H, et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013;31:(suppl 6; abstr 6).
19. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424.
20. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411.

**MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA**  
 II. onkologická klinika LF UK v Bratislave  
 a NOÚ  
 Klenová 1, 833 10 Bratislava  
 info@onkol.sk

