

Hormonální léčba kastračně refrakterního karcinomu prostaty (CRPC), existují linie léčby?

Michaela Matoušková, Miroslav Hanuš

Urocentrum Praha

Znalost hormonální závislosti karcinomu prostaty a možnosti jejího ovlivnění byly popsány již ve 40. letech minulého století. Kastraci chirurgickou u velké části nemocných nahrazuje kastrace medikamentózní pomocí LHRH agonistů. K omezení kolísání hladin testosteronu během podávání LHRH (miniflare up fenomen), a tím působení nekastračních hladin testosteronu v průběhu léčby na androgenní receptor, je výhodnější podávání LHRH antagonistů. Přes dobrou a často dlouhodobou odpověď vůči hormonální léčbě dochází k selhání léčebného účinku. Iniciálně podávanou monoterapii lze rozšířit na maximální androgenní blokádu, a tím k prolongování účinku hormonální léčby. Přesto zhoubný nádor nabývá odlišné růstové charakteristiky a mění zásadně prognózu onemocnění, stává se kastračně refrakterním (CRPC), tedy progredujícím při kastračních hladinách testosteronu. Začátkem tisíciletí byla standardizována I. linie léčby kastračně refrakterního karcinomu prostaty. Podání docetaxelu s prednisonem bylo první terapií, která vedla k prodloužení přežití u pacientů s CRPC. Nově registrované léčivé přípravky jsou v efektivitě a výskytu nežádoucích účinků srovnávány s tímto režimem. Postupně se objevují režimy s imunoterapií, nová cytotoxická látka kabazitaxel a především nové hormonální přípravky abirateron a enzalutamid. V klinickém zkoušení je však řada dalších přípravků aplikovaných samostatně nebo v kombinaci se standardní léčbou. U již schválených přípravků by nám měly probíhající studie odpovědět na otázky optimální doby použití a sekvence léčby. Nedílnou součástí léčby mCRPC je podání látek modulujících kostní metabolismus.

Klíčová slova: kastračně refrakterní karcinom prostaty (CRPC), hormonální léčba, chemoterapie, cílená léčba, nové přípravky.

Hormonal therapy for castration-resistant prostate cancer, are there lines of therapy?

The knowledge of hormone dependence of prostate cancer and the possibilities of interfering with it were described as early as the 1940s. In a large proportion of patients, surgical castration is replaced by medical castration by means of LHRH agonists. In order to reduce testosterone level fluctuations during LHRH administration (mini flare-up phenomenon) and, thus, the action of non-castrate testosterone levels during treatment on the androgen receptor, administration of LHRH antagonists is more convenient. Despite a good and often long-term response to hormonal therapy, failure of the treatment modality occurs. The monotherapy administered initially can be extended to maximum androgen blockade and, thus, to prolongation of the effect of hormonal therapy. Nevertheless, a malignant tumour acquires different growth characteristics, fundamentally altering the disease prognosis and becoming castration-resistant (CRPC), i.e. progressive with castrate testosterone levels. In the early millennium, first-line therapy for castration-resistant prostate cancer was standardized. Administration of docetaxel with prednisone was the first treatment to have resulted in prolonged survival in patients with CRPC. Newly registered medicinal products are compared with this regimen in terms of efficacy and the rates of adverse effects. Regimens with immunotherapy, a novel cytotoxic drug cabazitaxel, and, in particular, the new hormonal products abiraterone and enzalutamide are gradually emerging. A large number of agents alone or in combination with standard therapy are being investigated in clinical trials. In the case of drugs that have already been approved, ongoing trials should address issues concerning the optimal duration of use and the sequence of treatment. Administration of bone-metabolism modulating agents is an integral part of the treatment for mCRPC.

Key words: castration-resistant prostate cancer (CRPC), hormonal therapy, chemotherapy, targeted therapy, novel agents.

Onkologie 2014; 8(2): 75–79

Zhoubné nádory prostaty představují nejčastější onkologické onemocnění mužů a druhou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění v České republice, západních zemích i v USA. K úmrtí nemocných vede obvykle kastračně rezistentní varianta onemocnění, progredující lokálně a metastazující, nejčastěji do kostí, ale až ve 30 % i do měkkých tkání či parenchymových orgánů. V širším slova smyslu rozumíme progresí nárůst prostatického specifického antigenu (PSA), vznik nových ložisek či zvětšování již diagnosticky ověřených a/nebo klinické zhoršení obtíží. Odpověď nádorových buněk na androgenní deprivaci s jejím trváním postupně mizí a nádor přes kastrační hladiny testosteronu progreduje.

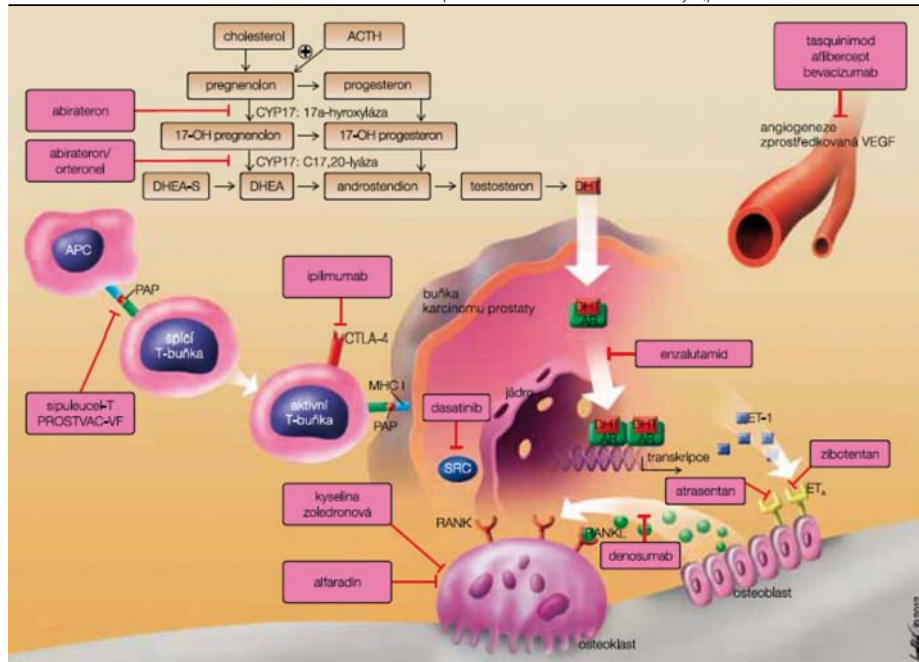
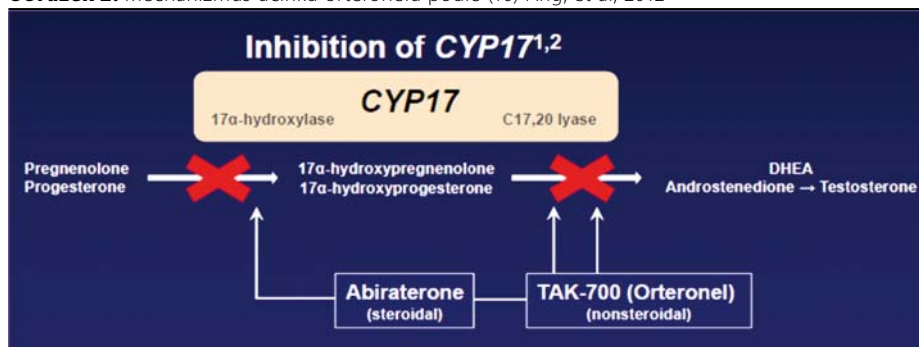
Možnosti léčby jsou u nás dosti omezené, především u nemocných, kdy není dostatečně účinná nebo je kontraindikovaná chemoterapie docetaxelem. Nové objevy mechanismů signálních cest stimulující buněčný androgenní receptor (AR) v prostředí androgenní deprivace vedou ke hledání lékových molekul, které stimulaci inhibují. Snahou je zpomalení průběhu onemocnění a prodloužení přežití. Stávající přípravky lze rozdělit do skupin podle místa a způsobu účinku. Vedle cíleného zásahu zaměřeného na AR zahrnuje nové léčebné armamentarium non-androgenní signální cíle, dále možnost imunoterapie, imunomodulace, některé enzymatické blokátory, nová chemoterapeutika a cí-

lené ovlivnění buněk kostních metastáz. Tento nadějný směr je označován jako cílená léčba.

Úvod

Od klíčového objevu závislosti růstu prostatické buňky na androgenech uplynulo více než sedmdesát let (1). Dodnes je v léčbě karcinomu prostaty tento poznatek využíván. Na bližší objasnění mechanismu hormonální senzitivity i rezistence je léta soustředěn molekulární, základní i aplikovaný výzkum.

Ovlivněním hypotalamo-hypofyzárně-testikulární osy prostřednictvím hormonální suprese na různých etážích dochází k různě dlouhé odpovědi nádorových buněk. Medián trvání

Obrázek 1. Možnosti cíleného zásahu na úrovni prostatické nádorové buňky (převzato z Remedii 2012)**Obrázek 2.** Mechanismus účinku orteronelu podle (10) Ang, et al, 2012

odpovědi u metastatického onemocnění se pohybuje mezi 12–18 měsíci. Podávání hormonální léčby formou intermitentní androgenní suprese (IAS) u pacientů s rozsáhlou generalizací není vhodné, u ostatních vede k oddálení nikoliv však potlačení hormonální independence. Využití IAS snižuje pravděpodobnost mutací androgenního receptoru. Selhání dvou linií hormonální léčby by mělo být důvodem ke změně typu terapie. Antiandrogen withdrawal phenomena (AAWP), tedy vysazení antiandrogenů v rámci MAB, vede po 4–6 týdnech u 15–30% nemocných k výraznému poklesu hladiny PSA. Tento pokles může trvat až 6 měsíců. AAWP je evropskými guidelines uváděn jako možný terapeutický zásah po II. linii hormonální léčby.

Po selhání hormonální suprese je od konce století podávána chemoterapie. Prvním cytotoxicky působícím přípravkem byl mitoxantron, v současné době je v kombinaci s prednisonem doporučován u symptomatického CRPC. V roce 2004 byl schválen na základě výsledků studie TAX327 docetaxel s prednisonem ke klinickému

použití v první linii léčby CRPC (2). Docetaxel byl prvním léčivým přípravkem s doložitelným prodloužením přežití. Přes podání docetaxelu však nádor posléze progreduje lokálně i metastazuje predilekčně do kostí, ale i do parenchymových orgánů. Postupně se náhled na podání docetaxelu jako prvoliniového léku mění.

Nové možnosti hormonální léčby CRPC

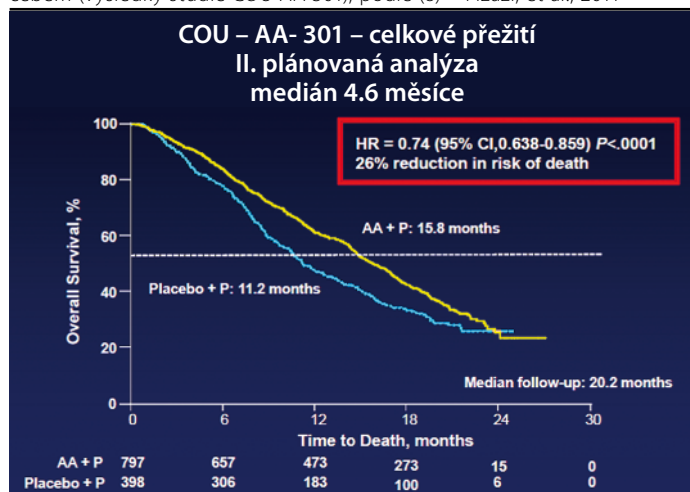
Nádorová buňka se zvolna adaptuje na nízkou hladinu androgenu a využívá další (jinak marginální) zdroje androgenů, a to tvorbu v nadledvině či přímo intracelulárně, v buňce karcinomu prostaty. Nádorová buňka umí využít rovněž příbuzné steroidy a vytváří si i náhradní cesty k udržení aktivity receptoru. Významně pokročily znalosti o struktuře a funkci androgenního receptoru, úvodní molekuly vyvolávající řetězec složitých dějů vedoucích k biosyntéze nádorové buňky (obrázek 1). Hovoříme-li dále o hormonální manipulaci, zahrnuje tento přístup endokrinní regulaci androgenů, chirurgickou

i chemickou kastraci a nově inhibici enzymů steroidogeneze a inhibici vlastního AR (3). U CRPC se uplatňují i další mechanismy udržující funkci aktivitu AR. Mezi ně patří amplifikace nebo somatická mutace AR, hyperaktivita AR a pozměněná reakce s kofaktory, které v souhrnu vedou k promiskuitní aktivaci receptoru nonandrogenními ligandy a růstovými faktory (4).

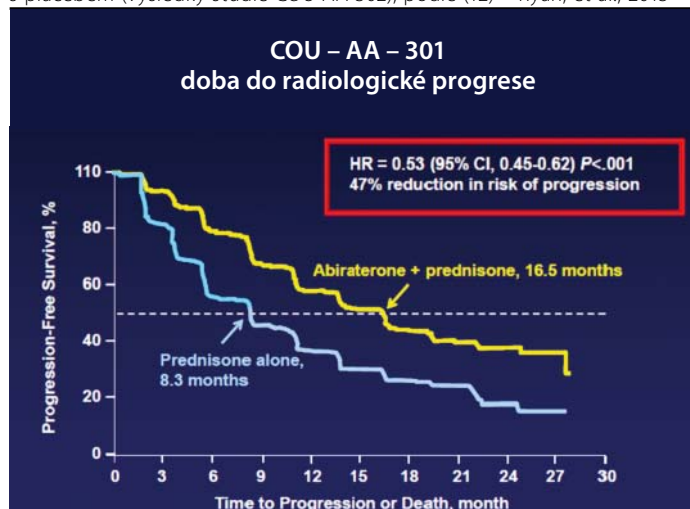
Hladina testosteronu v nádorové buňce CRPC i v buňkách metastáz je podobná jako u nekastrovaných jedinců. Důvodem je zvýšená exprese enzymů konvertujících androgeny na T, resp. DHT a schopnost produkce androgenů de novo. Typickou změnou je amplifikace DNA, která podmiňuje zviditelnění AR. Receptor se stává více citlivý na aktivaci nízké hladiny ligandů (androgenů) (5). K aktivaci androgenního receptoru může docházet i prostřednictvím odlišných transdukčních cest, kde se uplatňují jiné stimulační faktory, jako růstové faktory (EGF – epidermal growth factor, IGF – insulin-like growth factor) nebo tyrozinkinázy. Kinázy patří do velké skupiny SFK (Src family kinases), u kterých je prokázáno ovlivňování základních intracelulárních procesů zahrnujících buněčný růst, dělení, morfologii, migraci, prodloužené přežívání a též modifikace signálů (6). Nonreceptorové tyrozinkinázy přenášejí signály od jiných receptorů, jako EGF, PDGF – platelet-derived growth factor a VEGF – vascular endothelial growth factor. Jejich hladina může být zvýšena až o 30% u pacientů s karcinomem prostaty. Také IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor) vykazuje transformační aktivitu (migrace, adheze, invaze) a antiapoptotickou aktivitu, zjišťovanou především u metastáz CRPC. Rezistence CRPC se může projevit snížením apoptózy nádorových buněk, kterou terapeuticky indukuje androgenní deprivace. Překlenutí tohoto efektu je možné zvýšenou aktivitou antiapoptotických proteinů, např. bcl-2 (7). K hormonální rezistenci udržující si růstovou schopnost mohou přispět i kmenové buňky karcinomu prostaty. Bylo prokázáno, že tyto nečetné buňky nepotřebují pro přežití androgeny. Mohou tedy být příčinou rezistence a udržovat nádorový růst v průběhu hormonální léčby. Jejich identifikace je možná průkazem integrinu $\alpha 1 \beta 1$ a CD133 na povrchu nádorové buňky (5).

Každá nová molekula, resp. dosažený terapeutický efekt, je srovnávána se standardem, tedy režimem docetaxel s prednisonem. Na základě srovnávacích studií jsou pak regulačními orgány zařazovány do terapeutických schémat, ovšem již zdaleka neplatí, že až do II. linie léčby po selhání režimu docetaxel plus prednison.

Graf 1. Vliv podání abirateron acetátu na celkové přežití ve srovnání s placebem (výsledky studie COU AA 301); podle (8) – Fizazi, et al., 2011



Graf 3. Vliv podání abirateron acetátu na radiologický PFS ve srovnání s placebem (výsledky studie COU AA 302); podle (12) – Ryan, et al., 2013



Hormonální přípravky jsou řadu let podávány s cílem ovlivnit přirozený průběh onemocnění. Steroidní i nesteroidní antagonisté androgenních receptorů (antiandrogeny) vedou vazbou na androgenní receptory k jejich inaktivaci. Bližším poznáním biologických procesů byly objeveny další možnosti ovlivnění této cesty (tabulka 1).

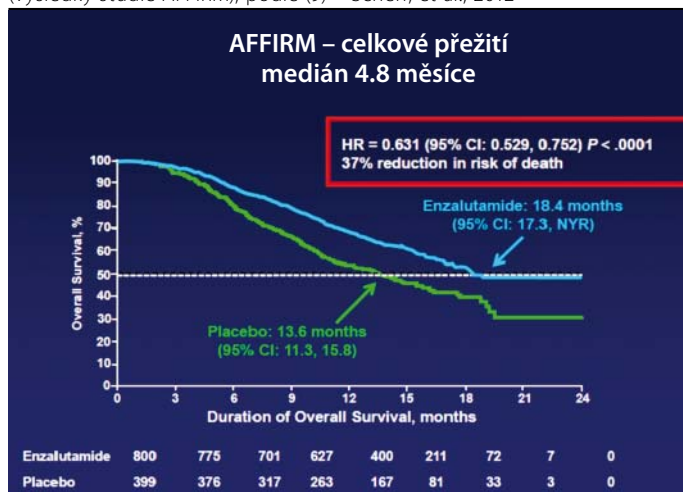
Prvním přípravkem celé skupiny, který již má schválení na podkladě studie NCT00638690 (COU-AA-301) pro léčbu II. linie CRPC je abirateron acetát (AA, Zytiga®). Abirateron perorální přípravek, který navozuje ireverzibilní inhibici CYP17 (17 α -hydroláza a C 17,20-lyáza), tedy blokuje hydroxylaci pregnenolonu. U nemocných předléčených docetaxelem vede podání abirateronu k prodloužení přežití (OS) o 4,6 měsíce, přežití bez radiografické progresse (rPFS – radiographic progression free survival) dosahuje 5,6 měsíce při léčbě abirateronem oproti 3,6 měsíců při placebu u docetaxelem předléčených nemocných (graf 1) (8). Data ze studie současně dokládají prodloužení doby do biochemické progresse. Ze subanalýzy

studie je zřejmé, že z léčby profitují více pacienti předléčení pouze jednou linií chemoterapie a bez viscerálních metastáz. V této indikaci je schváleno od února 2013 podání přípravku i v ČR.

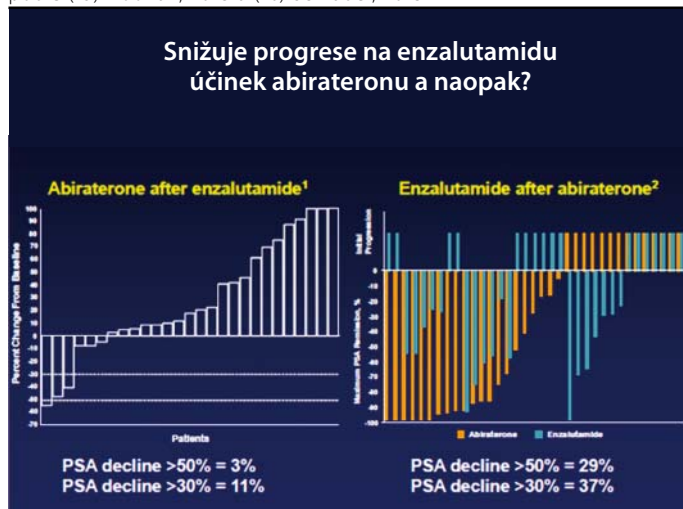
Další již schválenou molekulou je enzalutamid. Vedle inhibice biosyntézy androgenů je tlumena i jaderná translokace a vazba AR na jadernou DNA. Proti klasickým antiandrogenům je popisován až osminásobný účinek. U pacientů předléčených docetaxelem byla účinnost doložena ve studii AFFIRM. Enzalutamid vede k prodloužení OS (graf 2), doby do progresse PSA i radiografické PFS (9), aplikace je spojena s dobrou tolerancí léčby, větší pozornost vyžadují nemocní s postižením CNS a sklonem ke křečovitým stavům. Podání je schváleno Evropskou lékovou agenturou, zatím není rozhodnuto o úhradě v České republice.

Jednou z prvních studií srovnávajících enzalutamid a abirateron je studie ALLIACE u pacientů po podané chemoterapii i chemonaivních (NCT01949337). Primárním cílem je celkové přežití. Výstupy nejsou k dispozici.

Graf 2. Vliv podání enzalutamidu na celkové přežití ve srovnání s placebem (výsledky studie AFFIRM); podle (9) – Scherr, et al., 2012



Graf 4. PSA odpověď léčebných sekvencí s abirateronem a enzalutamidem podle (15) Noonan, 2013 a (16) Schrader, 2013



Slibným přípravkem se zdál nesteroidní přípravek orteronel. Výsledky studie C21005 byly zhodnoceny v červenci 2013 (13), plánovaná interim analýza ukázala, že ve studii by pravděpodobně nebylo dosaženo primárního cíle prodloužení celkového přežití. I zde byl přípravek podáván po předchozí terapii docetaxelem.

Zatímco registrační studie COU-AA-301 i AFFIRM srovnávaly efekt po podání docetaxelu, nyní jsou postupně zveřejňovány výsledky studií COU-AA-302 a PREVAIL s abirateronem a enzalutamidem. V obou studiích jsou primárními sledovanými parametry OS a radiologická PFS (graf 3). U obou přípravků je zřejmé prodloužení celkového přežití (11, 12).

Abirateron má podání u pacientů s minimálními obtížemi před podáním docetaxelu již jako součást SPC přípravku. V této indikaci není v České republice rozhodnuto o úhradě ze zdravotního pojištění. Data o enzalutamidě byla zveřejněna 22. října 2013, ještě před oficiální prezentací dat na kongresu ASCO GU na konci

Tabulka 1. Možnosti ovlivnění hladin testosteronu při terapii karcinomu prostaty

	mechanismus účinku	cílová tkáň		
		testes	nadledvina	tumor
antiandrogeny	blokování vazby na AR			
LHRH agonisté a antagonisté	suprese produkce testikulárního T			
chemoterapie	cytotoxický			
inhibitory biosyntézy androgenů (ABI)	inhibice androgenní produkce			

T – testosteron; AR – androgenní receptor

Tabulka 2. Progrese při enzalutamidu – snížení účinnosti abirateronu?

	COU-AA-301 (8) DOC → AA	Loriot (20) DOC → ENZ → AA	Noonan (15) DOC → ENZ → AA
↓ PSA ≥ 50 %	38 %	8 %	3 %
median PFS (měsíce)	5,6	2,7	3,8
median OS (měsíce)	15,8	7,2	11,7

Tabulka 3. Progrese při abirateronu – snížení účinnosti enzalutamidu?

	AFFIRM (9) DOC → ENZ	Schrader (16) DOC → AA → ENZ
↓ PSA ≥ 50 %	54 %	28,6 %
median PFS (měsíce)	8,3	2,7
median OS (měsíce)	18,4	8,4, pokud ↓ PSA ≥ 50 % 6,4, pokud ↑ PSA < 50 %

Tabulka 4. Ovlivnění účinnosti docetaxelu předchozím podáním abirateronu

	TAX327 (2) DOC q3w	Mezynski (17) AA → DOC q3w
↓ PSA ≥ 50 %	45 %	25,7 %
median PFS (měsíce)	7,7	4,6
median OS (měsíce)	20,8	12,5

Tabulka 5. Prodloužení přežití u mCRPC

	prodloužení mediánu přežití	relativní snížení rizika úmrtí (%)	HR (95 % CI) P value
AA/P vs. placebo/P post-chemo (8)	4,6 měsíce	26	0,74 (0,64-0,86) P < 0,0001
AA/P vs. placebo/P pre-chemo (21)	5,2 měsíce (*NS)	21	0,79 (0,66-0,96) P = 0,0151
enzalutamid vs. placebo post-chemo (9)	4,8 měsíce	37	0,63 (0,53-0,75) P < 0,001
enzalutamid vs. placebo pre-chemo (11)	2,2 měsíce**	30	0,70 (0,59-0,83) P < 0,0001
DOC/P (W3) vs. mitoxanton/P (2)	2,4 měsíce	24	0,76 (0,62-0,94) P = 0,009
kabazitaxel/P vs. mitoxanton/P (22)	2,4 měsíce	30	0,70 (0,59-0,83) P < 0,0001
sipuleucel-T vs. placebo (23)	4,1	22	0,76 (0,61-0,95) P = 0,02
223radium vs. placebo (24)	3,6	30	0,70 (0,58-0,83) P < 0,001

*NS – not statistically significant; **calculated point – v době interim analýzy žilo 72 % a 65 % pacientů, medián follow up dosáhl 22,2 měsíce

ledna 2014, na jejich výstupy zatím nestihla regulační agentura reagovat. Výsledky dokládají 30% snížení rizika úmrtí (HR 0,53 (95 % CI, 0,59–0,83;

P < 0,0001) a 81% snížení radiografické progrese nebo úmrtí ve srovnání s placebem (HR 0,19 (95 % CI, 0,15–0,23); P < 0,0001) (11).

Dalšími přípravky v této skupině jsou galeterone (TOK-001) (fáze 2 ARMOR 2) – antagonist AR a jejich degrader a inhibitor CYP17 lyázy, SARDS (AZD3514) – destruktor AR, a antagonisté AR – ARN-509 a nesteroidní ODM-201, zatím ve fázích 1/2 klinického zkoušení.

Sekvence léčby

Otázkou zůstává, jakou zvolit vhodnou sekvenci léčby. Z populačních dat ze skandinávských zemí je zřejmé, že ne každý pacient s CRPC vhodný k aplikaci docetaxelu tuto terapii dostane. Z mužů mladších 70 let je léčeno DOC asi 60 % mužů, mezi 70–80 lety asi 30 % a nad 80 let pouze 5 %. (14). Pacienti v dobrém stavu mohou být při nevhodnosti nebo odmítnutí chemoterapie léčeni dalšími modalitami léčby. Na základě převážně retrospektivních dat na malých souborech pacientů se zdá, že při léčbě je nezbytné zvažovat pravděpodobnost další léčebné odpovědi na jednotlivé typy léčby. Příkladem může být PSA léčebná odpověď na enzalutamid či abirateron, která byla vyšší ve studiích u pacientů chemonaivních oproti registračním studiím u pacientů po selhání léčby docetaxelem. Pravděpodobnost odpovědi po selhání abirateronu a enzalutamidu popisují tab. 2 a 3 a graficky znázorňuje graf 4.

Podle dostupných dat se zdá, že rovněž docetaxel má nižší účinnost při podání po abirateronu acetátu (tabulka 4). Při třítydenní aplikaci docetaxelu je snížení odpovědi ze 45 na 25,7 % (2, 17). Při podání kabazitaxelu po enzalutamidu nebo abirateronu není zřejmý pokles v odpovědi 42–49 % (18, 19).

Znalosti o sekvenci léčby jsou zatím dosti kusé a bude jim věnována zásadní pozornost v budoucnu.

Závěr

Možnosti terapeutického ovlivnění CRPC jsou v posledních letech významným způsobem rozšiřovány. Zatímco v začátku tisíciletí jsme měli k dispozici kromě best supportive care jediný přípravek, mitoxanton, je dnešní paleta léčiv poměrně široká a stále jsou v klinickém zkoušení další a další nové molekuly. Na podkladě klinických studií jsou do armamentaria léčby zařazovány léčivé přípravky vedoucí k prodloužení přežití, jejich přehled je uveden v tabulce 5. Přestože dosahujeme při použití nových přípravků prodloužení celkového přežití (OS), prodloužení PFS a zlepšení kvality života nemocných s mCRPC, musíme mít na mysli, že se jedná o paliativní léčbu, tedy léčbu bez možnosti vyléčení zhoubného nádorového onemocnění.

Pro budoucnost zůstává otevřená řada otázek – časování, kombinace a sekvence léčby. Podle prognostických ukazatelů je třeba individuálně volit příslušnou léčbu, ať v první i v dalších liniích léčby.

Literatura

- Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
- Tannock IF, de Witt R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
- Massard Ch, Fizazi K. Targeting Continued Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3876.
- Lavery DN, Bevan CL. Androgen receptor signalling in prostate cancer: the functional consequences of acetylation. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 862125. Epub 2010 Dec 28.
- Attard G, Sarker D, Reid A, et al. Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development. *Br J Cancer* 2006; 95: 767–774.
- Parsons SJ, Parsons JT. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene* 2004; 23: 7906–7909.
- Dutt SS, Gao AC. Molecular mechanisms of castration-resistant prostate cancer progression. *Future Oncol* 2009; 5: 1403–1413.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983–992.
- Scher HI, Fizzazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
- Ang JE, Olmos D, de Bono JS. CYP17 blockade by abiraterone: further evidence for frequent continued hormone-dependence in castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; 100(5): 671–675.
- Beer, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study. *J Clin Oncol* 32, 2014(suppl 4; abstr LBA1^).
- Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Interim Analysis Results of COU-AA-302, a Randomized, Phase 3 Study of Abiraterone Acetate (AA) in Chemotherapy-Naïve Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148.
- Dreicer R, MacLean D, Suri A et al. Phase 1/2 Trial of Orteronel (TAK-700) – an Investigational 17,20-Lyase Inhibitor – in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res Published OnlineFirst* January 13, 2014.
- Lissbrant IF, Garmo H, et al. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer *Acta Oncol*. 2013; 52(8): 1593–1601.
- Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide *Ann Oncol*. 2013; 24(7): 1802–1807.
- Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. 2014 Jan; 65 (1): 30–6. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.042. Epub 2013 Jul 2.
- Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol*. 2012; 23(11): 2943–2947.
- Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et al. Activity of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel and Next-generation Endocrine Agents *Eur Urol*. 2013 Dec 17. pii: S0302–2838(13)01308–0. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.044. [Epub ahead of print].
- Angelergues A, et al. Prognostic factors of survival in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) treated with cabazitaxel: Sequencing might matter. *J Clin Oncol*. 2013; 31(Suppl 6): Abstract 5063.
- Loriot 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(7): 1807–1812.
- Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, et al: Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 31, 2013(suppl 6; abstr 5).
- 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: 1147–1154.
- Kantoff PW, Gitano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–422.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.

Článek přijat redakcí: 26. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2014

MUDr. Michaela Matoušková

*Urocentrum Praha
Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz*

