

Piotr J. Wysocki

Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Enzalutamid — nowy lek w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Enzalutamide — a new agent for treatment of castration-resistant prostate cancer

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki
 Oddział Chemioterapii
 Wielkopolskie Centrum Onkologii
 ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
 e-mail: pwysocki@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym, którego leczenie systemowe polega przede wszystkim na eliminacji androgenów z organizmu (kastacja farmakologiczna/chirurgiczna). Pomimo wysokiej skuteczności hormonoterapii u większości chorych po pewnym czasie dochodzi do progresji choroby wynikającej z uniezależnienia komórek raka prostaty od endogennych androgenów. Zjawisko to charakteryzuje raka opornego na kastrację. Zdefiniowanie mechanizmów molekularnych warunkujących rozwój oporności na kastrację wskazało kierunki rozwoju nowych leków hormonalnych. Dwa lata temu zarejestrowano inhibitor wewnątrzkomórkowej produkcji androgenów — octan abirateronu do leczenia raka opornego na kastrację. W tym roku zarejestrowano enzalutamid — silny antyandrogen pozbawiony działania agonistycznego w stosunku do receptora androgenowego. Enzalutamid, obok octanu abirateronu, jest drugim lekiem hormonalnym, który znamienne poprawił rokowanie chorych na raka prostaty opornego na kastrację. W niniejszym artykule omówiono rolę receptora androgenowego w rozwoju raka prostaty opornego na kastrację oraz podsumowano badania, które doprowadziły do rejestracji enzalutamidu.

Słowa kluczowe: enzalutamid, rak prostaty, rak gruczołu krokowego, receptor androgenowy, kastracja

ABSTRACT

Systemic treatment of prostate cancer is primarily based on androgen deprivation (surgical/pharmacological castration) which reflects hormone-dependent biology of this malignancy. Despite significant activity of hormonal therapy in advanced prostate cancer, the progression of disease in the majority of castrated patients is inevitable. This phenomenon results from development of intrinsic mechanisms of resistance to systemic androgen deprivation. Elucidation of the molecular mechanisms of resistance has paved way toward development of novel, targeted hormonal agents. Two years ago, abiraterone acetate was approved in EU for treatment of castration-resistant prostate cancer following docetaxel. In 2013, EMEA approved a second drug — enzalutamide (an extremely strong antiandrogen) for second-line treatment of CRPC. Both drugs — enzalutamide and abiraterone acetate have significantly improved prognosis of advanced CRPC patients.

Key words: enzalutamide, prostate cancer, androgen receptor, castration

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 5: 186–190

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2013, tom 9, nr 5, 186–190
 Copyright © 2013 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest trzecią (po raku płuca i jelita grubego) najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych u mężczyzn w Polsce. Praktycznie wszystkie zgony z powodu raka stercza

stanowią konsekwencję uogólnienia choroby. Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym, którego leczenie systemowe polega przede wszystkim na eliminacji androgenów z organizmu. Kastacja chirurgiczna lub farmakologiczna [polegająca na stosowaniu agonistów i antagonisty gonadoliberynu (aLHRH)]

eliminuje testosteron z organizmu, w wyniku czego dochodzi do zahamowania proliferacji oraz indukcji apoptozy komórek nowotworowych. Pomimo wysokiej skuteczności hormonoterapii u zdecydowanej większości chorych po pewnym czasie dochodzi do progresji choroby wynikającej z niezależnienia komórek raka prostaty od endogennych androgenów. Przez wiele lat zakładano, że progresja raka gruczołu krokowego u chorych poddawanych kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej świadczy o hormonooporności komórek nowotworowych. W licznych badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że w komórkach raka prostaty nadal funkcjonują szlaki transdukcji sygnału związane z receptorami androgenowymi, a same receptory mogą ulegać aktywacji niezależnie od obecności endogennych androgenów. Z tego powodu rak gruczołu krokowego rozwijający się pomimo kastracyjnych stężeń testosteronu jest aktualnie określany mianem raka opornego na kastrację (CRPC, *castration resistant prostate cancer*).

Receptor androgenowy

Efekt biologiczny androgenów związany jest z aktywacją receptora androgenowego (AR), należącego (podobnie jak receptor estrogenowy) do rodziny jądrowych receptorów steroidowych. Związanie androgenu przez AR powoduje jego aktywację i translokację do jądra komórkowego, w którym po przyłączeniu do DNA aktywuje ekspresję określonych genów. Ablacja androgenowa uzyskiwana poprzez farmakologiczną lub chirurgiczną kastrację eliminuje możliwość aktywacji AR przez testosteron i jego pochodne produkowane w gruczołach wydzielania wewnętrznego. Pomimo wysokiej efektywności ablacji androgenowej progresja procesu nowotworowego u chorych z kastracyjnymi stężeniami testosteronu jest zjawiskiem nieuchronnym [1]. Istnieje szereg potencjalnych mechanizmów warunkujących rozwój oporności komórek raka prostaty na kastrację, związanych zarówno z: a) autokrynną produkcją androgenów przez komórki nowotworowe; b) aktywnością alternatywnych szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych (aktywacja receptorów dla czynników wzrostu, receptorów dla cytokin zapalnych) oraz c) wieloprzyczynowym wzrostem aktywności receptora androgenowego.

Rola receptora androgenowego w rozwoju oporności na kastrację

Amplifikacja AR, nadekspresja AR

Amplifikacja *AR* dotyczy około 30% przypadków CRPC, natomiast nie obserwuje się jej w komórkach

pierwotnego raka gruczołu krokowego [2, 3]. Zjawisko to występuje praktycznie wyłącznie u chorych, u których początkowo obserwowano wyraźną reakcję na leczenie hormonalne trwającą ponad 12 miesięcy.

Nadekspresja AR dramatycznie zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na androgeny i jednocześnie indukuje procesy biochemiczne w komórkach, prowadzące do konwersji antyandrogenów (bikalutamid, flutamid i octan cyproteronu) do androgenów [4]. Zjawisko to w dużej mierze odpowiada za epizody remisji choroby obserwowane u części chorych w momencie odstawienia antyandrogenów. W badaniach Palmberga i wsp. wykazano, że chorzy na CPRC z amplifikacją *AR* lepiej odpowiadają na hormonoterapię aLHRH i antyandrogenami niż chorzy bez amplifikacji [2].

Nadwrażliwość AR na androgeny

Kolejnym z mechanizmów nadwrażliwości AR jest wzrost jego stabilności [5]. W badaniach *in vitro* wykazano, że w komórkach raka prostaty wrażliwych na androgeny AR był niestabilny i charakteryzował się czasem półtrwania ($T_{1/2}$) wynoszącym 3 godziny. Z kolei w komórkach androgenoniezależnych $T_{1/2}$ AR był 2-krotnie dłuższy. Tym samym, minimalne stężenie dihydrotestosteronu (DHT) konieczne do aktywacji AR było 4-krotnie niższe w komórkach androgenoniezależnych. Dodatkowo, zwiększona stabilność AR znacząco wydłuża okres utrzymywania się tego receptora w jądrze komórkowym, co powoduje wzrost jego aktywności transkrypcyjnej nawet przy niskich stężeniach DHT.

Mutacje receptora androgenowego

Mutacje *AR* obserwuje się u części chorych na CRPC. W różnych opracowaniach częstość tych mutacji określa się na 0–50%. Mutacje somatyczne w obrębie domeny wiążącej ligand powodują znaczne poszerzenie swoistości dla określonych ligandów i umożliwiają stymulację AR zarówno przez androgeny produkowane poza jądrami, jak i przez antyandrogeny. W ostatnim czasie pojawiły się jednak publikacje podważające rolę mutacji *AR* w patogenezie CRPC. Zaobserwowano bowiem, że efektywna stymulacja zmutowanego AR przez słaby androgen (androstendion) wynika nie z bezpośredniego wiązania się tego hormonu z AR, ale z przekształcenia go w komórce nowotworowej w silny ligand — DHT [6].

Stymulacja AR przez substancje o budowie niesteroidowej

Receptor androgenowy może być pobudzony przez substancje nieposiadające budowy steroidowej, takie jak czynniki wzrostu czy cytokiny. Taki proces aktywacji zachodzi w przypadku nieobecności androgenów lub

innych ligandów steroidowych. Czynniki wzrostu, takie jak insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), czynnik wzrostu keratynocytów (KGF, *keratinocyte growth factor*) i naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), oraz cytokiny takie jak interleukina-6 (IL-6) mogą modyfikować czynność AR poprzez określone szlaki transdukcji sygnałów [7, 8]. Ekspresja IGF-1, EGF oraz IL-6 jest podwyższona w komórkach CRPC. Wszystkie wymienione czynniki mogą też zwiększyć wrażliwość AR na niskie stężenia androgenów, na przykład IL-6 zwiększa 100-krotnie powinowactwo AR do androgenów. Bicalutamid blokuje możliwość eskalacji powinowactwa AR przez IL-6, KGF, EGF oraz IGF-1. Aktywacja AR może być spowodowana przez różne szlaki transdukcji sygnału, takie jak MAPK, PI3K/AKT, kinazę białkową A lub C. Receptor HER2, którego ekspresję często obserwuje się w komórkach CRPC, bezpośrednio aktywuje AR nawet w przypadku braku androgenów. Odmienne niż w przypadku czynników wzrostu (IGF-1, EGF, KGF) bicalutamid nie jest w stanie zablokować aktywacji AR przez HER2 [9].

Enzalutamid — mechanizm działania

Opierając się na metodach krystalografii, udało się ustalić przestrzenną strukturę kompleksu receptora androgenowego połączonego z bicalutamidem. Dzięki tym informacjom Sawyers i wsp. zmodyfikowali chemicznie silny antyandrogen RU59063, uzyskując dwa związki chemiczne będące di-arylowymi-tiohydantoinami — RD162 i MDV3100 (enzalutamid) [10]. Wykazano, że oba te związki wiązały się z AR z powinowactwem 5–80 razy wyższym niż bicalutamid, nie wykazując przy tym aktywności agonistycznej. Zarówno enzalutamid, jak i RD162, w odróżnieniu od bicalutamidu, hamowały proliferację i indukowały apoptozę w komórkach raka prostaty wykazujących amplifikację AR. W stosunku do linii komórkowej, w której bicalutamid poprzez AR stymulował wzrost, enzalutamid całkowicie blokował tę proliferację. W odróżnieniu od bicalutamidu enzalutamid uniemożliwia przemieszczanie AR do jądra komórkowego w celu tworzenia kompleksów transkrypcyjnych aktywujących ekspresję określonych genów. Jednocześnie enzalutamid hamuje wiązanie się AR z DNA.

Enzalutamid w badaniach wczesnych faz

W badaniu I/II fazy stosowano doustnie enzalutamid w dawkach 30–600 mg/dobę u chorych na CRPC z progresją biochemiczną, zarówno przed, jak i po chemioterapii [11]. Analizy farmakokinetyczne wykazały,

że szczytowe stężenia leku utrzymują się 0,5–4 godzin po podaniu, przy czasie półtrwania wynoszącym 7 dni. Do dawki 150 mg obserwowano zależny od stężenia leku zmienny spadek stężenia swoistego antygeny gruczołu krokowego (PSA, *prostate-specific antigen*). W populacji chorych niepoddawanych chemioterapii obserwowano większy odsetek odpowiedzi biochemicznych (spadek PSA o 50% w 12. tygodniu), jeżeli chorych wcześniej nie leczono ketokonazolem. W badaniu I/II fazy obserwowano wyraźnie większą korzyść ze stosowania enzalutamidu w populacji chorych niepoddawanych wcześniejszej chemioterapii. Mediana czasu do progresji radiograficznej wynosiła 56 vs. 24 tygodnie, a mediana czasu do progresji biochemicznej 41 vs. 21 tygodni, odpowiednio dla chorych nieleczonych i leczonych chemioterapią.

Najczęstszym działaniem niepożądanym enzalutamidu było zmęczenie, które wymagało redukcji dawki przy wartościach równych lub przekraczających 240 mg. U chorych przyjmujących enzalutamid w dawce 150 mg lub mniejszej najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, nudności, jadłowstręt, bóle pleców i duszności występujące w stopniu nasilenia G1–2. U 3 chorych przyjmujących enzalutamid w dawkach 360–600 mg zaobserwowano pojedyncze napady padaczkowe. Innymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były wysypka, nudności i wymioty, zmęczenie, zawał serca, jednak żadne z tych działań nie wystąpiło u chorych przyjmujących enzalutamid w dawce 150 mg lub mniejszej. Maksymalną tolerowaną dawką (MTD) wybraną do dalszych badań II fazy było 240 mg/dobę, jednak ostatecznie w badaniach III fazy zastosowano dawkę 160 mg. Wynikało to z faktu, że w zakresie dawek 150–240 mg/dobę obserwowano porównywalną aktywność kliniczną enzalutamidu, przy zdecydowanie rzadszym występowaniu działań niepożądanych w przypadku mniejszych dawek.

Badanie rejestracyjne

Skuteczność

Badanie III fazy AFFIRM obejmowało populację prawie 1200 chorych na CRPC otrzymujących wcześniej co najmniej jedną linię chemioterapii, których przydzielonych losowo (w stosunku 2:1) do ramienia z enzalutamidem i placebo [12]. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odpowiedzi (biochemiczne, w tkankach miękkich), jakość życia oraz czas do progresji (biochemicznej, radiograficznej) oraz do pierwszego powikłania kostnego). Do badania kwalifikowano chorych w stanie sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0–2, poddawanych efektywnej kastracji farmakologicznej (kastracyjne

stężenia testosteronu), u których stwierdzano progresję biochemiczną. Pacjenci otrzymywali enzalutamid w dawce 160 mg/dobę. Jednoczesne przyjmowanie prednizonu było dozwolone, ale niekonieczne. U ponad 70% chorych stosowano wcześniej tylko jedną linię chemioterapii docetakselem (średnio około 8 kursów). Zaplanowana analiza pośrednia po wystąpieniu 520 zgonów wykazała znaczącą korzyść ze stosowania enzalutamidu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego. Mediana czasu przeżycia całkowitego dla enzalutamidu (18,4 miesiąca; 95% CI 17,3 — nie osiągnięto) była znacznie wyższa w porównaniu z placebo (13,6 miesiąca; 95% CI 11,3–15,8), co odpowiadało 37-procentowej redukcji względnego ryzyka zgonu (HR 0,63; 95% CI 0,53–0,75). Ze względu na wykazanie znaczących różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badanie odsłepiono i chorym z ramienia kontrolnego umożliwiono terapię enzalutamidem. Najczęściej stosowanymi lekami u chorych po progresji były octan abirateronu i kabazytaksel. W wyniku szczegółowej analizy podgrup chorych uczestniczących w badaniu w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego nie zidentyfikowano żadnej subpopulacji, która nie odnosiłaby korzyści ze stosowania enzalutamidu. Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe również wskazywały na znacząco wyższą aktywność badanego leku w porównaniu z placebo: odpowiedzi biochemiczne — 54% vs. 2%, odpowiedzi w tkankach miękkich — 29% vs. 4%, poprawa parametrów jakości życia [formularz oceny czynnościowej terapii raka stercza — *Functional Assessment of Cancer Therapy — Prostate (FACT-P)*] — 43% vs. 18%, redukcja względnego ryzyka progresji biochemicznej o 75%, radiograficznej o 60%, względnego ryzyka wystąpienia powikłań kosztnych o 31%.

Bezpieczeństwo

Pomimo znacznie dłuższego okresu obserwacji chorych leczonych enzalutamidem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo odsetki działań niepożądanych nie różniły się pomiędzy ramionami badania [12]. W ramieniu z enzalutamidem obserwowano rzadsze występowanie działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub powyżej według Kryteriów Toksyczności według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization — Common Toxicity Criteria*): 45,3% vs. 53,1%. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego działania niepożądanego w stopniu równym co najmniej 3 wynosiła 12,6 miesiąca w ramieniu z enzalutamidem w porównaniu z 4,2 miesiąca w ramieniu placebo. W ramieniu badanym częściej występowały działania niepożądane, takie jak zmęczenie, biegunka, uderzenia gorąca, bóle kostno-mięśniowe oraz głowy, nadciśnienie. U 5 chorych (0,6%) w ramieniu badanym obserwowano napady drgawkowe, podczas gdy w ramieniu kontrolnym takie

epizody nie występowały. U większości chorych, którzy doznali napadu drgawkowego, stwierdzano czynniki ryzyka [przerzuty do mózgu (n = 2), atrofia mózgu (n = 1)] oraz przypadkowe dożylnie podanie lidokainy (n = 1)].

Podsumowanie

Enzalutamid to kolejny (po kabazytakselu i octanie abirateronu) lek poprawiający rokowanie chorych na CRPC, u których doszło do progresji po leczeniu docetakselem. Nie przeprowadzono do tej pory badań porównujących wymienione leki ze sobą, ale ilorazy ryzyka dla zgonu są dla nich wszystkich porównywalne. Należy jednak zauważyć, że w badaniach rejestracyjnych kabazytakselu i octanu abirateronu w ramieniu kontrolnym stosowano aktywną terapię (odpowiednio mitoksantron + prednizon oraz prednizon) [13, 14], natomiast w badaniu AFFIRM — placebo. U około 30% chorych uczestniczących w badaniu AFFIRM (zarówno w ramieniu badanym, jak i kontrolnym) w momencie kwalifikacji stosowano kortykosteroidy. Fakt ten był związany z wyraźnie gorszym rokowaniem niezależnie od ramienia badania [10]. Istotną zaletą enzalutamidu jest jego korzystny profil toksyczności. W odróżnieniu od kabazytakselu nie powoduje on neuropatii ani mielosupresji. Nie wywołuje również zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, będących typowym działaniem niepożądanym octanu abirateronu, który hamując kompleks CYP17, zwiększa stężenie mineralokortykosteroidów. Tym samym w przypadku enzalutamidu (w odróżnieniu od abirateronu) nie ma konieczności suplementacji kortykosteroidów.

Zarówno abirateron, jak i enzalutamid były poddawane ocenie w leczeniu chorych na CRPC przed zastosowaniem chemioterapii. W przypadku abirateronu wykazano znaczące zwiększenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i trend w kierunku wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z prednizonem [15]. W 2013 roku oczekuje się natomiast prezentacji wyników badania PREVAIL oceniającego skuteczność enzalutamidu w tym samym wskazaniu.

Mechanizm działania enzalutamidu i abirateronu polega na blokowaniu androgenozależnej stymulacji wzrostu i proliferacji komórek raka prostaty. Jednak z molekularnego punktu widzenia różnice pomiędzy tymi lekami są ogromne. Znajduje to przede wszystkim wyraźne odbicie w mechanizmach oporności na wymienione leki. W przypadku abirateronu podstawowe mechanizmy oporności wiążą się z androgenoniezależną aktywacją receptora androgenowego. W przypadku oporności na abirateron można oczekiwać efektu terapeutycznego enzalutamidu. Z kolei oporność na enzalutamid związana jest przede wszystkim albo z aktywacją wewnątrzkomórkowych szlaków trans-

dukcji sygnału, albo z modyfikacją budowy receptora. W momencie wystąpienia oporności na enzalutamid blokada autokrynej produkcji androgenów nie może już przynieść praktycznie żadnych uchwytynych korzyści klinicznych. Powyższe przesłanki teoretyczne znajdują odzwierciedlenie w retrospektywnych analizach chorych na CRPC leczonych zarówno enzalutamidem, jak i octanem abirateronu. Zastosowanie abirateronu po niepowodzeniu enzalutamidu (chorzy leczeni w ramach badania AFFIRM) charakteryzowało się minimalną aktywnością — odsetek odpowiedzi radiograficznych wynosił mniej niż 1%, a biochemicznych poniżej 10% [16, 17]. Z kolei u chorych, u których wcześniej obserwowano odpowiedź na abirateron, zastosowanie enzalutamidu po progresji wiązało się z uzyskaniem 45% odpowiedzi biochemicznych i 3% odpowiedzi radiograficznych [18]. Powyższe analizy retrospektywne wskazują na potencjalną możliwość leczenia sekwencyjnego chorych na CRPC z wykorzystaniem nowych leków hormonalnych. Taka koncepcja, zanim stanie się praktyką, musi jednak zostać zweryfikowana w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

- Ross R.W., Xie W., Regan M.M. i wsp. Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect. *Cancer* 2008; 112: 1247–1253.
- Palmberg C., Koivisto P., Kakkola L. i wsp. Androgen receptor gene amplification at primary progression predicts response to combined androgen blockade as second line therapy for advanced prostate cancer. *J. Urol.* 2000; 164: 1992–1995.
- Visakorpi T., Hyytinen E., Koivisto P. i wsp. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat. Genet.* 1995; 9: 401–406.
- Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. i wsp. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat. Med.* 2004; 10: 33–39.
- Gregory C.W., Johnson R.T.J., Mohler J.L. i wsp. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res.* 2001; 61: 2892–2898.
- Mohler J.L., Titus M.A., Bai S. i wsp. Activation of the androgen receptor by intratumoral biotransformation of androstenediol to dihydrotestosterone in prostate cancer. *Cancer Res.* 2011; 71: 1486–1496.
- Culig Z., Hobisch A., Cronauer M.V. i wsp. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res.* 1994; 54: 5474–5478.
- Hobisch A., Eder I.E., Putz T. i wsp. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res.* 1998; 58: 4640–4645.
- Craft N., Shostak Y., Carey M., Sawyers C.L. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat. Med.* 1999; 5: 280–285.
- Hoffman-Censits J., Kelly W.K. Enzalutamide: a novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 1335–1339.
- Scher H.I., Beer T.M., Higano C.S. i wsp. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437–1446.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F. i wsp. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1187–1197.
- de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i wsp. 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.
- de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. i wsp. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1995–2005.
- Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. i wsp. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 138–148.
- Loriot Y., Bianchini D., Ileana E. i wsp. Antitumor activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1807–1812.
- Noonan K.L., North S., Bitting R.L. i wsp. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1802–1807.
- Schrader A.J., Boegemann M., Ohlmann C.H. i wsp. Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *Eur. Urol.* 2013, czerwiec (Epub).