

Piotr Wysocki

Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

Miejsce octanu abirateronu w leczeniu chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego

Abiraterone acetate in the treatment of patients with metastatic prostate cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wysocki P. Abiraterone acetate in the treatment of patients with metastatic prostate cancer. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 220–224.
DOI: 10.5603/OCP.2017.0028.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Oddział Kliniczny Onkologii,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Klinika i Katedra Onkologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum w Krakowie
e-mail: pwysocki@plusnet.pl

STRESZCZENIE

Leczenie systemowe chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przez długi czas oparte było wyłącznie na stosowaniu chemioterapii (docetaksel). Wprowadzenie nowych leków hormonalnych istotnie zmieniło rokowanie chorych z tym rozpoznaniem. Octan abirateronu jest jedynym nowym lekiem hormonalnym, który znacząco zmniejsza ryzyko zgonu chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego zarówno na etapie oporności na kastrację (przed lub po zastosowaniu docetakselu), jak i na etapie choroby wrażliwej na depriację androgenową. W niniejszym artykule podsumowano aktualną wiedzę dotyczącą miejsca i znaczenia octanu abirateronu w paliatywnym leczeniu chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego.

Słowa kluczowe: rak prostaty, abirateron, oporność na kastrację, przerzuty, hormonoterapia

ABSTRACT

For a long time, systemic treatment of patients diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) has been based solely on chemotherapy (docetaxel). The introduction of novel endocrine agents has significantly improved outcomes of mCRPC patients. Till date, abiraterone acetate is the only drug with confirmed activity (significant improvement in overall survival) in both clinical settings: castration resistance (pre or post chemotherapy) and castration sensitivity. The article is aimed to summarize current knowledge on the place and role of abiraterone acetate in palliative systemic treatment of metastatic prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, abiraterone, castration resistance, metastases, endocrine treatment

Copyright © 2017 Via Medica

ISSN 2450–1646

Wstęp

Leczenie chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) w ciągu ostatniej dekady uległo ogromnej ewolucji. W 2004 roku na podstawie wyników badania TAX327 zarejestrowano docetaksel, który znacząco poprawiał rokowanie chorych na przerzutowego CRPC w porównaniu z ówczesnym

standardem chemioterapii — mitoksantronem, zmniejszając względne ryzyko zgonu o 21% [1]. W kolejnych latach po wprowadzeniu docetakselu do praktyki klinicznej zainicjowano liczne badania kliniczne nad nowymi strategiami leczenia systemowego chorych na CRPC. Badania te prowadzono w dwóch podstawowych kierunkach: (i) zwiększenia efektywności chemioterapii opartej na docetakselu poprzez kojarzenie go z innymi lekami oraz (ii) opracowania aktywnych opcji leczenia

dla chorych po niepowodzeniu chemioterapii. W celu zwiększenia efektywności docetakselu w leczeniu chorych na CRPC próbowano kojarzyć ten lek m.in. z be-wacyzumabem, afliberceptem, dasatynibem (inhibitor kinazy Src), zibotentanem (inhibitor receptora ET_A) czy kalcytriolem [2–6]. Oprócz wyraźnego zwiększenia toksyczności terapii w żadnym z wymienionych badań nie wykazano znamiennej poprawy rokowania chorych. Z kolei zakończone sukcesem badania nad nowymi strategiami leczenia systemowego chorych na CRPC po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu doprowadziły do rejestracji kilku nowych leków: hormonalnych (octan abirateronu — 2011 r. i enzalutamid — 2012 r.), chemioterapeutyku (kabazytaksel — 2010 r.) oraz radioizotopu (alfaradin — 2013 r.).

Znaczący postęp w zakresie poprawy efektywności leczenia systemowego raka gruczołu krokowego, który dokonywał się w kolejnych latach, dotyczył zarówno chorych na przerzutowego CRPC niepoddawanych chemioterapii, jak i chorych z pierwotnie uogólnionym procesem nowotworowym. W wyniku przeprowadzonych badań do leczenia chorych na przerzutowego CRPC, którzy nie byli wcześniej poddawani chemioterapii, zarejestrowano abirateron i enzalutamid. Z kolei docetaksel, w skojarzeniu z kastracją farmakologiczną, stał się standardem leczenia chorych na pierwotnie uogólnionego raka prostaty.

Spośród nowych terapii systemowych zarejestrowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego do dnia dzisiejszego tylko octan abirateronu uzyskał w Polsce status refundacyjny w ramach programu lekowego. Lek ten na chwilę obecną jest jedynym dostępnym lekiem hormonalnym o jednoznacznie udowodnionej aktywności na różnych etapach przerzutowego raka prostaty. Niniejszy artykuł ma na celu podsumowanie aktualnych danych dotyczących miejsca i roli octanu abirateronu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Mechanizm działania abirateronu

Abirateron jest wybiórczym inhibitorem cytochromu P450 c17 (CYP17), będącego enzymem posiadającym aktywność 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy. CYP17 jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i komórkach raka gruczołu krokowego. Abirateron, hamując biosyntezę androgenów na etapie przemian pregnenolonu i progesteronu, prowadzi do zmniejszenia syntezy testosteronu i tym samym 5- α -dihydrotestosteronu indukującego proliferację komórek prostaty. Abirateron zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy w większym stopniu niż analogi LHRH (*luteinising hormone releasing hormone*) lub orchidektomia. Tym samym zastosowanie tego leku, z założenia, przełamuje oporność komórek raka prostaty

na deprywację androgenową. W wyniku zahamowania aktywności CYP17 i zmniejszenia syntezy glikokortykosteroidów dochodzi do wzrostu stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia syntezy mineralokortykosteroidów w nadnerczach. Nadmiar mineralokortykosteroidów prowadzi z kolei do wystąpienia typowych dla abirateronu działań niepożądanych — nadciśnienia, hipokaliemii oraz retencji płynów. Zastosowanie glikokortykosteroidów [prednizon 10 mg/d. (dawka podzielona)] wpływa na obniżenie stężenia ACTH i przeciwdziała występowaniu wymienionych działań niepożądanych. Mechanizm działania abirateronu jest podobny do ketokonazolu, który był czasami stosowany w ramach kolejnych linii hormonoterapii. Zastosowanie ketokonazolu w leczeniu CRPC charakteryzowało się jednak niewielką aktywnością kliniczną, przy relatywnie wysokiej toksyczności [7, 8].

Octan abirateronu w leczeniu CRPC po chemioterapii

W pierwszym etapie badań nad miejscem i rolą abirateronu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego skupiono się nad populacją chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu.

Do badania III fazy COU-AA-301 włączono 1195 chorych na przerzutowego CRPC, u których stwierdzono progresję choroby (biochemiczną lub radiologiczną) podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na docetakselu. Pacjentów w stanie sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0–2 poddawanych ciągłej kastracji farmakologicznej randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia eksperymentalnego [abirateron 1000 mg/d. + prednizon 10 mg/d. (dawka podzielona)] lub kontrolnego (placebo + prednizon 10 mg/d. (dawka podzielona)]. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Zastosowanie abirateronu wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 26% [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,74, 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,64–0,86], a mediany OS wynosiły — 15,8 miesiąca (abirateron) oraz 11,2 miesiąca (placebo).

Abirateron znamienne zmniejszył względne ryzyko progresji biochemicznej o 42% ($p < 0,001$) oraz radiologicznej o 33% ($p < 0,001$), zwiększając również odsetki odpowiedzi radiologicznych u chorych ze zmianami mierzalnymi z 3% do 14% oraz biochemicznych z 6% do 29% [9, 10].

W badaniu COU-AA-301, na podstawie kwestionariusza FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy — Prostate*), wykazano korzystny wpływ abirateronu

na jakość życia chorych zarówno w zakresie poprawy wyjściowo obniżonych parametrów, jak i opóźnienia momentu do istotnego pogorszenia jakości życia [11].

Octan abirateronu w terapii CRPC przed chemioterapią

Naturalną konsekwencją wykazania aktywności abirateronu w leczeniu chorych po niepowodzeniu chemioterapii było przeprowadzenie badania oceniającego skuteczność tego leku w populacji chorych na CRPC nieotrzymujących wcześniej docetakselu. Do badania COU-AA-302 zakwalifikowano 1088 bezobjawowych lub skąpoobjawowych chorych na przerzutowego CRPC, w stanie sprawności ECOG 0–1, bez przerzutów narządowych. Chorzy byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do ramion otrzymujących abirateron + prednizon lub placebo + prednizon. W pierwszej opublikowanej analizie wykazano znamienne zwiększenie median czasu przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS, *radiographic progression-free survival*) — 16,5 miesiąca vs. 8,3 miesiąca odpowiednio w ramieniu z abirateronem i placebo, co przełożyło się na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 47% w ramieniu otrzymującym abirateron (HR = 0,53, 95% CI 0,45–0,62) [12]. Zastosowanie abirateronu znamienne zmniejszało ryzyko pogorszenia stanu sprawności (18%) oraz jakości życia (o 22%), jak również wystąpienia dolegliwości bólowych wymagających zastosowania opioidów (o 32%), wydłużając równocześnie czas do rozpoczęcia chemioterapii (z 16,8 miesiąca do 25,2 miesiąca). Abirateron znamienne zwiększył odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź biochemiczną (62% vs. 24%) i radiologiczną (36% vs. 16%). Z uwagi na fakt, że 44% chorych (238 osób) w ramieniu z placebo otrzymało abirateron po progresji, ostateczna ocena wpływu leku badanego na czas OS chorych wymagała zastosowania metody iteracyjnego oszacowania parametrów (IPE, *iterative parameter estimate*). Ostateczna analiza OS została przeprowadzona po okresie obserwacji wynoszącym 49,2 miesiąca (mediana) i wystąpieniu 96% oczekiwanych zdarzeń (741 zgonów) [13]. Uwzględniając wpływ procedury *cross-over*, zastosowanie abirateronu wiązało się ze znamionym zmniejszeniem (o 19%) względnego ryzyka zgonu w populacji chorych na przerzutowego CRPC otrzymujących abirateron (HR = 0,81, 95% CI 0,70–0,93). Mediany OS wynosiły odpowiednio 34,7 miesiąca (abirateron) i 30,3 miesiąca (placebo).

Zastosowanie octanu abirateronu u chorych na przerzutowego CRPC niepoddawanych wcześniej chemioterapii wiązało się z typowym i akceptowalnym profilem toksyczności oraz korzystnym wpływem na jakość ich życia [14].

W retrospektywnych analizach badania COU-AA-301 największą korzyść z zastosowania abirateronu w zakresie czasu OS obserwowano w populacji bezobjawowych pacjentów w bardzo dobrym stanie sprawności.

Octan abirateronu w uogólnionym raku prostaty wrażliwym na kastrację

W badaniach CHARTED oraz STAMPEDE wykazano znamienne poprawę rokowania chorych na pierwotnie uogólnionego raka gruczołu krokowego w wyniku zastosowania chemiohormonoterapii (deprywacja androgenowa w skojarzeniu z 6 kursami docetakselu) w porównaniu z samodzielną kastracją farmakologiczną [15–17]. Skojarzenie hormonoterapii i chemioterapii uznaje się obecnie za standard postępowania u wcześniej nieleczonych chorych z rozległym procesem przerzutowym, w stadium potencjalnej wrażliwości na kastrację.

W czerwcu 2017 roku opublikowano wyniki badań III fazy LATITUDE oraz STAMPEDE oceniających efekt kliniczny skojarzenia octanu abirateronu (+ prednizon) z kastracją farmakologiczną u chorych z pierwotnie uogólnionym rakiem prostaty [17, 18]. Do badania LATITUDE włączono 1199 chorych w stanie sprawności ECOG 0–2 ze świeżo rozpoznanym (≤ 3 miesięcy) uogólnionym rakiem prostaty bez cech różnicowania neuroendokrynnego lub drobnokomórkowego. U wszystkich chorych konieczne było potwierdzenie rozsiewu procesu nowotworowego oraz wykazanie przynajmniej 2 z 3 kryteriów wysokiego ryzyka — (i) stopień złośliwości według Gleasona ≥ 8 , (ii) co najmniej 3 ogniska przerzutowe w kościach, (iii) mierzalny przerzut w narządzie wewnętrznym. Pacjentów losowo przydzielono do ramienia otrzymującego abirateron w skojarzeniu z deprywacją androgenową oraz do ramienia z placebo i deprywacją androgenową. W pierwszej analizie cząstkowej, w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, wykazano znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 38% i progresji radiologicznej o 53%. Odsetek przeżyć 3-letnich wynosił 66% vs. 49% (HR = 0,65, 95% CI 0,51–0,76), a mediany rPFS 33,0 vs. 14,8 miesiąca (HR = 0,47, 95% CI 0,39–0,55), odpowiednio dla ramienia z abirateronem i placebo [18].

W ramach wieloramiennego, wieloetapowego badania STAMPEDE przeanalizowano dane 1917 chorych przydzielonych w stosunku 1:1 do ramienia eksperymentalnego [ADT (*androgen-deprivation therapy*) + abirateron przez 2 lata] lub kontrolnego (samodzielna ADT). W odróżnieniu od badania LATITUDE do STAMPEDE kwalifikowano nie tylko wcześniej nieleczonych chorych w IV stopniu zaawansowania, ale również chorych w III lub II stopniu z czynnikami ryzyka oraz chorych z nawrotem choroby po leczeniu chirurgicznym lub radioterapii. Skojarzenie abirateronu z ADT wiązało

się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu w ogólnej grupie chorych o 37% (HR = 0,67, 95% CI 0,52–0,76), przy wzroście odsetka przeżyć 3-letnich z 76% (ADT) do 83% (abirateron + ADT). Odsetki 3-letnich przeżyć wolnych od niepowodzenia leczenia wyniosły 75% (abirateron + ADT) i 45% (ADT), co przełożyło się na ponad 70-procentową redukcję ryzyka niepowodzenia terapii (HR = 0,29, 95% CI 0,25–0,34). Z kolei ryzyko progresji radiologicznej zostało zredukowane w ramieniu otrzymującym abirateron o 60% ($p < 0,001$). Retrospektywne analizy podgrup badania pod kątem czasu OS sugerują brak przewagi leczenia skojarzonego w porównaniu z samodzielną deprivacją androgenową u chorych ≥ 70 . rż. pomimo wyraźnej redukcji ryzyka niepowodzenia leczenia [19].

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej abirateron + ADT był podobny w badaniach LATITUDE i STAMPEDE, przy wyraźnie podwyższonych odsetkach działań niepożądanych w stopniach nasilenia 3.–4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) w ramionach eksperymentalnych.

Podsumowanie

Badania COU-AA-301, COU-AA-302 oraz ostatnio opublikowane LATITUDE i STAMPEDE jednoznacznie wskazują na istotne miejsce octanu abirateronu w arsenale leków stosowanych w leczeniu chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego. W odniesieniu do procesu nowotworowego na etapie wrażliwości na kastrację abirateron wyraźnie zwiększa aktywność klasycznej hormonoterapii opartej na kastracji. Trudno na obecną chwilę wyrokować, która strategia — chemiohormonoterapia (ADT + docetaksel) czy skojarzona hormonoterapia (ADT + abirateron) — stanowi lepszą opcję terapeutyczną. Najprawdopodobniej, z uwagi na różnice w profilach bezpieczeństwa (18-tygodniowa chemioterapia wobec przynajmniej 24-miesięcznej terapii abirateronem), w przypadku różnych pacjentów będą stosowane różne strategie leczenia. Niezwykle ciekawych informacji powinno dostarczyć oczekiwane, w ramach wieloramiennego badania STAMPEDE, porównanie ramienia ADT + abirateron z ramieniem ADT + docetaksel.

Nie ulega jednak wątpliwości, że na chwilę obecną kluczowe miejsce abirateronu to leczenie chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego na etapie oporności na kastrację. W zdecydowanej większości przypadków progresja choroby przy kastracyjnym stężeniu testosteronu jest wynikiem stymulacji receptora androgenowego przez androgeny produkowane w tkankach niepodlegających kontroli układu podwzgórzowo-przysadkowego. Abirateron, hamując systemowo proces biosyntezy androgenów, całkowicie blokuje możliwość stymulacji receptora androgenowego przez tę grupę

hormonów płciowych, a progresja choroby podczas stosowania abirateronu jest już typowym zjawiskiem hormonooporności. Biorąc pod uwagę możliwość zastosowania abirateronu zarówno przed, jak i po chemioterapii opartej na docetakselu, istotną kwestią w praktyce klinicznej jest to, która strategia — chemioterapia czy hormonoterapia — powinna być zastosowana w pierwszej kolejności. Abirateron wydaje się opcją pierwszego rzutu u bezobjawowych lub skąpoobjawowych chorych na przerzutowego CRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) bez przerzutów narządowych. Z kolei, w pierwszej kolejności, docetaksel powinien być zastosowany u chorych na przerzutowego CRPC, u których stwierdza się przerzuty w narządach wewnętrznych lub nasilone objawy towarzyszące chorobie. Stopień złośliwości według Gleasona < 8 , który jest postulowany przez niektórych badaczy jako potencjalne wskazanie do zastosowania abirateronu w pierwszej linii leczenia CRPC, nie powinien być wykorzystywany w procesie podejmowania decyzji. Wiąże się to z faktem, że do tej pory nie potwierdzono ostatecznie korelacji pomiędzy stopniem złośliwości a skutecznością abirateronu [20].

W praktyce klinicznej należy natomiast zawsze zwracać uwagę na charakter progresji choroby po niepowodzeniu leków hormonalnych nowej generacji (abirateron, enzalutamid). Leki te, w konsekwencji całkowitej blokady hormonozależnej transdukcji sygnału, wymuszają uruchomienie licznych mechanizmów adaptacyjnych w komórkach nowotworowych, w tym utraty fenotypu gruczolakoraka. Pojawienie się przerzutów narządowych, zmiana charakteru przerzutów do kości z osteosklerotycznego na osteolityczny, brak/niewielka progresja biochemiczna przy wyraźnej progresji obrazowej/klinicznej, podwyższone stężenie antygenu rakocynoembrionalnego (CEA) mogą świadczyć o neuroendokrynnym odróżnicowaniu komórek nowotworowych [21]. Od momentu powszechnego zastosowania leków hormonalnych nowej generacji zjawisko odróżnicowania neuroendokrynnego obserwuje się coraz częściej, a taka sytuacja kliniczna wymaga zastosowania schematów chemioterapii zawierających pochodne platyny (m.in. docetaksel + karboplatyna) [22].

Wprowadzenie leków hormonalnych nowej generacji bardzo poprawiło rokowanie chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Nie ulega jednak wątpliwości, że miejsce tych leków w praktyce klinicznej będzie dalej ewoluować, czego najlepszym dowodem jest możliwość zastosowania abirateronu jeszcze na etapie raka prostaty wrażliwego na kastrację.

Piśmiennictwo

1. Tannock I, Wit Rde, Berry W, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(15): 1502–1512, doi: [10.1056/nejmoa040720](https://doi.org/10.1056/nejmoa040720), indexed in Pubmed: 15470213.

2. Scher HI, Jia X, Chi K, et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(16): 2191–2198, doi: [10.1200/JCO.2010.32.8815](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8815), indexed in Pubmed: [21483004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483004/).
3. Kelly WK, Halabi S, Carducci MK, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol.* 2012; 30(13): 1534–1540, doi: [10.1200/JCO.2011.39.4767](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4767), indexed in Pubmed: [22454414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454414/).
4. Fizazi K, Fizazi KS, Higanò CS, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): 1740–1747, doi: [10.1200/JCO.2012.46.4149](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.4149), indexed in Pubmed: [23569308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569308/).
5. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. VENICE investigators. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(8): 760–768, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70184-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70184-0), indexed in Pubmed: [23742877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23742877/).
6. Araujo JC, Trudel GC, Saad F, et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(13): 1307–1316, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70479-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70479-0), indexed in Pubmed: [24211163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211163/).
7. Harris KA, Weinberg V, Bok RA, et al. Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol.* 2002; 168(2): 542–545, doi: [10.1016/s0022-5347\(05\)64675-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64675-7), indexed in Pubmed: [12131305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131305/).
8. Ryan CJ, Weinberg V, Rosenberg J, et al. Phase II study of ketoconazole plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for prostate cancer: effect of extent of disease on outcome. *J Urol.* 2007; 178(6): 2372–6; discussion 2377, doi: [10.1016/j.juro.2007.08.011](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.011), indexed in Pubmed: [17936834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936834/).
9. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1995–2005, doi: [10.1056/NEJMoa1014618](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618), indexed in Pubmed: [21612468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/).
10. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. 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(10): 983–992, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0), indexed in Pubmed: [22995653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/).
11. Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2013; 49(17): 3648–3657, doi: [10.1016/j.ejca.2013.07.144](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.07.144), indexed in Pubmed: [23973186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973186/).
12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368(2): 138–148, doi: [10.1056/NEJMoa1209096](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096), indexed in Pubmed: [23228172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/).
13. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. COU-AA-302 Investigators. 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(2): 152–160, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7), indexed in Pubmed: [25601341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/).
14. Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12): 1193–1199, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70424-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70424-8), indexed in Pubmed: [24075621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075621/).
15. Scott E, Sweeney CJ, Chen YH, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 737–746, doi: [10.1056/NEJMoa1503747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747), indexed in Pubmed: [26244877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877/).
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10024): 1163–1177, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5), indexed in Pubmed: [26719232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232/).
17. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet Oncology.* 2016; 17(2): 243–256, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)00489-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00489-1).
18. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(4): 352–360, doi: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174), indexed in Pubmed: [28578607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/).
19. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017; 377(4): 338–351, doi: [10.1056/NEJMoa1702900](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900), indexed in Pubmed: [28578639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578639/).
20. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol.* 2016; 27(4): 699–705, doi: [10.1093/annonc/mdv545](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv545), indexed in Pubmed: [26609008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609008/).
21. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol.* 2014; 2(4): 273–285, indexed in Pubmed: [25606573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25606573/).
22. Vlachostergios PJ, Papatheou CN. Targeting neuroendocrine prostate cancer: molecular and clinical perspectives. *Front Oncol.* 2015; 5: 6, doi: [10.3389/fonc.2015.00006](https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00006), indexed in Pubmed: [25699233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25699233/).