

**Jakub Żołnierek**

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

# Siedem lat doświadczeń z zastosowaniem octanu abirateronu w leczeniu chorych z rozsianym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego

Seven years of experience with abiraterone acetate treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

**Adres do korespondencji:**

Dr hab. n. med. Jakub Żołnierek  
 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie  
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
 tel.: +48 (22) 546 21 97  
 e-mail: qbazolnier@wp.pl

Copyright © 2019 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

**STRESZCZENIE**

Rak gruczołu krokowego to jeden z najczęstszych nowotworów u mężczyzn oraz najliczniejszy w grupie chorób uro-onkologicznych. Choć skuteczność postępowania w tym rozpoznaniu jest relatywnie wysoka, to nadal pozostaje on jedną z istotnych przyczyn przedwczesnej umieralności wśród dojrzałych mężczyzn.

Jedną z najważniejszych przyczyn tego zjawiska wciąż pozostaje dokonująca się wraz z upływem czasu i prowadzonego leczenia hormonalnego przemiana biologiczna guza i jego ewolucja w kierunku postaci odpornej na kastrację (CRPC). To właśnie CRPC stanowi problem kliniczny i zagrożenie dla życia chorego. Postęp w dziedzinie biologii molekularnej pozwolił ustalić, że u podłoża wspomnianej transformacji, wśród licznych zmian kluczową rolę nadal odgrywają te związane ze szlakiem sygnałowym zależnym od receptora androgenowego (AR) [1–3], a w szczególności produkcja testosteronu w nadnerczach i komórkach guza. Octan abirateronu jest lekiem hormonalnym nowej generacji z grupy inhibitorów cytochromu P450 wpływających hamująco na produkcję androgenów w organizmie.

W pracy opisano korzyści kliniczne z zastosowania leku u chorych z rozsianym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego zarówno przed, jak i po podaniu chemioterapii docetakselem.

**Słowa kluczowe:** oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, receptor androgenowy, octan abirateronu

**ABSTRACT**

Prostate cancer is one of the most common tumors in men and the most frequently diagnosed among genitourinary tumors. Despite relatively high efficacy of systemic treatment in prostate cancer it is still one of the most important cause of premature cancer mortality in men. One of the most important reason for such is the specific biological transformation and tumour evolution into state of resistance to castration (CRPC, castration-resistant prostate cancer) that develops with time and under hormonal therapy and represents the major clinical challenge. Progress in the field of molecular biology enabled identification of the crucial role of signal transduction pathway dependent on the androgen receptor (AR) in CRPC [1–3] and testosterone production in adrenal glands and tumor cells. Abiraterone acetate is novel hormonal agent inhibiting P450 cytochrome and blocking androgen synthesis. The paper describes clinical benefit achieved with the drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer pre — as well post chemotherapy with docetaxel.

**Key words:** castrate-resistant prostate cancer, androgen receptor, abiraterone acetate

## Opis przypadku (nr 1)

Mężczyzna 70-letni, emeryt, z rozpoznaniem gruczolakoraka gruczołu krokowego G2 w stopniu 7 (4 + 3) w skali Gleasona postawionym na podstawie biopsji gruboigłowej wykonanej w lutym 2013 roku pod kontrolą ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS, *transrectal ultrasound*) zgłosił się do poradni onkologicznej celem ustalenia dalszego sposobu postępowania. Wynik biopsji oraz wykonane badania obrazowe pozwoliły na ustalenie zaawansowania pierwotnego jako pT2 cN0M0, niemniej badanie *per rectum* sugerowało naciekanie torebki narządu (cT3). Wyjściowe stężenie antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) wynosiło 16 ng/ml.

Chory był w dobrym stanie sprawności ogólnej. Negował istotne dolegliwości związane z chorobą nowotworową. Pozostawał pod stałą opieką internistyczną z powodu dodatkowych schorzeń, w szczególności: nadciśnienia tętniczego (dobrze kontrolowanego 3 lekami), stabilnej choroby wieńcowej (przed 6 laty przebył zawał serca) oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Wspólnie z chorym zdecydowano o podjęciu próby leczenia o założeniu radykalnym w opcji skojarzenia radioterapii i hormonoterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej. Pierwszą dawkę analogu gonadoliberyny (aLHRH, *agonist luteinising hormone-releasing hormone*) otrzymał w marcu 2013 roku, a napromienianie z pól zewnętrznych przeprowadzono w czerwcu i lipcu tego roku. Hormonoterapię prowadzono przez kolejne 12 miesięcy.

Po niespełna 3 latach, to jest w kwietniu 2016 roku, doszło do nawrotu choroby w postaci przerzutów do kości — w badaniu scyntygraficznym stwierdzono ogniska metastatyczne w odcinku piersiowym i lędźwiowym kręgosłupa oraz kości biodrowej, które potwierdzono następnie w badaniu radiologicznym.

Na tym etapie zdecydowano o powrocie do leczenia hormonalnego w opcji pełnej blokady androgenowej (MAB, *maximal androgen blockade*) w postaci skojarzonego stosowania aLHRH i bikalutamidu w dawce 50 mg na dobę, doustnie. Dodatkowo rozpoczęto leczenie osteotropowe kwasem zoledronowym.

Tolerancję prowadzonego leczenia chory określał jako dobrą, niemniej z istotnych klinicznie działań niepożądanych (AEs, *adverse events*), w stopniu (G, *grade*) natężenia 2. i wyższym (G ≥ 2), wymieniał: uczucie osłabienia ogólnego (G2), uderzenia gorąca (G2) — co okresowo wpływało negatywnie na jakość życia. Jednocześnie pacjent negował dolegliwości bólowe kośćca w lokalizacji przerzutów (ból kręgosłupa o symptomatologii typowej dla procesu zwyrodnieniowego w wizualnej skali analogowej [VAS, *visual analogue scale*] = 2–3). Dobrą kontrolę kliniczną nad

procesem nowotworowym udało się utrzymać do czerwca 2018 roku, a więc przez 2 lata. Wtedy stwierdzono istotną progresję biochemiczną (wzrost stężenia PSA o > 50% względem nadiru, nominalnie > 2 ng/ml), ale bez radiologicznych cech progresji zmian przerzutowych (ocena w tomografii komputerowej po podaniu środka kontrastowego oraz scyntygrafii kośćca). Po analizie sytuacji klinicznej zdecydowano o leczeniu systemowym z wykorzystaniem octanu abirateronu (1000 mg/d., doustnie) z prednizonem (10 mg/dziennie, w dwóch dawkach podzielonych).

Leczenie rozpoczęto w sierpniu 2018 roku w ramach obowiązującego programu lekowego. Chory negował istotne działania niepożądane. W trakcie terapii zgłaszał jedynie okresowo nawracające uczucie osłabienia ogólnego (G2), choć trudno ustalić czy ten niespecyficzny objaw miał związek z zastosowanym leczeniem przeciwnowotworowym. Na przestrzeni kilku tygodni od wprowadzenia octanu abirateronu stwierdzano izolowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych — zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej (AST/ALT G1) przy prawidłowym stężeniu bilirubiny w surowicy krwi obwodowej. Wobec powyższych korekta dawki leku nie była konieczna. Szybko, bo po około 5 miesiącach, stwierdzono częściową remisję biochemiczną (spadek PSA o ok. 70% względem wartości wyjściowych) oraz stabilizację zmian w ocenie radiologicznej. Leczenie jest kontynuowane, a opisana kontrola kliniczna aktualnie utrzymuje się od około 16 miesięcy.

## Omówienie

Opis przypadku nr 1 prezentuje przykład wieloletniej korzyści klinicznej dzięki zastosowaniu postępowania wielodyscyplinarnego i sekwencyjnej terapii systemowej.

Wybór skojarzonego leczenia o założeniu radykalnym polegającego na łącznym zastosowaniu radioterapii konformalnej i kastracji farmakologicznej podjęto z powodu wątpliwości dotyczących możliwości przeprowadzenia radykalnej resekcji guza pierwotnego zabiegiem prostatektomii. Badanie przedmiotowe wskazujące na możliwość przekraczania torebki gruczołu oraz stężenie PSA przekraczające wartość 10 ng/ml stwarzało ryzyko rozsiewu. Bezpieczniejszą opcją postępowania u chorego w zaawansowanym wieku był wybór terapii umożliwiającej dobrą kontrolę miejscową połączoną ze skutecznym leczeniem potencjalnych przerzutów [4, 5]. Działanie to nie doprowadziło do eradykacji komórek nowotworowych najpewniej z powodu pierwotnego rozsiewu wykraczającego, już na wstępie, poza pole napromieniania.

Decyzja o zastosowaniu MAB w świetle dostępnych współcześnie danych [6–10] może być traktowana jako kontrowersyjna. Korzyść w postaci wpływu takiego postępowania na czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) chorych jest marginalna, niemniej dawała szansę na uzyskanie czasowej kontroli nad procesem nowotworowym — w tym momencie już opornym na kastrację. Leczenie kwasem zoledronowym choć, podobnie jak MAB, nie przekłada się na poprawę OS, to istotnie zmniejsza częstość poważnych zdarzeń kostnych (SREs, *skeletal related events*) i jest opcją zalecaną w przypadku rozsiewu do kośćca [11].

Opcją, którą należało rozważyć u chorego z rozsia- nym, opornym na kastrację rakiem stercza (mCRPC, *metastatic castration-resistant prostate carcinoma*) było zastosowanie chemioterapii z wykorzystaniem docetakselu. W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym dobo- rem próby lek w porównaniu z mitoksantronem istotnie zwiększa częstość odpowiedzi biochemicznych i radiograficznych, wydłuża medianę czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej oraz OS [12]. Niemniej, ze względu na profil toksyczności, licznych działań niepożądanych o charakterze hematologicznym, neurologicznym czy dermatologicznym pozostaje opcją, a nie postępowaniem z wyboru zwłaszcza u starszych mężczyzn, u których rozsiew procesu nowotworowego nie zagraża bezpośrednio bezpieczeństwu pacjenta, a pozostaje on skąpoobjawowy lub wręcz asymptomatyczny. Dostępność nowych leków ukierunkowanych na oś przesyłu sygnału molekularnego pozostającego pod kontrolą receptora androgenowego, takich jak enzalutamid czy octan abirateronu stwarza doskonałą alternatywę dla docetakselu. Oba leki w badaniach prospektywnych III fazy z losowym dobo- rem próby w porównaniu z kompa- ratorem (odpowiednio: placebo i placebo + prednizon) udokumentowały istotną przewagę w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych założonych przez ana- lizę statystyczną protokołów – przede wszystkim OS. Co istotne, oba istotnie odraczają moment, w którym pojawiają się wskazania do sięgnięcia po chemioterapię oraz pozwalają na utrzymanie jakości życia w trakcie prowadzonego leczenia [13, 14]. O zastosowaniu jednego bądź drugiego decyduje profil toksyczności.

## Przypadek kliniczny (nr 2)

U 62-letniego, dotychczas aktywnego zawodowo mężczyzny, z powodu cech rozsianego procesu nowo- tworowego oraz znacznie podwyższonego stężenia PSA (185 ng/ml) w maju 2016 roku przeprowadzono diagno- stykę obrazową oraz biopsję gruczołu krokowego pod kontrolą TRUS. Wynik badania histopatologicznego tłumaczył agresywny przebieg procesu. Stwierdzono gruczolakoraka prostaty o wysokim stopniu złośliwości

[G3, Gleason 8 (4 + 4)] wykraczającego poza torebkę gruczołu (pT3), zajmującego regionalne węzły chłonne oraz mnogie lokalizacje w kośćcu (> 4 ogniska: w krę- gosłupie, kości udowej i biodrowej prawej).

Z tego powodu chory zgłaszał dolegliwości bólowe o średnim natężeniu (VAS 4) dobrze reagujące na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Mimo wyżej wy- mienionych dolegliwości oraz schorzeń dodatkowych w postaci: dobrze kontrolowanego nadciśnienia tętni- czego (G2), choroby niedokrwiennej serca (stabilna, bez zawału serca) oraz cukrzycy (dobrze kontrolowana lekami doustnymi) pacjent pozostawał w dość dobrym stanie sprawności ogólnej I według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

U chorego rozpoczęto standardowe leczenie hor- monalne z intencją kastracji farmakologicznej aLHRH oraz leczenie osteotropowe kwasem zoledronowym. Z przyczyn logistycznych i obawy przed działaniami niepożądanymi chemioterapii chory nie wyraził zgody na zastosowanie docetakselu w opcji *up-front*. Po około 14 miesiącach leczenia aLHRH stwierdzono oporność na kastrację i podjęto próbę wtórnych manipulacji hor- monalnych z zastosowaniem flutamidu w dawce typowej, tj. 250 mg 3 razy dziennie.

Dzięki aLHRH, a następnie MAB uzyskano częściow- ą odpowiedź biochemiczną oraz odpowiedź kliniczną (ustąpienie dolegliwości bólowych kośćca) utrzymują- cych się do grudnia 2017 roku. Wtedy, oprócz wzrostu stężenia PSA w surowicy krwi obwodowej, stwierdzono także wzrost liczby kostnych zmian przerzutowych w oce- nie radiograficznej, a wtórnie i dolegliwości bólowych okolicy kręgosłupa w odcinku piersiowym i lędźwiowym.

Na tym etapie zalecono zastosowanie radioterapii paliatywnej, następnie chemioterapii docetakselem w standardowej dawce (75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni), na które to postępowanie pacjent wyraził zgodę. Chory zniósł dobrze naświetlania, nie podając żadnych działań niepożądanych, a po przejściowym i krótkotrwałym nasileniu bólów kręgosłupa okolicy napromienianej — znaczną poprawę kliniczną. Zaplanowano podanie 10 kursów chemioterapii, jednak ostatecznie, z powo- du rozwijającej się polineuropatii sensorycznej (G2), terapię zakończono na ósmym cyklu — mimo wyraźnej odpowiedzi biochemicznej (spadek stężenia PSA w su- rowicy krwi obwodowej o > 90% wartości wyjściowej i < 2 ng/ml).

Oprócz wspomnianej neuropatii chemioterapię wikłwały takie działania niepożądane, jak: uczucie osła- bienia ogólnego (G1/G2), zmiany troficzne skóry (G1), niedokrwistość (G1) i neutropenia (G2).

Leczenie prowadzono od stycznia 2018 roku do lipca 2018 roku, czyli przez 7 miesięcy, niemniej remisja choroby utrzymywała się do marca 2019 roku, kiedy to oprócz wzrostu stężenia PSA w tomografii kompute- rowej stwierdzono także progresję zmian mierzalnych

według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Chory rozpoczął leczenie octanem abirateronu w dawce dobowej 1000 mg w skojarzeniu z prednizonem  $2 \times 5$  mg/dobę, doustnie. Dzięki zmianie strategii leczenia uzyskano stabilizację na poziomie częściowej odpowiedzi biochemicznej (PSA) oraz poprawę stanu ogólnego (odpowiedź kliniczna). Leczenie jest nadal kontynuowane, mimo przejściowych działań niepożądanych w postaci wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALT/AST G1, przy prawidłowym stężeniu bilirubiny w surowicy krwi obwodowej), uczucia osłabienia ogólnego (G1/G2). Pojawiły się też obrzęki kończyn dolnych (G1/G2) oraz hipokaliemia (G1/G2) jako typowe AEs wynikające z mechanizmu działania leku. Te ustąpiły po zastosowaniu spironolaktonu.

## Omówienie

Opis dotyczy sytuacji klinicznej rozpoznania raka gruczołu krokowego u mężczyzny w średnim wieku i typowo agresywnym przebiegu procesu nowotworowego. Wysokie wyjściowe stężenie PSA w surowicy krwi obwodowej, stwierdzenie w badaniach obrazowych zmian przerzutowych oraz związane z ich obecnością dolegliwości zgłaszane przez chorego wynikały z wysokiego stopnia złośliwości histologicznej gruczolakoraka i wymagały szybkiej interwencji. Zalecenia mówią o włączeniu terapii deprywacji androgenowej (ADT, *androgen deprivation therapy*) i rozważeniu chemioterapii z zastosowaniem docetakselu w sześciu cyklach leczenia. Takie postępowanie znacząco poprawia rokowanie, zwłaszcza u chorych ze znacznym wyjściowym zaawansowaniem choroby nowotworowej [15–17], zwiększając medianę OS o około półtora roku. Ponadto guz o wyższym stopniu złośliwości łatwiej kontrolować za pomocą leczenia cytotoksycznego. Niemniej, o ile chory zdecydował się na ADT, to nie wyraził zgody na chemioterapię z powodu obaw dotyczących działań niepożądanych, ale również konieczności poddania się regularnym hospitalizacjom, które kolidowały z jego planami zawodowymi. Z tych samych powodów leczenie osteotropowe także stosowane było dość nieregularnie. Zgodnie z przewidywaniami hormonoterapia z zastosowaniem aLHRH, następnie manipulacje z MAB i próbą odstawienia antyandrogenu pozwoliły na kontrolę procesu nowotworowego przez krótki czas. Po około roku jej trwania doszło do rozwoju oporności na zastosowane leczenie z wyraźną progresją choroby stwierdzoną w badaniach radiograficznych. Na tym etapie, ze względu na nasilone dolegliwości bólowe, pojawiły się wskazania do zastosowania radioterapii paliatywnej, a chory zdecydował się także na zalecane leczenie docetakselem — wtedy już z intencją przyjęcia, zgodnie ze standardami, dziesięciu kursów chemioterapii [12]. Leczenie taksanem, zgodnie

z opisem powyżej, było relatywnie źle tolerowane, a bezpośrednią przyczyną przedwczesnego jego zakończenia była toksyczność limitująca dawkowanie tej klasy leków, czyli polineuropatia. Należy jednak podkreślić, że uzyskana remisja trwała jeszcze kilka miesięcy po zakończeniu stosowania cytostatyku.

Z powodu opisanych powyżej choroby wymagał zmiany strategii leczenia i musiał dokonać wyboru między dwoma lekami, które na tym etapie oferują skuteczne leczenie z istotnym klinicznie korzystnym wpływem nie tylko na takie parametry, jak odsetek odpowiedzi biochemicznych czy radiologicznych, ale także na czas wolny od progresji choroby nowotworowej oraz OS — enzalutamidem lub octanem abirateronu [18, 19]. Choć brakuje bezpośrednich prospektywnych porównań skuteczności obu leków w mCRPC, to oba uważa się za równoważne w tym względzie, a o wyborze decyduje profil toksyczności [20]. Obawy pacjenta względem leczenia enzalutamidem wiązały się z jego ośrodkowymi działaniami niepożądanymi, tj.: z uczuciem osłabienia ogólnego i zmęczenia, rozdrażnieniem, bólami głowy, zaburzeniami snu, zespołem niespokojnych nóg itp. Z kolei konieczność jednoczesnego stosowania prednizonu — w trakcie leczenia octanem abirateronu — budziła zastrzeżenia z racji współistniejącej cukrzycy, potencjalnych problemów z możliwością utrzymania glikemii na właściwym poziomie. Chorego poinformowano jednak, że leczenie prednizonem w dawce 10 mg dziennie zwykle nie wiąże się z ryzykiem wyindukowania toksyczności typowych dla przewlekłej steroidoterapii, a biorąc pod uwagę mechanizm działania abirateronu [21], pozwala na zmniejszenie ryzyka powstania zdarzeń niepożądanych wynikających z niedoboru kortyzolu w surowicy krwi obwodowej — hormonu pełniącego kluczową rolę w mechanizmie pętli sprzężenia zwrotnego w regulacji czynności hormonalnej kory nadnerczy [22–24].

Chory zdecydował się na leczenie octanem abirateronu jako lekiem o udokumentowanej skuteczności — zarówno w opcji *pre-chemo*, jak i *post-chemo*, o prostym i wygodnym dawkowaniu z możliwością redukcji dawek, przewidywalnym i korzystnym profilem toksyczności potwierdzonym danymi z piśmiennictwa oraz doświadczeniem ośrodka.

Leczenie okazało się skuteczne, pozwalając na kontrolę procesu nowotworowego, oraz dobrze tolerowane. Obserwowane działania niepożądane miały charakter przejściowy oraz niewielkie natężenie. Komentarza wymagają dwa działania niepożądane wynikające bezpośrednio z mechanizmu działania leku, czyli obrzęki kończyn dolnych (G1/G2) oraz hipokaliemia (G1/G2). Działania te są konsekwencją nadmiaru mineralokortykosteroidów, których kompetytywnie zwiększona produkcja zmienia metabolizm, ale może być z powodzeniem korygowana zastosowaniem leków moczopędnych i suplementowaniem potasu doustnie.



## Podsumowanie

Chociaż oporny na kastrację rak gruczołu krokowego pozostaje chorobą nieuleczalną, to ostatnie lata przyniosły przełom w jego leczeniu.

Wyniki przeprowadzonych prospektywnych badań klinicznych wskazują kilka leków, które w sposób istotny klinicznie i statystycznie przekładają się na wydłużenie OS, czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (biochemicznej i/lub radiologicznej i/lub klinicznej) oraz poprawę jakości życia osób leczonych.

Jako pierwsze zarejestrowano leki cytotoksyczne z grupy taksoidów: docetaksel (badanie TAX 327) [12] oraz kabazytaksel (badanie TROPIC) [25]. Przez lata docetaksel dominował w praktyce klinicznej, pozostając najskuteczniejszą formą leczenia mCRPC. Niemniej problemem związanym z chemioterapią, zwłaszcza kabazytaksem, pozostaje jej toksyczność.

Z praktycznego punktu widzenia najważniejszymi lekami ukierunkowanym molekularnie w leczeniu CRPC na świecie i w Polsce są octan abirateronu oraz enzalutamid. Leki mają odmienny mechanizm działania. Enzalutamid jest lekiem blokującym receptor androgenowy, uniemożliwiając w ten sposób związanie przez niego fizjologicznych ligandów. Octan abirateronu hamuje produkcję tychże w gonadach męskich, nadnerczach oraz w obrębie samej tkanki guza. W przypadku abirateronu w badaniu COU-AA-301 (stosowanego po chemioterapii z zastosowaniem docetakselu) i w badaniu COU-AA-302 (przed leczeniem chemioterapią z docetaksem) odnotowano znamienne poprawę mediany czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej (biochemicznie, radiologicznie i klinicznie) oraz OS.

Enzalutamid w powszechnej praktyce klinicznej ma podobne zastosowanie, bowiem w świetle prezentowanych wyników kontrolowanych prospektywnych badań klinicznych z oceną skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania w leczeniu CRPC po chemioterapii (badanie AFFIRM), jak i przed jej zastosowaniem (badania PREVAIL, TERRAIN, PROSPER) wykazuje znaczącą przewagę w odniesieniu do wszystkich klasycznych, co więcej, istotnych z perspektywy klinicysty, a przede wszystkim chorego, punktów końcowych oceny. Wyniki pośrednich porównań i analiz [20] wskazują na równoważność leków w odniesieniu do OS [współczynnik ryzyka (HR, *hazarda ratio*) 0,95; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,71–1,26].

Niedawne modyfikacje obowiązującego w Polsce programu lekowego, jako procedury refundacji leczenia, zwiększyły nieco możliwość praktycznego wykorzystania preparatów posiadających rejestrację do stosowania w terapii mCRPC [26, 27], nadal jednak problemem pozostaje brak możliwości sekwencyjnego stosowania tych leków w opcji refundowanej.

## Piśmiennictwo

- Attard G., Cooper C.S., de Bono J.S. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009; 16: 458–462.
- Tran C., Ouk S., Clegg N.J. i wsp. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–790.
- Hu R., Denmeade S.R., Luo J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2010; 5: 753–764.
- Zelevsky M.J., Pei X., Chou J.F. i wsp. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur. Urol.* 2011; 60: 1133–1139.
- Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. i wsp. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1415–1424.
- Moul J.W. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009; 115: 3376–3378.
- Seidenfeld J., Samson D.J., Aronson N. i wsp. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid. Rep. Technol. Assess (Summ)* 1999; 4: i–x, 1–246, 11–36.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
- Schmitt B., Bennett C.L., Seidenfeld J., Samson D., Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: D001526.
- Schmitt B., Wilt T.J., Schellhammer P.F. i wsp. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001; 57: 727–732.
- Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468.
- Tannock I.F., de Witt R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1502–1512.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. i wsp. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. *E. Urol.* 2017; 71: 151–154.
- Miller K., Carles J., Gschwend J.E., Van Poppel H., Diels J. i wsp. The phase 3 COU-AA-302 study of abiraterone acetate plus prednisone in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: stratified analysis based on pain, prostate-specific antigen, and gleason score. *Eur. Urol.* 2018; 74: 17–23.
- Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. i wsp. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 737–746.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. i wsp. 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: 1163–1177.
- Smith, T.J., Bohlke K., Lyman G.H. i wsp. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 3199–3212.
- 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., Logothetis C.J., Molina A. i wsp., Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1995–2005.
- Li T., Thompson M., Todd M.B., Margaret K. Yu, Thian San Kheoh i wsp. An indirect treatment comparison (ITC) and cost-effectiveness analysis of abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (suppl. 4): 270–270.
- Attard G., Beldegrun A.S., de Bono J.S. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2005; 96: 1241–1246.
- Fizazi K., Chi K.N., de Bono J.S. i wsp. Low incidence of corticosteroid-associated adverse events on long-term exposure to low-dose prednisone given with abiraterone acetate to patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2016; 70: 438–444.

23. Fizazi K., Chi K.N., de Bono J.S. i wsp. Low incidence of corticosteroid-associated adverse events on long-term exposure to low-dose prednisone given with abiraterone acetate to patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2016; 70 (3): 438–444.
24. Auchus R.J., Yu M.K., Nguyen S., Mundle S.D. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* 2014; 19: 1231–1240.
25. 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 randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
26. Rogowski W., Grzęda L., Żolnierek J. Management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — second-line treatment options according to the Polish National Health Found therapeutic program. *Oncol. Clin. Pract.* 2018; 14: 148–155.
27. Rogowski W., Zielska A., Żolnierek J. Management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — first-line treatment options according to the Polish National Health Found therapeutic program. *Oncol. Clin. Pract.* 2018; 14: 96–99.