

# Kezelési stratégiák előrehaladott prosztata daganatban

Küronya Zsófia, Bíró Krisztina, Géczi Lajos, Németh Hajnalka

Országos Onkológiai Intézet, „C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

*A prosztata daganat kezelésében az utóbbi évtized jelentős fejlődést eredményezett, javultak a daganat felismerésének lehetőségei azáltal, hogy pontosabb diagnosztikai módszerek állnak rendelkezésre. A nem metasztatikus daganat gyógyítási esélyei is javultak a fejlődő sugárterápia és az egyre hatékonyabb sebészi megoldások következtében. Ennek ellenére jelentős azon betegek száma, akiknél a lokális ellátás ellenére progresszió alakul ki, vagy már a diagnózis felállításakor metasztatikus a betegség. A kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésében az elmúlt öt év során 6 új hatóanyag került törzskönyvezésre. Ezek közül kettő az androgén tengelyt célzó kezelések közé tartozik, a többi hatóanyag, illetve terápiás eljárás: immunterápia, kemoterápia, izotópkezelés és a RANK-ligand gátlása. Az új kezelések kapcsán számos kérdés merül fel. Közleményünk célja előrehaladott prosztata daganatban stádiumok (hormonnaiv/hormonérzékeny metasztatikus, kasztrációrezisztens nem metasztatikus, kasztrációrezisztens oligo- és multimetasztikus) szerint a már egyértelmű evidenciák ismertetése, az új fejlesztések bemutatása, nyitott kérdések megvitatása. Magyar Onkológia 59:229–240, 2015*

**Kulcsszavak:** androgén-deprivációs terápia, kasztrációrezisztens prosztata daganat, abirateron, enzalutamid, rádium-223, kezelési algoritmus

*There has been dramatic improvement in the diagnosis and treatment of prostate cancer recently. The treatment of localized disease became more successful with the application of new, sophisticated techniques available for urologic surgeons and radiotherapists. Nevertheless a significant proportion of patients relapses after the initial local treatment or is diagnosed with metastatic disease at the beginning. In the past five years, six new drugs became registered for the treatment of metastatic, castration-resistant prostate cancer, such as sipuleucel-T, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, the  $\alpha$ -emitting radionuclide alpharadin and the receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) ligand inhibitor denosumab. The availability of these new treatment options raises numerous questions. In this review we present the standard of care of metastatic prostate cancer by disease stage (hormone naive/hormone sensitive metastatic prostate cancer, non-metastatic castration-resistant prostate cancer, oligometastatic/multimetastatic castration-resistant prostate cancer) and the emerging treatment modalities presently assessed in clinical trials. We would also like to give advice on debatable aspects of the management of metastatic prostate cancer.*

Küronya Z, Bíró K, Géczi L, Németh H. Treatment strategies for advanced prostate cancer. Hungarian Oncology 59:229–240, 2015

**Keywords:** androgen-deprivation therapy, castration-resistant prostate cancer, abiraterone acetate, enzalutamide, radium 223, treatment algorithm

Levelezési cím: Dr. Küronya Zsófia, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest Ráth György u. 7–9.,  
tel.: 224-8600/3601, e-mail: kuronyaz@gmail.com

Közlésre érkezett: 2015. május 5. • Elfogadva: 2015. május 26.

## BEVEZETÉS

A prosztatadaganat kezelésében az utóbbi évtized jelentős fejlődést eredményezett, javultak a daganat felismerésének lehetőségei azáltal, hogy pontosabb diagnosztikai módszerek állnak rendelkezésre. A nem metasztatikus daganat gyógyítási esélyei is javultak a fejlődő sugárterápia és az egyre hatékonyabb sebészi megoldások következtében. Ennek ellenére jelentős azon betegek száma, akiknél a lokális ellátás ellenére progresszió alakul ki, vagy már a diagnózis felállításakor metasztatikus a betegségük.

2010-ig a docetaxel volt az egyetlen elérhető kezelési metasztatikus prosztatadaganatban, amely túlélési előnyt mutatott. Az elmúlt öt évben drámai fejlődésnek lehetünk tanúi, az FDA 2010 áprilisától 5 új kezelés alkalmazását engedélyezte kasztrációrezisztens stádiumban. 2010-ben a sipuleucel-T-t és a cabazitaxelt, 2011-ben az abirateront, 2012-ben az enzalutamidot, 2013-ban a rádium-223-at. Bár a felsorolt készítmények átlagosan 3–5 hónappal hosszabbítják meg a medián túlélést, a kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatadaganat továbbra is a gyógyíthatatlan betegségek csoportjába tartozik. Az újabb és újabb szerek fejlesztésével, a már engedélyezett különböző kombinálásával a betegség hosszú távon krónikussá tehető.

Összefoglalónkban a metasztatikus prosztatadaganat különböző stádiumaiban kiemeljük a klinikai gyakorlat szempontjából legfontosabb evidenciákat, bemutatjuk a legújabb fejlesztéseket és rávilágítunk a kasztrációrezisztens prosztatadaganat patomechanizmusát meghatározó legfontosabb elemekre, valamint felhívjuk a figyelmet a leginkább aktuális kérdésekre is.

## HORMONNAIV/HORMONÉRZÉKENY METASZTATIKUS PROSZTATADAGANAT

### *Androgénprivációs terápia (ADT)*

A korábbi lokális terápiától függetlenül az előrehaladott metasztatikus prosztatarák standard kezelése az ADT, sebészi vagy gyógyszeres megoldással. A betegek többségénél az androgénablációval a PSA-szint csökkenése, a betegséggel összefüggő tünetek enyhülése észlelhető, valamint képzővizsgálatokkal igazolható az áttétek méretének csökkenése. A tesztoszteronhatás visszaszorítása három szinten érhető el: a herék műtéti eltávolítása, a hypothalamus-hypophysis tengely megszakítása és a prosztata androgénreceptorainak direkt blokkolása révén.

A herék műtéti eltávolításának az előnye a gyógyszeres kezeléssel szemben a tesztoszteronszint azonnali esése és az együttműködési problémák kiküszöbölése. Amikor fontos a gyors androgénszint-csökkenés, a betegség súlyos komplikációinak elkerülése érdekében a sebészi kasztráció jó

megoldás lehet. A beavatkozás után a betegség tünetei gyors ütemben javulnak és a daganat progressziója is jelentősen lelassul. Annak ellenére, hogy olcsó, könnyen elérhető megoldásról van szó, a legtöbb páciens az előnyök ismeretében is inkább a gyógyszeres kasztrációt választja, a here eltávolításának negatív pszichés hatásai miatt.

Az LHRH-analógok (mint pl. leuprorelin, goserelin) a luteinizáló hormon (LH) normális pulzatilis szekréciójának gátlásával érik el a tesztoszteronszint kasztrációs szintre történő csökkenését. A flare-up mechanizmus (kezdeti LH-emelkedés okozta tesztoszteron- és PSA-emelkedés) 1-2 héti adott antiandrogénnel kivédhető. Ez utóbbira különösen oda kell figyelni kiterjedt metasztatikus betegség, fájdalom vagy neurológiai tünetek esetén. A degarelix szelektív gonadotropin-releasing hormon (GnRH) antagonistája, a hypophysis GnRH-receptoraihoz kompetitíven és szelektíven kötődve gátolja a gonadotropintermelést. Ez utóbbi flare-up jelenség létrejötte nélkül okoz tesztoszteroncsökkenést, így hasznos alternatívája lehet a teljes androgénblokádnak azokban az esetekben, amikor azonnali tesztoszteroncsökkenésre van szükség. Az újabb LHRH-analógok havi, háromhavi (goserelin, leuprorelin, triptorelin), hathavi (leuprorelin) vagy évente egyszer alkalmazott (histerelin) injekciók formájában érhetők el.

Az antiandrogének a dihidrotesztoszteron (DHT) androgénreceptorhoz való kötődését és ezzel a DHT-androgén receptor komplex sejtbe történő transzlokációját gátolják. Az antiandrogének két csoportra oszthatók: szteroidok és non-szteroidok. A szteroidok ciproteront és megestrolt tartalmaznak, a non-szteroid hatóanyagok közé tartozik a flutamid, bicalutamid és nilutamid.

A hatóanyagok az androgénreceptorhoz való affinitásukban és a mellékhatásprofiljukban különböznek. Kutatások azt mutatják, hogy a monoterápiában alkalmazott antiandrogének mellékhatásprofilja jobb a monoterápiában alkalmazott LHRH-analógokénál, ritkábban okoznak libidócsökkenést és erektilis diszfunkciót, éppen ezért jobb életminőséget biztosítanak. Azonban mivel hatékonyságuk is mérsékeltebb, metasztatikus betegeknél a bicalutamid-monoterápia 6 héttel rövidebb túléléssel jár (HR 1,3) (1), használata megfelelő felvilágosítást követően csak azoknál a betegeknél merül fel, akik nagyon rosszul tolerálják az LHRH-analóg kezelést.

Teljes androgénblokádról (TAB) akkor beszélünk, ha az LHRH-analógot, illetve a sebészi kasztrációt antiandrogénnel egészítjük ki a hatékonyság növelése érdekében. Azonban óvatosságra kell intsen bennünket, hogy ennek az eljárásnak mind a toxicitása, mind a költsége magasabb, és a legoptimistább becslések szerint is kevesebb, mint 5%-os túlélésbeli előnyt jelent a betegek számára. Számos randomizált vizsgálat hasonlította össze a kombinált kezelést a monoterápiával.

A két legnagyobb vizsgálat közül az egyik az INT 0036-os vizsgálat, ahol 603 férfit randomizáltak leuprolid plusz flutamid vagy leuprolidkezelésre. Ebben a vizsgálatban a kombinált ágon mind a progressziómentes túlélés (PFS), mind a medián teljes túlélés (OS) szignifikánsan jobb volt (16,5 vs. 13,9 hónap és 35,6 vs. 28,3 hónap) (2). Egy másik, ennél nagyobb vizsgálatban (INT 0105) 1385 metasztatikus prosztata-daganatos férfit randomizáltak orchietomia+flutamid vagy +placebo ágra. Ebben a vizsgálatban sem a PFS, sem az OS nem különbözött szignifikánsan. Az aktív ágon több betegnél hagyták abba a kezelést mellékhatások miatt (33 versus 10) (3). Számos metaanalízis vizsgálta a kérdést. A legnagyobb, a „Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group” elemzésében 27 randomizált vizsgálat összesen 8275 férfi adatai alapján a kombinált ágban jobb 5 éves túlélési tendenciát találtak, azonban a különbség nem volt szignifikáns (70,4 vs. 72,4%, HR 0,96, 95% CI 0,91–1,01) (4). A fenti vizsgálatok alapján a TAB helye nem végleg eldöntött kérdés, viszont a magas költség és toxicitás, valamint az alacsony járulékos haszon miatt szerepe mindenképp vitatható.

#### *Intermittáló hormonkezelés (IAD)*

Az intermittáló hormonkezelés (IAD) elméleti alapja kettős. Egyrészt a hosszan adott ADT elméletileg elősegítheti a hormondependens stádiumból az independens stádiumba történő progressziót. Másrészről a hormonkezelés rövid és hosszú távú mellékhatásai a tesztoszteron kasztrációs szintre történő csökkenésével függenek össze. A kezelési szünetekkel elméletileg a mellékhatások csökkenthetők, a beteg életminősége javítható. Kivitelezésének egyik típusa, amikor fix ideig tartunk szünetet a hormonkezelésben, a másik módszer, amikor a maximális PSA-válasz elérése után. Ez utóbbi esetben a progresszió esetén – előre definiált PSA-szintnél – az ADT-kezelést újraindítjuk (általában 10 és 20 ng/ml között). Az Intergroup (INT 0162 S9346, NCT00002651) vizsgálatban, hormonérzékeny áttétes betegeknél (PSA $\geq$ 5 ng/ml) hasonlították össze a folyamatos (cADT) és az IAD kezelést. A vizsgálat két végpontja az OS és az életminőség volt. A betegek hét hónapig TAB-kezelésben részesültek, majd azon betegeket, akiknek PSA-ja 4 alá csökkent, két csoportba (cADT vagy IAD) randomizálták. Az intermittáló csoportban a terápiás szünet addig tartott, amíg a beteg PSA-ja vissza nem tért a kiindulási értékre, vagy el nem érte a 20 ng/ml-t, ilyenkor az ADT-t újraindították. Ha a beteg reagált az ADT-kezelésre, újabb terápiás szünetet lehetett tartani. A 9,8 évig tartó „noninferiority” vizsgálatba 3040 beteget vontak be, 1749-et randomizáltak, akikből 1535 beteg adatait sikerült értékelni. Az OS tekintetében a vizsgálat nem érte el a kitűzött eredményt, a cADT ágon a teljes túlélés jobb volt, mint az

IAD csoportban. A medián OS a randomizációtól számolva 5,8 vs. 5,1 év volt (HR 1,10, 95% CI 0,99–1,23) (5). Ennek alapján az IAD-t nem tekinthetjük „noninferior”-nak áttétes, hormonérzékeny prosztata-daganatos betegeknél. Az életminőség a 3. hónapnál jobbnak bizonyult az IAD ágon, azonban a későbbi elemzési pontokon (9. és 15. hónap) nem volt különbség.

Egy másik vizsgálatban („North American JPR.7”) 1386 nem áttétes prosztata-daganatos férfit, akiknél a definitív kezelést követően – kimutatható áttét nélkül – a PSA emelkedését észlelték, randomizáltak IAD- vagy cADT-kezelésre (6). Ebben a 6,9 évig tartó vizsgálatban az eredmények az IAD „noninferior” voltát igazolták cADT-vel szemben az OS tekintetében (medián 8,8 vs. 9,1 év, HR 1,02, 95% CI 0,86–1,21). Azoknál a betegeknél, akik a cADT-ágra kerültek, kevesebb volt a prosztatarákkal kapcsolatos halál, ellentétben az IAD csoporttal, ahol a nem prosztatarákkal összefüggő halálozások aránya volt magasabb (120 vs. 94 és 148 vs. 162 halálozást). Az életminőség az IAD-ágon valamivel jobb volt, de a különbség nem volt jelentős. A vizsgálat alapján PSA-emelkedés és negatív staging esetén az IAD alkalmazása népszerűvé vált, azonban a döntéskor mindenképpen érdemes figyelembe venni a beteg életkorát, a PSA-duplázódási időt és a Gleason score-t. Amennyiben definitív kezelést követően PSA-emelkedést észlelünk, melyet feltehetőleg helyi relapszus okoz, az első választandó kezelés a salvage kezelés (sugár vagy műtét), ami igazoltan meghosszabbítja a betegek túlélését. Hormonkezelést csak abban az esetben indítsunk, ha egyéb kiegészítő kezelés nem jön szóba: vagy a beteg általános állapota miatt, vagy mert disszeminált betegség gyanúja merül fel.

#### *Enzalutamid/abirateron alkalmazása hormonnaiv betegeknél*

Ahogy a fentiekből kiderült, az előrehaladott metasztatikus prosztatarák jelenlegi standard kezelésének az androgén-deprivációs terápia tekintendő. Az enzalutamid (Xtandi) egy új androgénreceptor-antagonista, második generációs antiandrogén, mely blokkolja az androgénreceptor szignalizációját azáltal, hogy gátolja a ligandum-receptor komplex nukleáris transzlokációját. Az enzalutamid DNS-hez kötődése apoptózist indít el. Androgénreceptor-túlexpresszióval nem rendelkező agonista hatással. Az enzalutamid mind az USA-ban, mind az EU-ban két indikációban került törzskönyvezésre (7). Az első indikáció az Affirm vizsgálat eredményei alapján született meg, olyan betegek számára, akik metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata-daganatban (mCRPC) szenvednek, és betegségük docetaxelkezelés mellett progrediál. A második indikáció a PREVAIL vizsgálat eredményei után azon betegekre vonatkozik, akik tünetmentesek vagy minimális tüneteik

vannak, és a kezelőorvos úgy ítéli meg, hogy a kemoterápiás kezelés még halasztható.

Az enzalutamid farmakodinámiás hatásmechanizmusa alapján felmerül a kérdés, hogy mint második generációs AR-gátló, nem alkalmazható-e korábbi stádiumban, nem kasztrált, hormonnaiv prosztata tumoros betegeknél (HNPC) is.

2011 áprilisában indult el a NCT01302041 számú, fázis II-es, egykarú, nyitott vizsgálat, melyben olyan hormonnaiv betegeknél vizsgálták az enzalutamid hatékonyságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát, akiknél a tesztoszteron-érték kasztrációs szint felett volt (8 nmol/l vagy 230 ng/dl). A vizsgálatban metasztatikus és nem metasztatikus betegségben szenvedők egyaránt részt vehettek. A betegek napi 160 mg enzalutamid kezelésben részesültek a betegség progressziójáig. A kezelést megszakították elviselhetetlen toxicitás esetén. A vizsgálat elsődleges célja a megfelelő PSA-válasz értékelése, mely a kiindulási érték több mint 80%-os csökkenését jelenti. Vizsgálták az objektív és legjobb tumorválaszt, rendszeresen meghatározásra került a szérumlipidszint, inzulinszint és a csontsűrűség. A vizsgálatban 67 beteg vett részt, a betegek 39%-ának volt metasztázisa, 36% prosztatektómián esett át, 24% sugárkezelésen. A két éves követés során rendelkezésre álló adatok alapján nagyfokú PSA-válaszról számoltak be (8). A 49. héten a betegek 81%-ánál, a 97. héten 67%-ánál jelentkezett PSA-válasz (több mint 80%-os csökkenés). A betegek csaknem háromnegyede (73%) túl van a két éves kezelésen, PSA-szintjük <0,1 ng/ml, 58%-nál komplett vagy parciális tumorválasz alakult ki. Mellékhatások tekintetében is igen kedvezőnek bizonyult az enzalutamid-monoterápia.

2015. februárban indult az a nyílt, fázis II-es vizsgálat (NCT02278185), melyben az enzalutamidot hasonlítják össze ADT-terápiával hormonérzékeny betegeknél. Elsősorban a metabolikus mellékhatások kerülnek összehasonlításra, de természetesen a progressziót is vizsgálják.

Az abirateron volt az első olyan endokrin terápia, amely megváltoztatta azt a dogmát, hogy a prosztata daganat hormonrezisztens, és új távlatokat nyitott a metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata tumor (CRPC) kezelésében. Az abirateron (Zytiga) a CYP17 enzim irreverzibilis szelektív gátlója, a szteroidszintézis többszintű gátlása révén csökkenti az androgén képződését. A hormonrezisztencia mechanizmusának jobb megismerése igazolta, hogy a daganatsejtek autokrin módon képesek a tesztoszteron szintézisére. Ennek gátlása terápiás támadási pont, melynek vizsgálata továbbra is intenzív kutatások tárgya. Az abirateron a mellékvese, a here és a tumorsejtek androgénképzését egyaránt gátolja. Az androgénhiány a sejtek osztódásának gátlása révén a daganat növekedésének gátlásához vezet, a betegek átlagos túlélésének növekedésével.

A COU-AA-301 törzskönyvező vizsgálat alapján az FDA 2011-ben engedélyezte használatát docetaxelrezisztens, metasztatikus prosztatarákos betegeknél. A COU-AA-302-es vizsgálat alapján 2012 decemberében az FDA engedélyezte az abirateron szedését olyan metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata tumorban szenvedő betegeknél is, akik sikertelen androgénprivációs kezelést követően tünetmentesek vagy csak enyhe tüneteket mutatnak, és akiknél a klinikai állapot alapján kemoterápiás kezelés még nem indokolt.

Ahogy az enzalutamid esetében, úgy az abirateron kapcsán is felmerül a kérdés, hogy vajon ugyanolyan sikeresen alkalmazható-e a készítmény hormonérzékeny szakaszban, mint kasztrációrezisztensben. 2012-ben indult el az a kettős vak, placebokontrollált fázis III-as (NCT01715285) vizsgálat, melyben az egyik karon a standard ADT szerepel, míg a másik karon a kezelés abirateron hozzáadásával történik, olyan hormonnaiv betegeknél, akik újonnan diagnosztizáltak, magas kockázatú metasztatikus prosztata daganatban szenvednek. Magas kockázat alatt azt értjük, ha az alább felsorolt kritériumokból legalább kettő fennáll: 8-as és a feletti Gleason-érték, 3-nál több csonttájtét, vizsцерális metasztázis jelenléte.

Az elkövetkező években dőlhet el, hogy a nomenklatúra megváltoztatását előidéző új hormonterápiák ugyanolyan hatékonyak-e hormonnaiv metasztatikus betegeknél, mint kasztrációrezisztencia esetén.

A másik izgalmas kérdés az új endokrin kezelésekből a korábban alkalmazott antiandrogének, mint a bicalutamid, nilutamid, flutamid klinikai haszna.

A betegség progressziójában, a CRPC kialakulásában központi szerepe van az androgénreceptor (AR) mediált folyamatoknak. A rezisztencia kialakulásához vezető legfontosabb, AR-ral összefüggő patomechanizmusok a következők (9):

- A leggyakrabban előforduló patomechanizmus (46%) az AR-overexpresszió (génamplifikáció és/vagy fehérjé-túlexpresszió), melynek következtében a receptor alacsonyabb szintű ligandumra is érzékenyvé válik és aktiválódik.
- Génmutáció (10%) és megváltozott ligandumspecificitás. Alternatív splicing mechanizmus, mely olyan AR-t eredményezhet, amely ligandumkötődés nélkül is aktiválódik.
- Ligandumfüggetlen receptoraktiváció, különböző szignáltranszdukciós utak aktiválásán keresztül, mely által kis androgénkoncentráció mellett vagy annak hiányában is aktiválódik az androgénreceptor.
- Össejtek szelekciója, melyek nem expresszálnak AR-t.
- Intratumorálisan a tesztoszteront szintetizáló enzimek fokozott működése.

A hosszú ADT és antiandrogén (AA) kezelés AR-mutációk felbukkanásához vezethet, amelyek aktiválódhatnak



az antiandrogének által, melyek e körülmények között agnosta tulajdonsággal rendelkeznek.

Antiandrogén-megvonási szindróma (AAWS) az a jelenség, mely során az antiandrogén terápia és/vagy más hormonális kezelés elhagyása a szérum PSA-szintjének csökkenését eredményezi tumorregresszióval. A legnagyobb, AAWS-t elemző prospektív vizsgálat a SWOG 9426 (10) volt, melyben 210 beteg vett részt, akiknek betegsége az ADT-hoz hozzáadott bicalutamid, flutamid vagy nilutamid mellett progrediált. Antiandrogén-megvonás (AAWD) mellett a betegek 21%-ánál következett be több mint 50%-os PSA-csökkenés, radiológiai javulás nélkül. A betegek 19%-ánál több mint egyéves PFS-ről számoltak be AAWD mellett.

A különböző vizsgálatok eredményei alapján a betegek kb. 11–27%-a reagál több mint 50%-os PSA-csökkenéssel az antiandrogén-megvonásra. A válaszadás hossza eltérő lehet a különböző féléletidővel rendelkező antiandrogének esetén (flutamid 5,2 óra, bicalutamid egy hét), ezért a Prostate Cancer Working Group (PCWG2) adott antiandrogén esetén dokumentáltan 4–8 hetes kihagyást javasol a progresszió igazolására.

Kérdés, hogy az új endokrin terápiákkal is működhet-e a megvonási jelenség?

Az enzalutamid nyolcszor erősebben kötődik az AR-hoz, mint a bicalutamid. Az enzalutamid AR-overexpresszióval és Trp741Cys AR-mutáció esetén is megtartja teljes antagonistá tulajdonságát, míg a bicalutamid ezekben az esetekben parciális agonistaként viselkedhet. Az új generációs ARN-509 szintén aktív marad AR-amplifikáció esetén is. Az enzalutamidot és ARN-509 molekulát „tisztá antiandrogénnek” hívhatjuk, ellentétben a bicalutamiddal és flutamiddal, melyek AR-mutáció vagy -overexpresszió esetén parciális agonista aktivitással rendelkezhetnek (11). Preklinikai vizsgálatok egy új AR-mutációt fedeztek fel (Phe876Leu), mely *in vitro* és *in vivo* mind az enzalutamid, mind az ARN-509 esetén rezisztencia kialakulásához vezethet. Ezek alapján elképzelhető, hogy az enzalutamid is bizonyos mutációk esetén parciális agonistaként viselkedhet. A jövő dönti el, hogy ezekben az esetekben az első generációs antiandrogénekkel tapasztalt megvonási jelenség működhet-e. Az AR-mutációk, a ligandumszpecifitás pontosabb megismerése során úgy tűnik, hogy a korábban széles körben alkalmazott AA a fentiek alapján a progresszióban szerepet játszó káros AR-mediált folyamatokhoz vezet.

Az abirateron, enzalutamid megjelenésével a korábbi antiandrogének szerepe kérdésessé válhat. Bár nem megfelelő evidencia áll rendelkezésre, úgy tűnik, hogy az antiandrogének használata veszélyeztetheti a későbbi abirateron-, enzalutamidkezelés hatékonyságát. Ugyanakkor azt is fontos hangsúlyozni, hogy a másodlagos hormonmanipuláció

alkalmazására sem rendelkezünk megfelelő evidenciaszinttel. Az AR-mutációk azonosítása, remodellezése újabb, még hatékonyabb AR-gátló kezelésekhez nyithat utat.

### Csontáttétek kezelése ebben a szakaszban

Prosztatarákban elsősorban oszteoblasztikus csontáttéteket észlelünk, melyeknek jelentős, oszteoklasztok által mediált oszteolitikus komponense is van. A tisztán oszteolitikus áttétekkel rendelkező daganatokkal szemben a szklerotikus áttétekkel bíró prosztatarákban ritkább a patológiás törés, az ADT-kezelés miatt fellépő csonttrikulás talaján viszont szintén kialakulhatnak törések. Csontáttétes betegeknél a csonttal kapcsolatos események (SRE) kivédésére az oszteoklaszt aktivitását gátló biszfoszfonátokat vagy denosumabot alkalmazhatunk. Randomizált vizsgálatok alapján kasztrációrezisztens prosztatarákban mind a két említett szer meghosszabbítja az első SRE-ig eltelt időt (12, 13). A rendelkezésre álló adatok alapján ugyanez a hormonérzékeny daganatra nem bizonyult igaznak, így ebben az indikációban használata nem indokolt, ebben a stádiumban a csontáttétek visszafejlődését a hormonkezeléstől várjuk. A CALGB 90202-es vizsgálatban 645, hormonérzékeny stádiumban lévő prosztatadaganatos férfit randomizáltak, az egyik csoport zoledronsavat, a másik placebo-t kapott. A medián 24 hónapos követés alatt nem volt szignifikáns különbség a két csoport között sem az első SRE-ig eltelt időben (medián 31,9 vs. 29,8 hónap, HR 0,97), sem az OS-ben (medián 38 vs. 36 hónap, HR 0,88, 95% CI 0,7–1,12) (14). Az adatok alapján a vizsgálatot a szponzor kérésére a tervezettnél korábban lezárták. Hormonérzékeny daganatban a denosumab alkalmazására nincs adat. Ha a betegnek az áttét okozta csontfájdalmát nem csökkenti a bevezetett ADT, oligometasztázis esetén EBRT, disszeminált csontfájdalom esetén alfa- (alpharadin) vagy béta-sugárzó izotóp kezelés jön szóba. A betegség e szakaszában biszfoszfonátot, illetve denosumabot csak az ADT okozta csontvesztés kivédésére alkalmazunk, a hatás elérésére évente egyszer alkalmazott zoledronsav vagy évente kétszer alkalmazott denosumab eleghető.

### Kemohormonális kezelés

Egészen a legutóbbi időig az áttétes prosztatarákos betegek kezdeti kezelése az ADT volt. Kemoterápiát csak a tünetekkel rendelkező CRPC-s betegek kaptak. A 2014-es ASCO-n bemutatott CHARTED vizsgálat eredménye – amennyiben további vizsgálatokon is megerősítést nyer – alapjaiban változtathatja meg ezt a szemléletet. Ebben a vizsgálatban 790 kezeletlen hormonérzékeny prosztatadaganatos férfit osztottak két csoportba. Az egyik csoportban a betegek hagyományos hormonkezelést kaptak, melyet a másik csoportban 6 ciklus docetaxelkezeléssel egészítettek ki (3 hetente 75 mg/m<sup>2</sup>). Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt. 29 hónapos medián kö-

vetést követően a kemohormonális kezelést kapó csoportban szignifikánsan jobb volt a túlélés (medián 58 vs. 44 hónap, HR 0,61, 95% CI 0,47–0,80). A betegek azon 65%-ában, akiknek betegsége kiterjedtebb volt (viszcerális áttét, illetve legalább négy csontáttét, melyből legalább egy nem a gerincen vagy a medencén volt) ez a különbség még kifejezettebb volt (medián 49 vs. 32 hónap, HR 0,60, 95% CI 0,45–0,81) (15). Egy kisebb vizsgálatban (GETUG-AFU 15) 385 áttétes beteget osztottak két csoportra, az egyik csoport hagyományos hormonkezelését a másik csoportban docetaxellel egészítették ki (9 ciklus, 3 hetente 75 mg/m<sup>2</sup>). Eredményeiket a 2015-ös GU ASCO-n ismertették. 83 hónapos medián követés után a biokémiai relapszustól mentes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a kombinált karon (medián 22,9 vs. 12,9 hónap, HR 0,7, 95% CI 0,6–0,9). Ez a javulás mind a nagyon, mind a kevésbé kiterjedt betegségre igaz volt. A teljes túlélésben a két karon nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (medián 61 vs. 47 hónap, HR 0,9, 95% CI 0,7–1,2) (16). A 2015-ös ASCO-n bemutatott STAMPEDE vizsgálat eredményei a CHARTEED vizsgálatot erősítették meg. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a két vizsgálat eredményei alapján újonnan felfedezett, kiterjedt metasztatikus prosztata daganatban szenvedő betegeinknél gondoljunk a korai kemoterápia elindítására ADT mellett!

## NEM METASZTATIKUS KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATADAGANAT (NM-CRPC)

Androgénprivációs terápia bevezetése után progrediáló prosztatarák megnevezésére az elmúlt években több szakki-fejezést alkalmaztak: hormonrezisztens prosztatacarcinoma (HRPC), androgénindependens carcinoma, valamint hormonindependens carcinoma.

Kasztrációrezisztens prosztatacarcinomáról (CRPC) az Európai Urológiai Társaság (EAU) definíciója alapján akkor beszélünk, ha antiandrogén terápia megvonása ellenére a PSA folyamatosan emelkedik – a legalacsonyabb értékkel összevetve legalább 50%-kal – annak ellenére, hogy a szérumtesztoszteron-érték a kasztrációs szint alatt van, és a csontfolyamat vagy a lágyszövetmetasztázis RECIST szerinti progresszióját észleljük.

Fontos hangsúlyozni, hogy mi a különbség a CRPC és az eddig használt HRPC között. A CRPC továbbra is hormonszenzitív daganat, míg a HRPC-ben az összes hormonkezelési stratégiával szemben rezisztencia mutatkozik. A Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) a hormonrefrakter betegség megjelölést azért nem tartja alkalmasnak ezen állapot megnevezésére, mert a hormonrefrakter státusz nem abszolút. Releváns klinikai megjelölésre a CRPC-t ajánlják, melyet ma nemzetközi szinten minden társaság átvett.

A CRPC klinikailag megjelenhet metasztázis nélkül, tünetet nem okozó metasztázissal és tünetekkel járó metasztázissal.

Nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatacarcinomáról (NM-CRPC) akkor beszélünk, ha ADT mellett a PSA-szint folyamatosan emelkedik, annak ellenére, hogy a szérumtesztoszteron-érték a kasztrációs szint alatt van, miközben nincs klinikailag kimutatható áttét. A PCWG2 definíciója alapján:

- Emelkedő PSA-szint (induló PSA >2 ng/ml), a nadírhoz képest 25%-os emelkedést mutat.
- Az emelkedő tendenciát megerősíti egy legalább 3 hét elteltével meghatározott PSA-érték.
- Szérumtesztoszteron-szint <50 ng/ml vagy <1,7 nmol/l (kasztrációs szinten van).
- Nincs képalkotóval kimutatható áttét.

Jelenleg nem állnak rendelkezésre pontos adatok, hogy hány beteg szenved NM-CRPC-ban. Ennek a stádiumnak a pontosabb megismerésében a NM-CRPC-ban indított klinikai vizsgálatok placebokarján részt vevő betegek adatai segíthetnek. Smith és munkatársai retrospektív adatai alapján (17) 2 éves követésnél a zoledronsav placebokontrollált vizsgálatban a placebokaron a betegek 33%-ánál, az atrasentan placebokontrollált vizsgálatban a placebokaron a betegek 46%-ánál alakult ki csontáttét. A csontáttét nélküli medián túlélés (bone-metastasis-free survival, BMFS) 30 hónap volt a zoledronsav-vizsgálatban, míg 25 hónap az atrasentanvizsgálatban placebót kapó betegeknél. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a NM-CRPC egy viszonylag lassan progrediáló heterogén betegségnek tartható, a BMFS meghaladja a két évet.

A fenti vizsgálatok alapján Smith és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a zoledronsav-vizsgálatban a 10 feletti, az atrasentanvizsgálatban a 13 feletti kiindulási PSA-értéknél rövidebb idő telt el a csontáttétek megjelenéséig. Azoknál alakult ki leginkább csontáttét, akiknél a PSA-duplázódási idő kevesebb volt, mint 6 hónap.

Denosumabbal történt placebokontrollált vizsgálat alcsoport-analízise alapján a rövidebb PSA-duplázódási idő a csontmetasztázis és halál megnövekedett kockázatával jár együtt.

A NM-CRPC-ban induló vizsgálatok fő célja a progresszió eltelt idő megnyújtása. Az elmúlt években sorra megbuktak a vizsgálatok (zoledronsav, atrasentan, zibotentan, bevacizumab, erlotinib), a denosumab (18) volt az egyetlen szer, mely kitolta a csontmetasztázisok megjelenéséig eltelt időt (33,2 hónap vs. 29,5 hónap, p=0,032), azonban a teljes túlélésre nem volt hatással.

Az új endokrin terápiákkal jelenleg is futnak vizsgálatok. A PROSPER placebokontrollált vizsgálatban az enzalutamid, míg a SPARTAN vizsgálatban, mely szintén placebo-

kontrollált, az ARN-509 molekula a vizsgálati készítmény, mely egy új androgénreceptor-antagonista. Az ARAMIS vizsgálatban ODM-201 a vizsgálati szer.

Hogyan kezeljük a betegeket? Fontos hangsúlyozni, hogy ebben a stádiumban nincs elfogadott standard kezelés (19). A nemzetközi ajánlások klinikai vizsgálatban való részvétel vagy obszervációt javasolnak ADT folytatásával, annak ellenére, hogy a fenntartó ADT-ra sincs még elég evidencia.

A PSA-duplázódási idő utalhat a kimenetelre. Amennyiben gyors a PSA-duplázódási idő (<8 hónap), 3–6 havonta javasolt képpalkotó vizsgálatok elvégzése. Ha a PSA-duplázódási idő lassú (>12 hónap), 6–12 havonta kövessük a beteget.

A rutinyakorlatban alkalmazott (99m) Tc csontizotóp-vizsgálat nem eléggé specifikus és szenzitív. Az új, specifikusabb képpalkotó eljárásokkal (kolin-PET/CT, teljestest-MR) valószínűleg hamarabb kimutathatóvá válnak az áttétek PSA-emelkedés esetén.

## OLIGOMETASZTATIKUS PROSZTATADAGANAT

Az oligometasztatikus daganatos betegségre, mint külön klinikai entitásra 1995-ben Hellman és Weichselbaum (20) hívták fel elsőként a figyelmet, azt feltételezván, hogy ez egy átmeneti állapot a lokális és a kiterjedt szisztémás betegség között. Oligometasztatikus prosztatadaganat alatt az 5 vagy az alatti számú metasztázisokat értjük.

Elsődleges hormonterápiára a betegek több mint 80%-a reagál. A medián válaszidő átlagosan 18–24 hónap. Kiterjedt áttétek esetén a prognózis rossz: a PSA-progresszióig eltelt medián idő 10 hónap, míg a klinikai progresszióig eltelt idő kb. 14 hónap. Ezzel szemben kis kiterjedésű áttétek esetén a PSA-progresszióig eltelt medián idő kb. 22 hónap, a klinikai progresszióig eltelt medián idő pedig meghaladhatja a 3 évet. A kimenetel függ a betegség kiterjedésétől és a csontáttétek helyétől.

Jelenleg a metasztatikus prosztatadaganat első vonalú kezelése az egész életen át tartó ADT. Az azonnal megkezdett ADT-nak nincs bizonyított hatása a teljes túlélésre a halasztott kezeléssel szemben. Az Európai Urológiai Társaság (EAU) ajánlása alapján megfelelően tájékoztatott tünetmentes betegeknél az aktív követés is terápiás stratégia lehet szemben a rögtön elkezdett ADT-val.

Oligometasztázis esetén prosztatadaganatban új megközelítést lehet az áttétek direkt ellátása (metastasis-directed therapy: MDT) sebési úton vagy sztereotaxiás sugárterápiával (SBRT) (21). Az MDT-re alkalmas oligometasztatikus beteg kiválasztása azonban nem egyszerű. Alacsony PSA-szintnél a hagyományos képpalkotók, mint csontscan és CT-vizsgálat nem elég érzékenyek a kevésbé kiterjedt betegség diagnosztizálására. A fenti képpalkotók elvégzését 10 ng/ml

alatti PSA-értéknél nem javasoljuk. Jelenleg a kolin-PET/CT-vizsgálat tűnik a legalkalmasabbnak már kis tömegű áttét kimutatására is.

Fontos kérdés, hogy az MDT valóban hatékony-e, vagy eleve olyan szelektált betegeknél alkalmazzuk, akiknél nagyon lassú a betegség lefolyása. Ennek eldöntésére indult az első randomizált fázis II-es STOMP (NCT01558427) vizsgálat (22). A vizsgálatba olyan oligometasztatikus (N1 vagy M1a/b) betegeket randomizálnak, akiknek PSA-értékük emelkedik, tesztoszteronszintjük nincs kasztrációs szinten. A betegek az A karon aktív követés alatt állnak, progresszió esetén indul el az ADT. A B karon az oligometasztázis műtéti vagy SBRT-s ellátására kerül sor, majd szoros követés alá veszik a betegeket. Az elsődleges végpont az ADT nélkül eltelt idő. Másodlagos végpontok az életminőség, a sugárterápia mellékhatásainak lemerése, a progressziómentes túlélés, a kasztrációrezisztenciáig eltelt idő meghatározása. A betegeknél 18F- vagy 11C-kolin-PET/CT-vel történik a staging. A betegeket 1:1 arányban randomizálják a két karra, a stratifikáció a PSA-duplázódási idő és a kiindulási metasztázis alapján (nyirokcsomó-, csont- vagy viszcerális) történik. A betegeket 3 havonta követik. PSA-emelkedés vagy tünetek jelentkezése esetén kerül sor ismételt kolin-PET/CT elvégzésére. Ez az első vizsgálat, mely bizonyítékot szolgáltat arra, hogy oligometasztatikus betegek esetében a lokális ellátás valóban késleltetheti-e a progressziót és a palliatív ADT halasztható-e.

## METASZTATIKUS KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATADAGANAT

Az FDA 2004 májusában, az EMA 2004. október 20-án regisztrálta a docetaxelt metasztatikus prosztatadaganatban. Ez volt az első olyan kezelés, mely a TAX 327 és SWOG-vizsgálat eredményei alapján átütő sikert hozott. A következő években a vizsgálatok egy része más szolid tumorokhoz hasonlóan a célzott kezelésekre fókuszált. Ezekben a vizsgálatokban rendszerint az egyik kar docetaxel + placebo, míg a másik kar docetaxel és a célzott terápia. A vizsgálatok azonban sorra megbuktak (aflibercept, sunitinib, bevacizumab, zibotentan, dasatinib), a teljes túlélésre nem voltak hatással. Bár ennek alapján úgy tűnt, hogy a prosztatadaganatban a célzott kezelések nem hozták meg a várt eredményt, kivételnek számított a cabozantinib, mely lenyűgöző eredményeket mutatott csontmetasztázis esetén fázis II-es vizsgálatban. 2014-ben azonban mindkét fázis III-as vizsgálat negatív eredménnyel zárult.

Az elmúlt években az immunterápia térhódításának lehetünk tanúi. Érdekes módon, a mCRPC volt az első olyan szolid tumor, melyben az FDA 2010 áprilisában autológ, aktív celluláris immunterápiás készítmény használatát en-

gedélyezte. A sipuleucel-T (Provenge) volt az első szer 2004 óta, mely mCRPC-ben törzskönyvezésre került, olyan betegeknek, akik tünetmentesek vagy minimális tünetekkel bírnak, jó általános állapotúak (ECOG 0 vagy 1), nincs vizsцерális áttétük, kemoterápiában még nem részesültek és várható élettartamuk több mint fél év. Magyarországon nem elérhető a kezelés.

2010 júniusában újabb szer nyert befogadást. A cabazitaxel (Jevtana), félszintetikus taxánszarmazék volt az első kemoterápia, mely a TROPIC vizsgálat eredményei alapján túlélési előnyt mutatott docetaxelkezelés után.

### Új endokrin terápiai

A CRPC kialakulásában központi szerepe van az androgénreceptor mediálta folyamatoknak. A rezisztencia kialakulásához vezető, AR-ral összefüggő patomechanizmusok pontosabb megértése vezetett az új endokrin terápiai kifejlesztéséhez. Mind az abirateron, mind az enzalutamid ma már Magyarországon is elérhetővé vált egyedi méltányossági kérelem alapján a korábban részletezett indikációban.

Továbbra is intenzív kutatások tárgyát képezi az androgénreceptor mediálta folyamatok még pontosabb megismerése. A fejlesztés alatt álló gyógyszerek három nagy csoportra oszthatók, az enzalutamidhoz hasonló antiandrogénekre, az abirateronhoz hasonló androgénszintézis-gátlókra és ezek kombinációira.

A TAK-700 (Orteronel) az abirateronhoz hasonlóan a CYP17 enzim irreverzibilis gátlója, a szteroidszintézis többszintű gátlása révén csökkenti az androgén képződését. Specifikusabban kötődik a 17,20-liáz enzimhez, mint a 17-hidroxilázhoz. Ígéretes fázis I-es és II-es vizsgálatokat követően a fázis III-as vizsgálatban az orteronel+prednisolon kombinációs kezelés növelte ugyan a progressziómentes túlélést, de az elsődleges végpont, a teljes túlélés (23) tekintetében nem bizonyult hatékonyak a prednisolonkarral szemben. Kemonaiiv betegekkel futó fázis III-as vizsgálat eredményei még nem állnak rendelkezésre.

Az ARN-509 egy újabb generációs AR-gátló (24). Az ARN-509-001 fázis I/II vizsgálatba 97 beteg került bevonásra, 51 beteg magas rizikójú nem metasztatikus, 25 beteg kemonaiiv és 21 beteg metasztatikus kasztrációrezisztens stádiummal. Elsődleges végpont a 12. hétre bekövetkezett PSA-válasz, másodlagos végpontok: maximális PSA-válasz, progresszióig eltelt idő, PFS, objektív válaszarány. 4 hetente történt PSA-mérés, 16 hetente került sor képalkotó vizsgálatokra. A betegek napi 240 mg dózissal kezelésben részesültek. A nem metasztatikus betegek 91%-ánál, a kemonaiiv betegek 88%-ánál alakult ki a 12. hétre a kiindulási értékhez képest minimum 50%-os PSA-csökkenés. A végleges eredmények folyamatban vannak, medián 20,2 hónap követés mellett a betegek 57%-a még kezelésben részesül. A leggyakrab-

ban jelentkező, kezeléssel összefüggő nemkívánatos grade 1, 2-es események (AE): fáradtság (57%), hasmenés (41%), testsúlycsökkenés (16%). Fontos hangsúlyozni, hogy nem jelentettek görcsrohamot. Jelenleg is fut a korábban említett SPARTAN fázis III-as vizsgálat nem metasztatikus kasztrációrezisztens betegeknek.

Az ODM-201 egy új tiszta, egyedi kémiai struktúrával rendelkező AR-antagonista, mely preklinikai modellekben nem jut át a vér-agy gáton (24). Fázis I/II vizsgálatokban jól tolerálható volt és nagy aktivitást mutatott mCRPC-ben, mind docetaxel-, mind CYP17-gátló-kezelés után. Összesen 136 beteg került bevonásra, fázis I szakaszban nem igazolódott dózislimitáló toxicitás. A betegek 70%-ánál alakult ki a 12. hétre PSA-csökkenés, a betegek 41%-ánál több mint 50%-os ez a csökkenés. Nem jelentettek görcsrohamot. Jelenleg Aramis néven fázis III-as vizsgálat zajlik nem metasztatikus kasztrációrezisztens stádiumban.

A TOK-001 (galeterone) egy orális szteroidanalóg, mely egyidejűleg gátolja a CYP17 enzimet (24), miközben az AR-hoz kötődve azt nemcsak gátolja, de degradációja révén csökkenti is a szintjét. Preklinikai és fázis I-es vizsgálatok eredményei alapján AR splice variáns esetén is hatékony lehet, ennek megfelelően nagy áttörést jelenthet a rezisztencia leküzdésében. A galeterone önmagában ötvözi a két hatásmechanizmust. Számos vizsgálat folyik azonban a már regisztrált és esetleg regisztráció előtt álló készítmények kombinációjával. Az Alliance és Plato vizsgálatokban az abirateront és enzalutamidot kombinálják, míg az NCT02123758 vizsgálatban az abirateront ARN-509 molekulával.

### *Az androgén jelátviteli útvonal változása, az abirateron/enzalutamid rezisztencia mechanizmusa, androgénindependens prosztata tumor*

A prosztata daganat sejteji az androgénreceptor mediálta jelátviteli útvonal állapota és aktiválódásának mechanizmusa alapján négy csoportba sorolhatók (25). Aszerint, hogy a sejtek többsége melyik fázisban van, a prosztata daganat különböző stádiumait is elkülöníthetjük.

Az első, endokrin, androgéndependens fázisban a daganatsejtek AR-jelátviteli útvonalát a herékben termelődő tesztoszteron stimulálja. A gonadotropinfel szabadító hormon (GnRH) agonisták és antagonisták a szérumban tesztoszteronszintjének kasztrációs szintre való csökkentésével sikeresen gátolják ezekben a sejtekben az androgénfüggő jelátviteli folyamatokat, a daganatos betegség hormonérzékeny stádiumban van.

A második, intrakrin, androgéndependens fázisba kerülő daganatsejtek túlélésükhöz már nem szorulnak a herékben termelt tesztoszteronra, hanem maguk a tumorsejtek szintetizálnak androgéneket a mellékvesékben képződő vagy a tumorsejtekben *de novo* szintetizálódó prekursorokból. Amennyiben a daganatsejtek többsége ebbe a fázisba kerül,



a prosztatadaganat kasztrációrezisztens állapotba progrediál. Az AR-jelátviteli útvonal újraaktiválódását jelzi e betegek emelkedő PSA-szintje, tekintve, hogy a PSA génjének átíródása kizárólag az AR-jelátviteli útvonalon keresztül aktiválódik. Az abirateron a 17-hidroxiláz és a 17,20-liáz gátlásával a herékben, a mellékvesékben és a daganatsejtekben egyaránt visszaszorítja az androgénhormonok szintézisét, így ligandum hiányában az AR nem aktiválódik. Az enzalutamid az AR ligandumkötő doménjének blokkolásával gátolja az androgének bekötődését és a jelátviteli útvonal aktiválódását. Szintén megakadályozza az AR áthelyeződését a sejtmagba, illetve a DNS-hez való kapcsolódását. Mind az abirateron, mind az enzalutamid hatékony gyógyszerek kasztrációrezisztens prosztatadaganatban, melyek a betegek átlagos túlélését megnövelik.

A prosztatadaganaton belül az androgénszegény környezetben előbb vagy utóbb kiszelektálódnak olyan sejtklonok, melyek androgének nélkül is túlélnek, vagyis a daganat eljut a harmadik, ligandumindependens, AR-dependens fázisba. Ekkor az AR-jelátviteli útvonal ligandum, tehát androgének nélkül is aktív. Ebben a stádiumban a daganatsejtek jelentős részében az AR hasítási variánsai mutathatók ki, melyekről hiányzik a C-terminális, ligandumkötő domén (26). Ez idáig több mint húsz hasítási variánst írtak le, melyek közül a leggyakoribb és legjelentősebb az AR-V7 izoforma. Az AR-V7 variáns N-terminális, ligandumtól független transzkripciót aktiváló doménje segítségével folyamatosan aktív állapotban tartja az androgén jelátviteli útvonalat.

Antonarakis és munkatársai prosztatatumoros betegek véréből izolált keringő tumorsejtekben (CTC) vizsgálták az AR-V7-expresszió meglétét abirateron- vagy enzalutamidkezelés megkezdése előtt, a kezelés folyamán és a progresszió bekövetkezésekor (27). A vizsgálatban 62 beteg vett részt. A kezelés megkezdése előtt AR-V7-negatív betegeknél a PSA-válasz aránya 61%-os, míg az AR-V7-pozitív betegeknél 0%-os volt (primer rezisztencia). A medián progressziómentes túlélés 6,4 vs. 2,1 hónapnak, az átlagos túlélés több mint 16,0 vs. 9,9 hónapnak bizonyult az AR-V7-negatív betegek javára. Azon betegek eredményei, akik a kezelés során vagy a progresszió időpontjában váltak AR-V7-pozitívvá (szekunder rezisztencia) a primeren rezisztens és a tartósan AR-V7-negatív betegek PSA-válaszadási aránya és progressziómentes túlélési ideje között helyezkedtek el. Ezen eredmények alapján felmerül, hogy az AR-V7-expresszió az abirateron- és az enzalutamidkezelés hatékonyságának prediktív biomarkere lehet, azonban az AR-V7-expresszió vizsgálómódszerei, mint reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR), immunhisztokémiai módszerek, illetve a keringő tumorsejtekben való meghatározás még nem standardizáltak és nem validáltak. Bár az eddigi eredmények biztatóak, az AR-V7-expresszió prediktív jelentőségét prospektív klinikai vizsgálatokban is igazolni kell (28).

A fentiek alapján jogosan fogalmazódik meg bennünk a kérdés, hogy abirateron- vagy enzalutamidkezelés során fellépő progresszió esetén van-e létjogosultsága a másik készítmény alkalmazásának. A kérdésben kis betegszámú, retrospektív adatelemzések állnak rendelkezésre, melyek alapján kemoterápiát követően az abirateron- és enzalutamidkezelés szekvenciális alkalmazásának hatékonysága bármelyik sorrendben limitált (29). Schrader és munkatársai 35, korábban docetaxel-, majd abirateronkezelésben részesült beteg enzalutamidkezeléssel elért eredményeit vizsgálták. Tíz (28,6%) betegnél tapasztaltak 50%-ot meghaladó PSA-csökkenést (szignifikáns biokémiai válasz). Azon betegeknél, akik PSA-ja a korábbi abirateronkezelés mellett több mint 50%-kal csökkent, a szignifikáns biokémiai válasz aránya 43,8%-osnak bizonyult, míg azoknál a betegeknél, akik abirateron mellett sem értek el szignifikáns biokémiai választ, csak 15,8%-os volt (30).

A negyedik, ligandumindependens, AR-independens fázisban a tumorsejtek az AR-jelátviteli útvonaltól függetlenül proliferálnak. A kissejtes és neuroendokrin prosztatadaganatok eredendően ebbe a csoportba tartoznak. Prostatadenocarcinoma esetében a betegség lefolyása során később, a tumorsejtek neuroendokrin transzdifferentiálódásával jön létre ez a stádium. Kialakulását az alacsony PSA mellett bekövetkező rapid tumorprogresszió és viszcerális áttétek megjelenése jelzi. Ezeknél a betegeknél hormonterápia értelemszerűen nem javasolt, platinabázisú kemoterápia (pl. cisplatin+etoposid) alkalmazandó (31).

#### *LHRH-agonista vagy -antagonista folyamatos alkalmazása*

Az autokrin és parakrin androgénszintézis és az androgénreceptor alternatív mechanizmusokkal történő aktivációja képezi az alapját a prosztatadaganat kasztrációrezisztens fázisba történő progressziójának. A gonadotropinfel szabadító hormon (GnRH) agonistákkal és antagonistákkal való kezelés folytatása a kasztrációrezisztens, metasztatikus betegségstádiumban is szükséges, mivel ezzel retrospektív vizsgálatok alapján megnövelhető a betegek túlélése. Taylor és munkatársai 341 beteg adatait elemezték. Azoknál a betegeknél, akiknél az androgéndepriáció felfüggesztették, az első évben 15–20%-os többletmortalitást észleltek (32). Trump és munkatársai kisebb betegszámú vizsgálatukban azoknál a betegeknél, akiknél a tesztoszteron kasztrációs szinten volt, hosszabb átlagos túlélést találtak (33).

#### *Kortikoszteroidok alkalmazása*

Vitatott kérdés a kortikoszteroidok alkalmazása (34) előrehaladott CRPC-ban. Egyfelől intrinsic antitumor-aktivitással rendelkeznek, monoterápiában csökkentik az ACTH-szintet és a szteroidszintézist. Az abirateron pre- és posztkemoterápiás,

placebokontrollált vizsgálatokban mindkét karon a betegek 2×5 mg prednisolon terápiában részesültek. A posztkemoterápiás COU-301 vizsgálatban a prednisolon karon 10,1%-os volt a PSA-válaszadási arány, a PSA-progresszióig eltelt idő 6,6 hónap. A COU-302 vizsgálatban kemonaiiv betegeknél 24%-os volt a PSA-válaszadási arány és 16%-ban tapasztaltak RECIST szerinti regressziót. Másfelől az antiandrogénekhez hasonló mechanizmussal alkalmazásuk progresszióhoz is vezethet. A dupla Thr877Ala és Leu701His mutációk megjelenésével az AR magas affinitású glükokortikoidreceptorként működik, mely kortizol és kortizon jelenlétében tumornövekedéshez és PSA-szekrécióhoz vezet.

Ezek alapján annak a megválaszolására, hogy a szteroidok adása potenciálisan rezisztenciához vezethet-e, újra kell értékelni szerepüket mind monoterápiában, mind kombinációban (abirateron, taxánok) való alkalmazásuk során. Arra, hogy monoterápiában befolyásolná a teljes túlélést, nincs elég evidencia. Az abirateron korai vizsgálataiból úgy tűnik, hogy a készítmény szteroid adása nélkül is biztonságosan alkalmazható. A CHARTED vizsgálat alapján a docetaxel is alkalmazható folyamatos szteroidadás nélkül.

### Alpharadin

Az alfa-sugárzó rádium-223 diklorid (rádium-223, alpharadin) a III-as fázisú ALSYMPCA klinikai vizsgálatban bizonyította hatékonyságát olyan tünetekkel járó csontáttétekben szenvedő, kasztrációrezisztens prosztatabeteg betegeknél, akiknél vizsцерális áttétek nem voltak kimutathatók. Az alpharadin az első, csontáttétrel összefüggő káros esemény késleltetésén és fájdalomcsökkentő hatásán túl a betegek átlagos túlélését is 3,6 hónappal megnövelte a placebo kapó betegcsoporthoz viszonyítva. A vizsgálatban korábban docetaxelkezelésben részesült betegek, illetve egyedülálló módon olyan betegek is részt vehettek, akik docetaxelkezelésre nem voltak alkalmasak, vagy azt visszautasították. A betegek 57%-a részesült megelőzően docetaxelkezelésben, míg 43%-uk kemoterápiát korábban nem kapott. Az elvégzett alcsoport-analízis szerint az alpharadin mindkét betegcsoportban kb. 30%-kal csökkentette a halálozás kockázatát (35). Az első panaszokat okozó, csonttal összefüggő esemény kialakulásáig eltelt idő szignifikánsan csökkent a korábban docetaxellel kezelt betegeknél, míg a kemoterápiá-naiv betegcsoportban szignifikáns csökkenés nem volt kimutatható. A korábban kemoterápiát kapó betegeknél gyakoribb volt a 3-4-es fokozatú thrombocytopenia (9% vs. 3%), a 3-4-es fokozatú anaemia és neutropenia előfordulási gyakorisága azonban azonosnak bizonyult a két alcsoportban.

Sartor és munkatársai az ALSYMPCA vizsgálatban részt vevő betegeknél azt elemezték, hogy az alpharadin/placebo kezelést követően kemoterápia biztonságosan al-

kalmazható-e. Az alpharadinkezelés után a betegek 15%-a, a placebokezelést követően a betegek 18%-a kapott kemoterápiát (docetaxel, mitoxantron vagy cyclophosphamid). A kemoterápiában részesült betegek átlagos túlélése jobbnak bizonyult a korábban alpharadinnal kezelt betegeknél, mint azoknál, akik placebo-t kaptak (15,6 vs. 14,6 hónap). A korábban alpharadinkezelésben részesült betegek átlagos hemoglobin-, neutrofil- és trombocitaértékei a kemoterápia alatt és után megegyeztek a megelőzően alpharadint nem kapó betegeknél mért átlagértékekkel. Az alpharadinkezelés tehát nem befolyásolta hátrányosan a későbbi kemoterápia hatékonyságát és tolerabilitását (36).

Tekintettel a különböző hatásmechanizmusra és mellékhatásprofilra, jogosan merül fel az alpharadin kombinálása egyéb, a betegek túlélését szintén megnövelő gyógyszerekkel. A docetaxellel való együttadást összevont I/II-es fázisú vizsgálatban elemzik. A kombináció legoptimálisabb dózisének a hathetente, összesen öt alkalommal adott 50 kBq/kg dózisú alpharadin bizonyult a standard dózisú és ütemezésű docetaxelkezelés mellé adva. A kombinált kezelés összehasonlítása a standard, önmagában adott docetaxelkezeléssel jelenleg folyamatban van. Az abirateronnal, illetve enzalutamiddal való kombinálás eredményességét és biztonságosságát jelenleg III-as fázisú klinikai vizsgálatokban elemzik (36).

Az alpharadin kifejlesztése során végzett alacsonyabb betegszámú, dóziskereső vizsgálatokban azt találták, hogy a jelenlegi terápiás dózishoz képest magasabb dózis alkalmazásával a fájdalomcsökkenés és a PSA-válasz aránya növekszik. Azoknál a betegeknél, akiknél az alpharadinkezelésre a szérumszintű alkalikus foszfatáz-értéke normalizálódott, szignifikánsan jobb túlélést észleltek, ami alapján az alkalikus foszfatáz változása a kezelés hatékonyságának biomarkere lehet. Az alpharadinkezelés reindukálása a korábban jól reagáló betegeknél szintén felmerül, létjogosultságát azonban még klinikai vizsgálatokban kell bizonyítani (37).

### Szekvenciák az új kezelési lehetőségek függvényében

Az 5 új elfogadott terápia pontos alkalmazási előírását korábban ismertettük, és bemutattuk a jelenleg zajló kombinációs vizsgálatokat is. Jelenleg arra vonatkozóan, hogy mi lenne az optimális szekvencia, illetve, hogy az új terápiák egymással való kombinációja a betegek számára klinikai előnyt jelenthet-e, nem áll rendelkezésre elég evidencia (38, 39). Egyelőre nincsenek meg azok a biomarkerek sem, amelyekkel személyre szabott kezeléseket alkalmazhatnánk.

### Milyen algoritmus alapján kezeljük betegeinket?

Ami leginkább meghatározhatja a terápiás döntést – a társbetegségeken kívül –, az, hogy a betegnek van-e tünete vagy sem. Ezenkívül fontos tényező a kezelések mellékhatásprofilja. Tünetmentes betegeknél első választás lehet,

**1. táblázat.** Nemzetközi ajánlások alapját képező klinikai vizsgálatok OS-ra vonatkozó eredményei

Vizsgálat neve	Év	Vizsgálati szerek	OS
TAX327	2004	docetaxel 3 hetente vs. mitoxantron	18,9 vs. 16,5 hónap
TROPIC	2010	cabazitaxel vs. mitoxantron; poszt docetaxel	15,1 vs. 12,7 hónap
IMPACT	2010	sipuleucel-T vs. placebo	25,8 vs. 21,7 hónap
COU-AA-301	2011	abirateron vs. placebo; poszt docetaxel	14,8 vs. 10,9 hónap
AFFIRM	2012	enzalutamid vs. placebo; poszt docetaxel	18,4 vs. 13,6 hónap
ALSYMPCA	2013	radium-223 vs. placebo	14,0 vs. 11,2 hónap
COU-AA-302	2014	abirateron vs. placebo; predocetaxel	34,7 vs. 30,3 hónap
PREVAIL	2014	enzalutamid vs. placebo; predocetaxel	32,4 vs. 30,2 hónap

amennyiben nem ismert vizsцерális áttét, a sipuleucel-T, amely Magyarországon nem elérhető.

Mind az abirateron, mind az enzalutamid tünetmentes betegeknel jelentősen késleltetheti a kemoterápia megkezdésének szükségességét. Fontos azonban megemlíteni, hogy a COU-AA-302-es törzskönyvező vizsgálatban vizsцерális áttétben szenvedő betegek nem vehettek részt, míg a PREVAIL vizsgálatban ez nem volt kizáró ok.

Doxetaxel utáni progresszióban abirateron, cabazitaxel, enzalutamid és az alpharadin adása egyaránt szóba jöhet, és evidenciák vannak arra vonatkozóan is, hogy bizonyos körülmények között a docetaxelkezelés is újraindítható. Nem szabad azonban megfeledkeznünk a CHAARTED vizsgálat eredményeiről sem, mely alapján várható, hogy a docetaxelkezelés szerepe teljesen át fog értékelődni metasztatikus prosztata daganatban.

Tekintettel arra, hogy inkurábilis betegségről van szó, a terápia megválasztásánál törekedjünk az ASCO panel (40) látszólag könnyen betartható üzenetét megfogadni, miszerint betegek számára igyekezzünk a legjobb életminőséget biztosítani, amilyen hosszú csak lehetséges. Az 1. táblázatban foglaltuk össze a nemzetközi ajánlások alapját képező klinikai vizsgálatok OS-ra vonatkozó eredményeit.

#### Követés

Fontos kérdés a betegek követése. Egyelőre egyik nemzetközi guideline sem közöl a követésre algoritmust. A törzskönyvezett terápiák esetén és a jelenleg is futó klinikai

vizsgálatokban háromhavonta történik PSA-, mellkasi, hasi CT- és csontscan vizsgálat. Magyarországon az új endokrin terápiák egyedi méltányossági kérelemmel érhetőek el. A biztosító 3 havonként hosszabbítja meg regresszió vagy stabil betegség esetén az engedélyt, de nem ad ajánlást arra vonatkozóan, hogy milyen vizsgálatokat kötelező elvégezni betegeknek. Ugyanakkor a jelenleg CRPC-ban futó vizsgálatoknál a PSA értékelése kezd teljesen háttérbe szorulni, a képalkotó vizsgálatok eredményei és a beteg állapota határozza meg a progressziót.

Fontos felhívni a figyelmet a flare-up jelenségre a progresszió megítélésénél. Docetaxelkezelésnél került leírásra, hogy a terápia megkezdésétől számított első 3 hónapban a képalkotók egyértelmű progressziót írtak le, miközben a PSA több mint 50%-kal csökkent. Természetesen ilyenkor a terápiát folytatni kell. Az új endokrin terápiáknál is megfigyeltek hasonló jelenséget. Az abirateron fázis II-es vizsgálatánál kemonaiiv betegeknek figyeltek fel hasonló jelenségre (41). Csontáttétek fellángolása esetén (flare-up) a kezelés első 3 hónapját követően elvégzett csontscan egyértelmű progressziót igazolt, miközben a PSA több mint 50%-os csökkenést mutatott, majd a következő csontscan már javulást írt le. A vizsgálatban 33 beteg vett részt, induláskor 26 betegnek volt csontmetasztázisa. 23 betegnél merült fel csontscan flare lehetősége. Tíz betegnél igazolódott a később elvégzett csontscan alapján, tehát a bevont betegek 30%-ánál észlelték a jelenséget.

A jelenség ismerete rendkívül fontos a klinikai gyakorlatban. Nem véletlen, hogy a PCWG2 a következőképpen definiálja a csontscan-progressziót: az első csontscan a kezelés megkezdésétől számított 12. héten történjen, progresszió gyanúja merül fel, ha minimum 2 új lézió jelent meg, és minimum 6 hét elteltével elvégzett ún. megerősítő csontscan újabb két léziót ír le (a kiinduláshoz képest több mint 4 új lézió).

A radiológiai válasznak szenzitív prediktora lehet a székum alkalikus foszfatáz és az oszteokalcin változása már akár egy hónap elteltével is.

Jelenleg progresszió megítélésénél a PSA, képalkotók (RECIST) eredményeit és a beteg klinikai állapotát együttesen kell értékelni. Progresszióknál mindhárom tényező negatív irányba történő változásának kell bekövetkeznie. Ha a betegnél a PSA emelkedik és a képalkotó is progressziót mutat a kezelés első 3 hónapjában, de a beteg általános állapota javul, akkor a kezelést folytatni kell.

#### IRODALOM

1. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev CD009266, 2014

2. Crawford E, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 321:419–424, 1989
3. Eisenberger MA, Blumstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 339:1036–1042, 1998
4. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355:1491–1498, 2000
5. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 368:1314–1325, 2013
6. Crook J, O'Callaghan C, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 367:895–903, 2012
7. Merseburger AS, Gabriel PH, von Klot CA. An update on enzalutamide in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 7:9–21, 2015
8. Tombal B, Borre M, Rathenborg P, et al. Long-term efficacy and safety of enzalutamide monotherapy in hormone-naïve prostate cancer: 1- and 2-year open-label follow-up results. *Eur Urol* 2015 doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.027
9. Amaral TM, Macedo D, Fernandes I, et al. Castration-resistant prostate cancer: mechanisms, targets, and treatment. *Prostate Cancer* 2012: 327253, 2012
10. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 112:2393–2400, 2008
11. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 324:787–790, 2009
12. Saad F, Gleason D, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458–1468, 2002
13. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822, 2011
14. Smith M, Halabi S, Ryan C, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 32:1143–1150, 2014
15. Sweeney C, Chen Y, Carducci M, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 32(5s): abstr LBA2, 2014
16. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:149, 2013
17. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 117:2077–2085, 2011
18. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 31:3800–3806, 2013
19. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol* 23(Suppl 10):251–258, 2012
20. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 13:8–10, 1995
21. Bhattasali O, Chen LN, Tong M, et al. Rationale for stereotactic body radiation therapy in treating patients with oligometastatic hormone-naïve prostate cancer. *Front Oncol* 3:293, 2013
22. Decaestecker K, De Meerleer G, Ameye F, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 14:671, 2014
23. Fizazi K, Jones R, Oudard S, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *J Clin Oncol* 33:723–731, 2015
24. Agarwal N, Di Lorenzo G, Sonpavde G, et al. New agents for prostate cancer. *Ann Oncol* 25:1700–1709, 2014
25. Nelson PS. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer. *J Clin Oncol* 30: 644–646, 2012
26. Zhang H, Zhan Y, Liu X, et al. Splicing variants of androgen receptor in prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol* 1:18–24, 2013
27. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028–1038, 2014
28. Antonarakis ES. Predicting treatment response in castration-resistant prostate cancer: could androgen receptor variant-7 hold the key? *Expert Rev Anticancer Ther* 15:143–145, 2015
29. Francini E, Petrioli R, Roviello G. No clear evidence of a clinical benefit of a sequential therapy regimen with abiraterone acetate and enzalutamide. *Expert Rev Anticancer Ther* 14:1135–1140, 2014
30. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 65:30–36, 2014
31. Vlachostergios PJ, Papandreou CN. Targeting neuroendocrine prostate cancer: molecular and clinical perspectives. *Front Oncol* 2015 doi: 10.3389/fonc.2015.00006
32. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:2167–2172, 1993
33. Trump DL, Havlin KH, Messing EM, et al. High-dose ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate cancer: endocrinologic and clinical effects. *J Clin Oncol* 7:1093–1098, 1989
34. Lorente D, Mateo J, Zafeiriou Z, et al. Switching and withdrawing hormonal agents for castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 12:37–47, 2015
35. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 15:1397–1406, 2014
36. Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. Safety of cytotoxic chemotherapy following radium-223 chloride (RA-223) therapy in the phase 3 ALSYMPCA study in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *ESMO Congress, 2012, Poster 936P*
37. Anido Herranz U, Fernández Calvo O, Afonso Afonso FJ, et al. Radium-223 dichloride: a new paradigm in the treatment of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 15:339–348, 2015
38. van Dodewaard-de Jong JM, Verheul HM, Bloemendaal HJ, et al. New treatment options for patients with metastatic prostate cancer: what is the optimal sequence? *Clin Genitourin Cancer* 2015 doi: 10.1016/j.clgc.2015.01.008
39. Markowski MC, Pienta KJ. Therapy decisions for the symptomatic patient with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2015 DOI: 10.4103/1008-682X.150843
40. Basch E, Loblaw A, Thomas K, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 32:3436–3448, 2014
41. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 17:4854–4861, 2011