

# A kasztrációrezisztens prosztata daganatok onkológiai kezelése

Petrányi Ágota

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

Az elmúlt néhány évben a kasztrációrezisztens prosztatarák (CRPC) kezelésében igen jelentős fejlődés következett be. Bár az áttétes prosztatarák továbbra is gyógyíthatatlan betegség, nagyot léptünk előre a terápiás lehetőségek szempontjából. Az új szerek kifejlesztésénél a prosztata daganatok progressziójában kiemelt szerepet játszó molekuláris célpontokra összpontosítottak, mint az androgénreceptor (AR) és a növekedési faktorok jelátviteli útjaira, az immunrendszer működésére és a csontáttétképzés molekuláris célpontjára. Az első kemoterápiás protokoll, mely bizonyítottan meghosszabbítja a betegek túlélését, a 2004-ben elfogadott docetaxel/prednizon kombináció volt. A teljes túlélési idő szempontjából az elkövetkező évben nem történt jelentős előrelépés, de az utóbbi 2 év a mCRPC kezelésében egy új és izgalmas korszak kezdetét hozta. Fázis III-as klinikai vizsgálatok igazolták a cabazitaxel, az abirateron-acetát, a sipuleucel-T és a denosumab terápiás hasznát. Várható, hogy a rádium-223-klorid és az MDV3100 készítményeket is rövid időn belül bevezetik a klinikai gyakorlatba, mivel fázis III-as vizsgálatok szerint meghosszabbítják a teljes túlélést. Egyéb új szerekkel monoterápiában (TAK-700, cabozantinib, tasquinimod, PROSTVAC-VF, ipilimumab), illetve docetaxellel kombinációban (custirsén, aflibercept, dasatinib, zibotentan) is terveznek fázis III-as vizsgálatokat, illetve folyamatban lévő vizsgálatok eredményeit várjuk, és vannak reménykeltő új molekulák is. A jelen cikk megírásának az volt a célja, hogy a különböző molekuláris útvonalak szerint összefoglalja az áttétes, kasztrációrezisztens prosztatarák kezelésének legjelentősebb eredményeit és ezeknek a betegség kezelésében várható hatását. Magyar Onkológia 56:219-228, 2012

**Kulcsszavak:** kasztrációrezisztens prosztata daganat, kemoterápia, célzott terápia, csontáttét, molekuláris célpontú terápia, immunterápia

*The last several years have seen extraordinary progress in the management of patients with castration resistant prostate cancer (CRPC). Although metastatic prostate cancer remains an incurable disease, substantial advances have been made in therapeutic options. Development of novel agents that modulate the androgen receptor pathway, growth factor signalling pathways, and immune function and bone targeting pathways has been the focus of therapeutic strategies because of its significance in the biology of prostate cancer progression. In 2004, docetaxel/prednisone was the first therapy shown to prolong survival. For the next 6 years, no substantial progress was made in prolonging survival, but the latest 2 years have marked the beginning of a new and exciting era for the treatment of mCRPC. Based on phase III clinical trials cabazitaxel, abiraterone acetate, sipuleucel-T and denosumab represent available therapeutic options in this setting, radium-223 chloride and MDV3100 demonstrated a survival advantage in phase III trials and the road for their introduction in clinical practice is rapidly ongoing. Results are also awaited for phase III studies currently underway or planned with new drugs given as monotherapy (TAK-700, cabozantinib, tasquinimod, PROSTVAC-VF, ipilimumab) or in combination with docetaxel (custirsén, aflibercept, dasatinib, zibotentan), while other emerging molecules have shown hopeful results. The aim of this review is to summarize the most important new findings for metastatic CRPC (mCRPC) according to the different molecular pathways and to discuss their potential influence on future management of this disease.*

Petrányi A. The treatment of castration-resistant prostate cancer. Hungarian Oncology 56:219-228, 2012

**Keywords:** castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, targeted therapy, bone targeting therapy, immunotherapy

Levelezési cím: Dr. Petrányi Ágota, Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, 1097 Budapest, Gyáli út 5-7.  
Telefon: (06-70) 223-4400, Fax: (06-1) 455-8107, e-mail: apetranyi@laszlokorhaz.hu

Közlésre érkezett: 2012. július 6. • Elfogadva: 2012. október 3.

## BEVEZETÉS

A prosztatatarák a férfiak második leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú folyamata, és a daganat okozta halálozás szempontjából Magyarországon a harmadik-negyedik helyen áll. Előfordulása az életkor növekedésével párhuzamosan nő, igen ritka 50 éves kor alatt, és az esetek 85%-a 65 évnél idősebbeknél kerül felfedezésre. A prosztata rosszindulatú daganatainak 95%-a adenocarcinoma, 70%-ban a perifériás mirigyekből ered, és döntő többségük többszörös (10). A tumorok morfológiailag meglehetősen egységes képet mutatnak, azonban biológiai viselkedésük alapján igen heterogének. A prognózis és a terápia megválasztása szempontjából kiemelt jelentőségű a daganat differenciáltsága (Gleason-grade), kiterjedése, a diagnóziskor észlelt PSA-szint, a beteg életkora, általános állapota, társbetegségei. A diagnózis idején lokális folyamat és jó prognosztikai faktorok esetén az 5 éves túlélési arány megközelíti a 100%-ot (35). A lokalizált daganatos betegek egy részénél azonban a definitív célú sebészeti, vagy sugárkezelés ellenére biokémiai relapszus alakul ki, melynek első jele az emelkedő PSA-szint lehet. Ilyenkor 30–70%-ban válik metasztatikussá a betegség. Ez különösen a magas kockázatú folyamatokban (cT3, Gleason score >7, PSA >20 ng/ml), leginkább a fiatalabb betegeknél észlelhető (16, 39). A diagnózis idején már metasztatikus folyamatok, vagy az elsődleges terápia után progrediáló prosztatadaganatok esetén korlátozottak a terápiás lehetőségek.

## A KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATADAGANAT (CRPC) MEGHATÁROZÁSA

Huggins és Hodges 1941-ben számoltak be arról, hogy sebészeti kasztrációval és ösztrogén alkalmazásával metasztatikus prosztatadaganatos betegnél regressziót értek el (32), azóta a lokálisan előrehaladt vagy metasztatikus prosztatadaganatos betegek elsővonalis kezelése a hormonterápia. A prosztatatarák kialakulásában és progressziójában ugyanis kulcsszerepük van az androgéneknek. Élettani körülmények között a hipotalamuszban a GnRH pulzálóan szekretálódik, majd a hipofízisben a kiválasztódott hormon az LH és az FSH termelését befolyásolja, melyek közül az előbbi a here Leydig-sejtjeiben a tesztoszteronszintézist serkenti. Az androgénhatást csökkentő kezelésre a betegek 80–90%-a jól reagál, a terápiás válasz hossza általában 18–24 hónap, és az 5 éves túlélési arány 20% (56, 63). Annak ellenére, hogy a hormonkezelés hatására a szérumszintű tesztoszteron a kasztrációs szintre csökken, idővel szinte minden betegnél progresszió jön létre, és kialakul a kasztrációrezisztens prosztatadaganat (CRPC). Kasztrációrezisztens állapotról beszélünk, ha a szérumszintű tesztoszteron kasztrációs szintje el-

lenére a PSA a nadírt 50%-kal meghaladja, vagy új csont-, illetve lágyrészattét jelenik meg, illetve a korábban meglévő progrediál (6). Régebben hormonrezisztensnek, illetve androgénfüggetlennek nevezték, ha a standard hormonterápia ellenére a betegség előrehaladt. A jelen meghatározás azonban figyelembe veszi, hogy ilyenkor az androgénreceptorok expressziója általában megőrzött, és ennek ellenére alakul ki a funkcionális inaktíválás. A progresszió feltételezett leggyakoribb okai valamely növekedési faktor-receptor fokozott működése, a proliferációt elősegítő, differenciálódást gátló gének amplifikációja, a proapoptotikus gének inaktíválódása, illetve antiapoptotikus gének túlműködése. A betegek mintegy 20%-a reagál hormonkezelés váltására, melynek hátterében az androgénreceptorok mutációja, vagy az androgén-jelátviteli kaskádban létrejövő változás állhat (62). A hormonmegvonás hatása azonban ezekben az esetekben is csak átmeneti. A klinikai gyakorlatban azonban el kell különíteni a kezelést igénylő metasztatikus prosztatatarákat a tünetmentes betegnél emelkedő PSA-szinttől. A CRPC-s betegeknél továbbra is előnyt jelent a folyamatos androgéndepriváció, mivel az androgénérzékeny klónok ilyenkor is jelen lehetnek (59).

## CITOSZTATIKUS TERÁPIA

A 90-es évek közepéig a prosztatatarákat kemoterápiára rezisztens daganatnak tartották. Számos szerző megállapította, hogy a vizsgált citosztatikus szerek, mint az antraciklinek, alkiláló szerek, antimetabolitok, platinavegyületek és topozimeráz-gátlók mellett csak alacsony, átlagban 8,7%-os válaszadási arányt tudtak elérni. A vinblasztin/esztramusztin kombináció ígéretesnek tűnt, azonban alkalmazásának a kezelés jelentős mellékhatásai szabtak gátat (31). Az ebben az időben végzett vizsgálatok eredményeit igen nehéz összevetni, mivel a terápiás válasz megítélésére nem voltak meghatározott, egységes kritériumok. A kasztrációrezisztens prosztatadaganatos betegek közel 80%-ánál nincs mérhető parenhimás metasztázis. Az 1990-es évek elején vált a klinikai gyakorlatban a PSA-mérés széles körben elérhetővé, és 1999-ben, egy konszenzus konferencián határozták meg, hogy klinikai vizsgálatokban, amennyiben nincs klinikai és radiológiai progresszió, az 50%-os PSA-csökkenést részleges válasznak tekintik, ha ez a változás 4 héttel később is fennáll (52). A prosztatadaganatok esetén a kezelés hatékonyságára nem csak a nem csonteredetű áttétek RECIST kritériumok szerinti változása utal, hanem az is, ha a terápia 8. hetében PSA-csökkenés következik be, vagy ha a korábban panaszkat jelző betegek tüneteinek mérséklődtek.

Tannock és mtsai 1996-ban adták közre fázis III-as vizsgálatuk eredményét, melyben a prosztatatarák okozta tünetek mérséklődése (29% vs. 12%,  $p=0,01$ ) és a terápi-

ás válasz hossza (43 hét vs. 18 hét,  $p < 0,0001$ ) tekintetében szignifikáns mértékű választ értek CRPC-s betegeknél mitoxantron/prednizon alkalmazásával a csak prednizont kapó kontroll karhoz képest (67). Egy másik vizsgálat alapján a mitoxantron/hidrokortizon-kezelés növelte a progresszióig (TTP) és a kezelés hatástalanságáig eltelt időt (TTF) a csak hidrokortizont kapó csoporthoz viszonyítva, azonban a teljes túlélés (OS) nem javult (38). Egy másik fázis III vizsgálatban tünetmentes CRPC-s betegnél a mitoxantron/prednizon alkalmazásával az 50%-nál nagyobb PSA-csökkenés tekintetében szignifikáns eredményt értek el a csak prednizont kapó betegekhez képest (48% vs. 24%,  $p = 0,007$ ), azonban a kezelés hatástalanságáig valamint a progresszióig eltelt idő és a medián teljes túlélés tekintetében nem volt különbség (7). Ezen eredmények alapján fogadták el a mitoxantron a kasztrációrezisztens prosztata daganatok okozta tünetek csökkentése céljából adott kezelésként, és 1996 után a kemoterápia hatékonyságának megítélésekor a referenciakezelést jelentette (17, 36).

## DOCETAXEL, A CRPC STANDARD ELSŐVONALÚ KEZELÉSE

2004-ig kellett várni olyan kontrollált randomizált vizsgálat eredményeire, melyben metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata daganatok esetén kemoterápiás kezeléssel túlélesi előnyt lehetett igazolni. A docetaxel hatékonyságát a TAX 327 és a SWOG (Southwest Oncology Group) 99-16 vizsgálatok bizonyították (50). A TAX 327-es vizsgálatban 1006 beteg vett részt, akik napi 10 mg prednizon alkalmazása mellett három karon, 3 hetente 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt, vagy 6 hetes ciklusban 5 alkalommal hetente 30 mg/m<sup>2</sup> docetaxelt, illetve 3 hetente 12 mg/m<sup>2</sup> mitoxantron kaptak. A háromhetente adott docetaxel-kezelés a mitoxantron-terápiával összehasonlítva szignifikánsan jobb medián túlélést (mOS) (19,2 hónap vs. 16,3 hónap,  $p = 0,004$ ) és 3 éves túlélést (18,6% vs. 13,5%) eredményezett. Emellett szignifikáns javulást hozott a >50%-os PSA-csökkenés (45% vs. 32%,  $p < 0,001$ ), a fájdalom mérséklődése (35% vs. 22%,  $p = 0,01$ ) és az életminőség javulása (22% vs. 13%,  $p = 0,01$ ) tekintetében is (67). A túlélés szempontjából a docetaxel 3 hetente történő alkalmazása előnyösebb, mint a 6 hetes ciklusban 5 alkalommal hetente egyszeri protokoll, amely azonban jobban tolerálható (8).

A SWOG 99-16 vizsgálatban 770 metasztatikus CRPC-s beteg bevonásával a docetaxel/esztramusztin-kezelés és a mitoxantron/esztramusztin-terápia eredményeit vetették össze, és a TAX 327-es vizsgálatral egyezően a docetaxel szignifikánsan jobb eredményeket hozott a medián túlélés (17,5 hónap vs. 15,6 hónap,  $p = 0,02$ ), a progresszióig eltelt idő (6,3 hónap vs. 3,2 hónap,  $p < 0,001$ ) és a >50%-os PSA-csökkenés (50% vs. 27%,  $p < 0,001$ ) tekintetében (66).

A docetaxel-kezelés mellett a legjelentősebb mellékhatások az alopecia (65%), letargia (53%), körömváltozások (30%), neutropénia (32%), hasmenés (32%) és neuropátia (30%) voltak. Neutropéniás szepszis a betegek 3–5%-ánál alakult ki. A kezelés okozta halálozás 1% alatti volt (9). Az esztramusztin mellett észlelt relatív magas tromboembóliás és egyéb toxicitás miatt a docetaxel/prednizon-kezelést tartják javasolhatónak (14).

2004 májusa óta a docetaxel/prednizon (vagy prednizon) terápiás protokoll az elfogadott standard kezelés a metasztatikus CRPC esetén. Jelenleg hazánkban is ez a finanszírozott standard kemoterápiás protokoll.

A docetaxel más citosztatikus szerrel való kombinációja hatékonyságának felmérésére is folytak vizsgálatok. Fázis II-es vizsgálatok alapján hetente adott docetaxel/capecitabin kombinációval >50%-os PSA-csökkenés a betegek 68–73%-ánál volt kimutatható, az mOS 17,7–22 hónapnak adódott (22, 69). A kezelés jól tolerálható, hematológiai mellékhatásai enyhék voltak, Gr 3–4 nemkívánatos esemény a bőr- és körmötünetek voltak (40). (A capecitabint ebben az indikációban még nem törzskönyvezték.)

Az antiproliferatív hatású kalcitriolt (1,25-dihidroxi-kolekalciferol), mely a D3-vitamin biológiailag aktív formája, kombinálták docetaxel-kezeléssel metasztatikus CRPC-s betegeknél. Egy intézményen belüli fázis II-es vizsgálat alapján >50%-os PSA-csökkenés a betegek 81%-ánál volt észlelhető, az mPFS 11,4 hónapnak, az mOS 19,5 hónapnak adódott. Az ASCENT fázis II-es vizsgálatban a docetaxel mellett szájon át szedhető nagy dózisú kalcitriolt alkalmaztak, és azt tapasztalták, hogy a docetaxel/kalcitriol kombináció esetén kisebb volt a halálozási arány és a kemoterápia jobban viselhető volt, a kezelés okozta toxicitás csökkent. Ezen adatok alapján tervezték meg az ASCENT 2 fázis III-as vizsgálatot, melybe 1200 beteget terveztek bevonni, azonban mintegy 900 beteg bevonása után a vizsgálatot lezárták a kalcitriol/docetaxel karon észlelt magasabb halálozási arány miatt (14).

## MÁSODVONALÚ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Amennyiben a docetaxel-kezelést nem progresszió, vagy tolerálhatatlan mellékhatások miatt szakították meg, a kezelés reindukciója lehetséges (4, 44). Eymard és mtsai multicentrikus vizsgálatukban docetaxel reindukciós kezelést alkalmaztak korábban terápiára reagáló betegeknél. >50%-os PSA-csökkenés a betegek 48%-ánál jött létre, a medián túlélés 16 hónapnak adódott. A terápiát a betegek jól tolerálták, Gr 3–4 hematológiai mellékhatás mindössze a betegek 6%-ánál jelentkezett (21, 51).

A mitoxantron-terápia docetaxel-refrakter mCRPC-s betegeknél másodvonaltan korlátozott hatékonyságot mu-

tat, emellett jelentős toxicitással is jár. Vizsgálatok alapján >50%-os PSA-csökkenés mindössze a betegek 5,9–20%-ánál jön létre, míg Gr 3–4 neutropénia a betegek 68%-ánál alakul ki (8, 46). A mitoxantron/prednizonon-kezelés Magyarországon a docetaxel/prednizonon mellett a másik finanszírozott terápiás protokoll.

A satraplatin egy szájon át alkalmazható 3. generációs platinaszármazék, mCRPC-ben első vonalban alkalmazva egy fázis III-as vizsgálat szerint prednizzonnal együtt adva a progressziómentes túlélést szignifikánsan növelte a prednizon karhoz képest (5,2 hónap vs. 2,5 hónap,  $p=0,023$ ), azonban a medián teljes túlélést szignifikánsan nem növelte (14,9 hónap vs. 11,9 hónap,  $p=0,579$ ). A SPARC fázis III-as vizsgálat másodvonaltban mérte fel a satraplatin/prednizon hatékonyságát, és bár a PFS tekintetében itt is szignifikáns eredményt értek el (11,1 hét vs. 9,7 hét,  $p<0,001$ ), a medián túlélés a két karon megegyezett (61,3 hét vs. 61,4 hét) (64). Európában a satraplatint még nem törzskönyvezték.

A cabazitaxel-terápia jelentős áttörést hozott kasztrációrezisztens prosztatadaganatok másodvonaltbeli kezelésében, ez volt az első, a teljes túlélés tekintetében bizonyítottan hatékony másodvonaltú kezelés. A taxánszármazékok citosztatikus hatása azon alapul, hogy elősegítik a tubulin stabil mikrotubulusokká történő alakulását és gátolják a mikrotubulin szétválását. A paclitaxel és a második generációs docetaxel nagy affinitással kötődnek a P-glikoproteinhez (P-gp), és ezen interakció után egy ATP-függő pumpamechanizmuson keresztül kikerülnek a sejtéből, így az intracelluláris koncentrációjuk jelentősen lecsökken. Vizsgálatok szerint azon daganatsejtek, melyekben a P-gp jelentős expressziója kimutatható, taxánterápiára rezisztensek (11, 29).

A cabazitaxel egy félszintetikus taxánszármazék, melyet úgy fejlesztettek ki, hogy alacsony legyen a P-gp-affinitása. Preklinikai vizsgálatokban a vér-agy gáton való penetrációja jelentősen jobb, mint a paclitaxel vagy docetaxel vegyületeké (2). A TROPIC fázis III-as vizsgálatban docetaxel-tartalmú kemoterápiás kezelés mellett progrediáló 755 mCRPC-s betegnél 3 hetente cabazitaxelt és napi 10 mg prednizont, illetve 3 hetente mitoxantront alkalmaztak. A cabazitaxel-terápia szignifikánsan növelte a medián progressziómentes túlélést (2,8 hónap vs. 1,4 hónap), a medián teljes túlélést (15,1 hónap vs. 12,7 hónap), és csökkentette a halálozás valószínűségét (HR: 0,70,  $p<0,0001$ ). A neutropénia a leggyakoribb Gr 3–4 toxicitás, mely a cabazitaxel karon a betegek 82%-ánál volt észlelhető, míg a mitoxantront kapó csoportban 58%-os volt az előfordulási aránya (19, 48, 49).

A vizsgálat eredményei alapján az FDA 2010 júniusában, az EMA 2011 januárjában fogadta el a cabazitaxelt a docetaxel-terápia mellett progrediáló metasztatikus

CRPC-s betegek másodvonaltú kezelésére. Magyarországon azonban ez a centrálisan törzskönyveztetett készítmény még nem része a finanszírozott daganatellenes protokolloknak.

Két folyamatban lévő vizsgálat, a FIRSTANA és a PROSELICA, a cabazitaxel esetleges dózisredukciója érdekében első-, vagy másodvonaltban különböző dózisban (20 és 25 mg/m<sup>2</sup>) alkalmazott cabazitaxel-kezelés terápiás hatékonyságát és a kezelés mellékhatásának alakulását kívánja felmérni, mivel az eddig alkalmazott séma mellett jelentkező mielotoxicitás miatt gyakran dóziscsökkentésre volt szükség.

## AZ ANDROGÉNRECEPTOR- ÉS A SZTEROID-BIOSZINTÉZIS CÉLPONTÚ TERÁPIA

Kutatások szerint a kasztrációrezisztens prosztatadaganatok nagy részében az androgénfüggő jelátviteli utak aktívak, az androgénszabályozás alatt álló gének expressziója kimutatható, az intratumorális androgénszint az alacsony tesztoszteronszint ellenére magas, gyakran a kasztrációrezisztencia kialakulása mellett az androgénreceptorok amplifikációja mutatható ki (21, 59).

Az abirateron-acetát egy kis molekulású, szájon át alkalmazható pregnenolon-analóg, mely az androgénbioszintézis egyik kulcsenzimének, a CYP 17-nek irreverzibilis gátlója. Hatékonysága 10–30-szorosa a nem szelektív gátló ketokonazolénak. Leggyakoribb mellékhatásai a vérnyomás emelkedése, a hipokaliémia és az ödéma megjelenése, melyek azonban mineralokortikoid antagonistákkal vagy alacsony dózisban adott kortikoszteroidokkal uralhatók. A korai fázis I/II-es, valamint a fázis II-es vizsgálatokban docetaxel-kezelés mellett progrediáló és kemoterápiában még nem részesült betegeknél is felmérték a hatékonyságát. 50%-ot elérő PSA-csökkenést a kemoterápia-naiv betegek 67%-ában, illetve docetaxel-kezelést követően 51%-ban észleltek, a medián progressziómentes túlélés pedig 225 nap illetve 169 nap volt (5, 53).

A COU-AA-301 fázis III-as kettőskarú, vak, placebo-kontrollált randomizált vizsgálatban a docetaxel-terápia mellett progrediáló prosztatadaganatos betegek egyik csoportja abirateron-acetát/prednizonon-kezelésben részesült, a másik csoport csak prednizonon-terápiát kapott. Az abirateron-acetát szignifikánsan emelte a túlélést (14,8 hónap vs. 10,9 hónap, HR 0,65; 95% CI 0,54–0,77,  $p<0,001$ ), a PSA progresszióig eltelt időt (10,2 hónap vs. 6,6 hónap,  $p<0,0001$ ), a radiológiai progresszióig eltelt időt (5,6 hónap vs. 3,6 hónap,  $p=0,0001$ ) és a PSA válaszadási arányt (29,1% vs. 5,5%,  $p<0,0001$ ) (47). A később, átlagosan 20,2 hónapos utánkövetéskor talált adatok szerint tovább emelkedett a túlélésben a különbség (15,8 hónap vs. 11,2 hónap; HR=0,74(0,64–0,86),  $p<0,0001$ ) a placebohoz képest (27). A vizsgálat alapján

megállapítható, hogy a gyógyszeres vagy sebészeti kasztráció ellenére progrediáló prosztata daganatos betegek kezelésének célpontja lehet a perzisztáló androgénbioszintézis gátlása (71). Jelenleg kemoterápiás kezelésben nem részesült metasztatikus, tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató CRPC-s betegek bevonásával folyik egy fázis III-as vizsgálat (COU-AA-302) az abirateron-acetát/prednizon-terápia hatékonyságának megítélésére, amelynek az eredményét ismertették a 2012-es ASCO-n. Az ott elmondottak szerint az abirateron-acetát/prednizon a placebo/prednizon-kezeléshez képest késleltette a betegség progresszióját (PSA szerint mPFS 8,5 vs 6,6 hónap, radiológiai mPFS 5,6 vs 3,6 hónap, mindkét esetben  $p < 0,0001$ ), növelte a betegek túlélését (mOS 15,8 vs. 11,2 hónap,  $p < 0,0001$ ), megnyújtotta betegek tünetmentes vagy minimális tüneteket mutató túlélését (opiáthasználattal eltelt idő mediánja: NR vs. 23,7 hónap). Ezen eredmények alapján adták be a törzskönyvezésre egyidejűleg az FDA-hez és az EMA-hez (27, 55).

2011 áprilisában az FDA, 2011 júliusában az EMA befo-gadta az abirateron-acetátot a metasztatikus CRPC-s betegek docetaxel-kezelést követő, másodvonalis kezelésének, nálunk azonban nem tartozik még a finanszírozott protokollok közé (1).

A TAK-700 egy szájon át szedhető, szelektív, reverzibilis CYP17-gátló. A CYP17 által katalizált két enzim közül a 17,20-hidroxiláz aktivitását gátolja. Mivel azonban a 17-hidroxiláz aktivitását csak kismértékben befolyásolja, nem szükséges kiegészítő szteroidpótlás. Fázis I/II-es vizsgálat alapján a szer kemoterápiás kezelésben még nem részesült betegeknek jól tolerálható, hatékony terápia (54). A vizsgálat II. fázisában 97 beteg kapott TAK-700-at. A leggyakoribb mellékhatások a fáradtság (72%), a hányinger (44%) és a székrekedés (31%) voltak. 43 RECIST szerint értékelhető beteg közül 6-nál jött létre részleges válasz (PR), 23-nál volt stabil a betegség (SD), és 9-nél progrediált a folyamat (PD). A 12. heti PSA válaszadási arány az egyes kezelési csoportokban hasonló volt, a teljes válaszadási arány (ORR) 53%-nak adódott (1). Kemoterápiában már részesült, illetve kemoterápia-naiv metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata daganatos betegek bevonásával jelenleg folynak a fázis III-as vizsgálatok (56).

## MÁSİK TERÁPIÁS LEHETŐSÉGET JELENT AZ ANDROGÉNRECEPTOR (AR) DIREKT GÁTLÁSA

Az MDV3100 egy AR-antagonista készítmény, mely megakadályozza az androgén receptorhoz való kötődését, gátolja a receptor nukleáris transzlokációját és a koaktivátorok termelődését (70). Az első generációs AR-antagonisták, mint például a bikalutamid vagy a flutamid a 80-as évek óta az előrehaladt prosztatarákok standard terápiájához tartoznak.

Azonban a terápiás hatékonyságukat csökkenti, hogy az AR-hez reverzibilisen kötődnek, valamint androgénagonista tulajdonságuk, melyre az utal, hogy az alkalmazásuk mellett az AR nagyobb mennyiségben expresszálódik (68).

Az új generációs antiandrogének, mint az MDV3100, nagyobb affinitással kötődnek az AR-hez, mint a bikalutamid, miközben nincs agonista tulajdonságuk. AR overexpressziója esetén gátolják az AR sejtmagi transzlokációját, a koaktivátorok felvételét és a DNS-kötődést. Fázis I/II-es vizsgálatok alapján hormonkezelés mellett progrediáló prosztata daganatos betegek 43%-ánál az MDV3100-terápia >50%-os PSA-csökkenést eredményezett (68). Egy másik fázis I/II-es vizsgálat mind kemoterápia mellett progrediáló, mind kemoterápiában nem részesült metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata daganatok esetén igazolta az MDV3100 jelentős daganatgátló hatását. Kutatások szerint vannak olyan androgénreceptor-variánsok, ahol a ligandkötő domén hiányzik, ennek ellenére az MDV3100 ezeknek az expresszióját is gátolta, vagyis ez lehet az egyik magyarázata, hogy a szer a mutáns androgénreceptorok okozta androgénérzéketlen daganatok esetén is hatékony lehet. Az MDV3100 a klinikai vizsgálatok szerint jól tolerálható készítmény, legjelentősebb mellékhatása a fáradtság, mely dózismódosítással általában csökkenthető (3).

Jelenleg két fázis III-as vizsgálat folyik, az egyik előzetesen kemoterápiában nem részesült (PREVAIL), a másik docetaxel-kezelés után lévő (AFFIRM) metasztatikus CRPC-s férfiak bevonásával az MDV3100 hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére (57). 2011 novemberében az AFFIRM interim analízis alapján az MDV3100 4,8 hónapos előnyt hozott medián teljes túlélés tekintetében a placebo-csoporthoz viszonyítva (18,4 hónap vs. 13,6 hónap), és a halálozás valószínűségét 37%-kal csökkentette. Ezen eredmények után a vizsgálat korai bezárását kezdeményezték, és azt javasolták, hogy az addig a placebo karon lévő betegeknek is alkalmazzák a továbbiakban az MDV3100-at (58).

## CÉLZOTT TERÁPIÁK

### *Vaszkulárisan célzott kezelések*

A bevacizumab egy angiogén citokint, a VEGF-et gátló humanizált monoklonális antitest. A fázis II-es CALGB 90006 vizsgálatban korábban kemoterápiában nem részesült metasztatikus CRPC-s betegeknek bevacizumab/docetaxel/esztramusztin-kezelés mellett a betegek 75%-ánál észleltek 50%-ot meghaladó PSA-csökkenést, és az mOS 24 hónap volt (51). A fázis III-as CALGB 90401 vizsgálatban szintén kemoterápiában korábban nem részesült betegcsoportban a docetaxel/prednizon mellé vagy placebo-készítményt, vagy bevacizumabot alkalmaztak. Az eredmények azonban azt mutatták, hogy a bevacizumab hozzáadása a standard docetaxel-

kezeléshez nem hozott túlélési előnyt, az mOS 22,6 hónapnak adódott, míg a kontroll csoportban 21,5 hónap volt.

A thalidomid több proangiogenetikus citokint is gátló célzott terápiás készítmény. Egy metasztatikus CRPC-s betegek bevonásával folytatott fázis II-es vizsgálat alapján hetente alkalmazott docetaxel és mellette folyamatosan szedett thalidomid a csak docetaxelt kapó betegekhez képest növelte a >50%-os PSA-csökkenés arányát (53% vs. 37%,  $p=0,32$ ), és megnyújtotta a medián teljes túlélés idejét (28,9 hónap vs. 14,7 hónap,  $p=0,11$ ) (18). Egy másik fázis II-es vizsgálatban a bevacizumab/thalidomid/docetaxel/prednizon kombinációs kezelést alkalmaztak metasztatikus CRPC-s betegeknek. Az eredmények biztatóak, a betegek 89,6%-ánál volt észlelhető >50% PSA-csökkenés, a medián progresszióig eltelt idő 18,3 hónapnak, a medián teljes túlélés 28,2 hónapnak adódott.

A lenalidomid immunmoduláns hatással is rendelkező, a thalidomidhoz hasonló érújdonképződést gátló szer. A MAINSAIL kettős vak fázis III-as vizsgálatban a docetaxel/prednizon kombináció lenalidomiddal való kiegészítésének a hasznát kívánták felmérni, azonban a vizsgálatot 2011 novemberében leállították, mivel szignifikáns eredményt nem hozott.

Az aflibercept reménykeltő anti-VEGF szer, mely a VEGFR 1 és 2 kulcsfontosságú doménjaiból és az emberi IgG Fc-régiójából álló fúziós fehérje. Gátolja az összes VEGF-A izoformát, a VEGF-B-t, a placentáris növekedési faktort (PIGF). Nagy affinitással kötődik a VEGF-A-hoz, erősebben, mint annak a természetes receptorai (41). A jelenleg futó VENICE fázis III-as vizsgálatban első vonalbeli kezelésként a docetaxellel kombinációban alkalmazzák.

### Tirozinkináz-gátlók

A prosztatacarcinómás betegeknek a kis molekulású tirozinkináz-gátlók hatékonyságának felmérésére számos vizsgálatot terveztek. Bár számos tirozinkinázról ismert, hogy szerepet játszik a prosztata daganatok növekedésében és áttétképzésében, a legtöbb, más daganatokban hatékonyan bizonyuló tirozinkináz-gátló, köztük a sorafenib, nem mutatott érdemi effektivitást CRPC-s betegeknek. Ennek oka lehet a tirozinkinázok illetve az androgénmegvonás okozta autofágia, amely apoptózisrezisztenciához vezethet.

A sunitinib, mely egy több támadáspontú tirozinkináz-gátló, azonban biztató eredményeket hozott docetaxel-kezelés mellett progrediáló metasztatikus prosztata daganatok másodvonalú kezelésében. Egy 36 beteg bevonásával végzett fázis II-es vizsgálatban maximum 8 ciklusban 28 napig napi 50 mg sunitinibet alkalmaztak, melyet 14 napos szünet követett. A medián progressziómentes túlélés 19,4 hétnak adódott, a betegek 11,1%-ánál volt RECIST szerint részleges válasz, 44,4%-ánál pedig mérsékelt csökkenés

volt kimutatható. A fájdalomintenzitás legalább 2 ponttal való csökkenését a betegek 13,6%-a jelezte egy tízfokozatú skálán. Toxikus mellékhatás miatt a kezelést a betegek 52,8%-ánál meg kellett szakítani, így a kutatók azt javasolták, hogy a fázis III-as vizsgálatban másodvonalú kezelésként napi 37,5 mg sunitinibet alkalmazzanak prednizonkiegészítéssel (65).

Preklinikai kutatások arra utaltak, hogy az Src tirozinkináz-gátlóknak terápiás haszna lehet a prosztata daganatok kezelésében. Az Src-családba tartozó kinázok (SFK) overexpresszióját mutatták ki a prosztata daganatos sejtvonalakon és szövetekben, gátlásuk esetén csökkent a rákos sejtek proliferációja, inváziója és migrációja. Az Src-k szerepet játszhatnak a daganatok androgénfüggetlen növekedésében, emellett jelentős hatással vannak az oszteoklasztok és oszteoblasztok működésére.

A dasatinib egy szájon át szedhető, több támadáspontú tirozinkináz-gátló, jellemző rá az Src-család gátlása. Preklinikai vizsgálatok igazolták proliferációt és oszteoklaszt-aktivitást gátló tulajdonságát. A korábban imatinibrezisztens CML-ben és Ph+ ALL-ben hatékonyan bizonyuló szert prosztata daganatokban is kipróbálták. Fázis II-es vizsgálatban metasztatikus CRPC-ben előzőleg kemoterápiában nem részesült 57 betegnek, akik 87%-ánál csonttáttét volt kimutatható, napi 2-szer 100 illetve 70 mg dasatinibet alkalmaztak. 12 hetes progressziómentes túlélést (PFS) a betegek 43%-ánál, 24 hetes PFS-t 19%-nál, alkalikus foszfatáz csökkenést a betegek 63%-ánál észleltek. A szer jól tolerálható, csak mérsékelt mellékhatások jelentkeztek. A vizsgálat alapján a dasatinib hatékony a csonttáttétes kasztrációrezisztens prosztata daganatok esetén, de jelenleg ebben az indikációban nincs törzskönyveze.

### Endotelinreceptor-antagonisták

Az atrasentan egy szelektív endotelin A (ETA) receptor antagonist, melynek 1800-szor erősebb az ETA-hoz az affinitása, mint az ETB-hez (60). Metasztatikus CRPC-s betegeknek fázis III-as vizsgálatokban nem tudtak az atrasentan alkalmazásával sem a progressziómentes túlélés, sem a teljes túlélés szempontjából terápiás előnyt kimutatni a placebo-csoporthoz viszonyítva, de növekedett a PSA kettőződési ideje, és szignifikánsan csökkent a csont alkalikus foszfatáz aktivitása (12). A SWOG S0421 fázis III-as vizsgálatban docetaxellel kombinációban alkalmazták. A 2012-es ASCO-n bemutatott eredmények alapján a kombináció sem a PFS, sem az OS tekintetében nem hozott terápiás hasznot.

A zibotentan (ZD4054) is szelektív ETA-receptor-antagonista (33). Tünetmentes vagy mérsékelt tünetekkel rendelkező CRPC-s betegeknek fázis II-es vizsgálat szerint a progressziómentes túlélést nem növelte meg, de a teljes túlélés jobb volt a placebo-csoporthoz viszonyítva (23,5 hó-

nap zibotentan 10 mg vs. 23,9 hónap zibotentan 15 mg vs. 19,9 hónap placebo) (34). Jelenleg folynak a fázis III-as vizsgálatok (ENTHUSE).

### Antiszenz oligonukleotidok

A daganatok molekuláris jellemzőinek megismerése során számos olyan célpont vált ismertté, mely az eddigi célzott kezelésekkel csak kis hatásfokkal volt gátolható. Az antiszenz oligonukleotidokkal (ASO) történő kezelés során az ismert nukleotidsorrendű, a daganatokkal egyértelműen kapcsolatba hozható gének hatását függesztik fel az adott génműködéssel interferáló RNS-ekkel (siRNS). Azon célpontok a legalkalmasabbak, melyek a daganat növekedése, inváziója során fokozottan expresszálódnak.

A custirsén (OGX-011) egy clusterin célpontú ASO, mely a preklinikai vizsgálatok alapján a taxánrezisztens sejtvonalakban a kemoterápia hatékonyságát képes növelni. Egy fázis II-es vizsgálatban docetaxel-terápia mellett progrediáló CRPC-s betegeknel másodvonalon vagy docetaxellel, vagy mitoxantronnal kombinációban alkalmazták. Mindkét protokoll jól tolerálható volt, látványos csökkenést értek el a PSA és a fájdalom szint csökkenése tekintetében, és a túlélési eredmények a vártnál is jobbabbak voltak. A custirsén/docetaxel/prednizon kombináció mind biztonságosság, mind hatékonyság szempontjából előnyösebb terápiának bizonyult, mint a custirsén/mitoxantron/prednizon kombináció. Egy másik fázis II-es vizsgálatban, melybe 82 mCRPC-s beteget vontak be, az OGX-011 klinikai hatékonyságát kívánták lemérni. Az egyik karon a standard docetaxel/prednizon-kezelés mellett custirsént is alkalmaztak. Az OGX-011 legjellemzőbb mellékhatásai a láz és a merevség. A custirsén alkalmazása a medián progressziómentes túlélés (7,3 hónap vs. 6,1 hónap) és teljes túlélés (23,8 hónap vs. 16,9 hónap) tekintetében is előnyt hozott (15).

## IMMUNTERÁPIA

A prostata rosszindulatú daganatai általában lassan progresszióznak, így elég idő áll rendelkezésre a hatékony immunválasz létrejöttére. A PSA érzékeny markernek számít, mely segíthet a korai progresszió kimutatásában. A prosztatadaganatos sejtek számos antigént expresszálnak, ilyenek a PSA, PSMA, PAP, NGEP, melyek az immunválasz célpontjai lehetnek.

A sipuleucel-T egy autológ dendritikus sejt vakcina, mely a prosztatatarák elleni immunválaszt segíti. A vakcinát egyénre szabottan állítják elő. A beteg leukoferezis során nyert mononukleáris antigénprezentáló sejtjeit (APC) rekombináns úton előállított PAP antigénnel hozzák össze, majd az aktivált APC sejteket tartalmazza a vakcina, melyet a betegnek beadnak. Az IMPACT fázis III-as kétkarú,

placebokontrollált vizsgálatba 512 tünetmentes, vagy mérsékelt tünetekkel rendelkező metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatadaganatos beteget vontak be. Elsődleges végpontnak a teljes túlélést tekintették. A vizsgálat eredményei alapján a sipuleucel-T terápia 4,1 hónappal növelte a medián átlagos túlélést (25,8 hónap vs. 21,7 hónap), és a halálzási valószínűséget 22,5%-kal csökkentette (HR=0,775, p=0,032). A sipuleucel-T-t az FDA 2010 áprilisában regisztrálta a tünetmentes, vagy minimális tünetekkel rendelkező metasztatikus CRPC és betegek kezelésére, Európában azonban még nem törzskönyvezett készítmény (40, 48).

A GVAX allogén vakcináció, mely nemspecifikus immunválaszt vált ki. Prostatatarákos sejtvonalból származó és granulocita-macrophág növekedési faktorokat szekretáló sejteket tartalmaz. A korai fázis I/II-es vizsgálatok CRPC-s betegek esetén a klinikai hatékonyság mellett csekély toxicitásra utaltak (63). A VITAL-1 vizsgálatba tünetmentes, a VITAL-2 vizsgálatba tünettel rendelkező CRPC-s betegeket vontak be, és a GVAX hatékonyságát kívánták összehasonlítani a docetaxel/prednizon kombinált kezeléssel. A vizsgálatot azonban félbeszakították, mivel az addigi eredmények nem támasztották alá, hogy a kitűzött célpont teljesülne (30), ráadásul a VITAL-2 vizsgálatban az interim analíziskor a GVAX karon magasabb halálzási arányt észleltek (13).

A PROSTAVAC-VF egy PSA rekombináns vektor vakcina. Fázis II-es vizsgálatába 125 jó állapotú, zsigeri áttét nélküli, Gleason score  $\leq 7$ , korábban citosztatikus szerrel nem kezelt prostatatarákos beteget vontak be. A kezelés mellett a becsült medián túlélés 25,1 hónap, a kontroll karon pedig 16,6 hónap volt, bár a progressziómentes túlélésben nem volt érdemi különbség. Jó általános állapotú, jó prognózisú betegeknel fázis III-as vizsgálatban való alkalmazását tervezik (45).

Az ipilimumab egy teljesen humanizált IgG1, melyet fázis I/II vizsgálatokban 240 előrehaladt prostatatacarcinómás betegnel alkalmaztak. 190 betegnek volt kasztrációrezisztens prosztatadaganata. A 3,5 és 10 mg/kg alkalmazása mellett 14–25%-ban volt észlelhető PSA-válasz. A válasz kinetikája a melanómában tapasztalhoz hasonlóan késői volt, jellemzően 6 hónap után észlelhető, és 1 évig is eltart, elsősorban a magasabb dózis mellett. Lehetséges mellékhatás autoimmun tünetek megjelenése (pl. láz, hidegrázás, bőrtünetek, colitis) (72, 73). A készítményt Európában prostatatarákra még nem törzskönyvezték.

## CSONTÁTTÉT MOLEKULÁRIS CÉLPONTÚ TERÁPIÁJA

Számos magyarázat létezik arra, hogy a prostatatarákok áttétképzésük során miért preferálják a csontrendszeret. A betegek 65–75%-ában alakul ki csontáttét, melynek következ-

ményeként csontvázrendszeri események (SREs) jöhetnek létre. Úgy tűnik, az oszteoblasztok és az oszteoklasztok is szerepet játszanak a prosztatatarakos sejtek és a csontok közti kölcsönhatásban (28). A receptoraktivátor nukleáris faktor kappa-B ligand (RANKL) kulcsfontosságú eleme a tumorsejtek okozta oszteoklaszt-differenciálódásnak, -aktiválódásnak, és a csontreszorpciónak. A tünetek enyhítése, a teljes túlélés növelésének reményében javasolják az androgénablációt, a biszfoszfonátokat, az izotópos sugárkezelést, a kemoterápiát és a molekulárisan célzott terápiákat (42, 43). Randomizált vizsgálatok szerint a zoledronsav 36%-kal csökkenti az SRE-eket, és 5,5 hónappal növeli a csontáttétmentes túlélést (BMFS).

A denosumab, ami egy RANKL-gátló monoklonális antitest, újabb vizsgálatok szerint a CRPC-s betegeknek hatékonyabb a csontszövődmények kezelésében és megelőzésében, mint a zoledronsav (HR 0,82,  $p=0,004$ ). A denosumab a RANKL-hoz kötődve gátolja az oszteoklasztok aktivitását, felfüggeszti a csontreszorpciót. A csontrendszerrel kapcsolatos nemkívánatos esemény megjelenése a denosumab alkalmazása mellett 20,7 hónap, míg a zoledronsavat kapó csoportban 17,1 hónap volt. A teljes túlélés tekintetében a két kezelés eredménye között nincs különbség (23–26). A denosumab szolid tumorok okozta csontáttétekre Európában már törzskönyvezett készítmény. A rádium-223-klorid (alpharadin) a csontáttétek fájdalomcsillapító kezelésére eddig törzskönyvezett izotópoknál (stroncium-89, szamárium-153) rövidebb hatótávolságú és felezési idejű, valamint nagyobb energiájú alfasugárzó izotóp, így az ép szöveteket kevésbé károsítja, alkalmazása kevesebb hemopoetikus csontvelői őssejteket érintő mellékhatással jár. Fázis II-es vizsgálatban észlelt csekély mielotoxicitása és a csont alkalikus foszfatáz szintje tekintetében szignifikáns hatékonysága alapján tervezték meg az ALSYMPCA placebo-kontrollált fázis III-as vizsgálatot. Az interim hatékonysági analízis eredménye a rádium-223-klorid szignifikáns, 2,8 hónapos túlélési előnyére utalt (HR = 0,699). A vizsgálat eredményei alapján indították el a törzskönyvezési folyamatot (1).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A docetaxel 2004-ben történt bevezetése óta új korszak kezdődött a kasztrációrezisztens prosztatadaganatok kezelésében. A docetaxel-refrakter folyamatokban fázis III-as vizsgálatok igazolták a cabazitaxel és az abirateron-acetát nem csak a progressziómentes, hanem a teljes túlélési idő meghosszabbodásában is megnyilvánuló hatékonyságát. A sipuleucel-T elsősorban a tünetmentes betegek kezelésére javasolt készítmény. Az MDV3100 és a rádium-223-klorid szintén szignifikánsan megnövelik a teljes túlélést,

míg a denosumab az első SRE idejét késlelteti, illetve meghosszabbítja a BMFS-t, de a teljes túlélésre nincs hatással. Számos készítmény klinikai vizsgálati fázisban van, melyek közül a cabozantinib, custirsén és dasatinib tűnnek a legígéretesebbnek. A vizsgálatok eredményei nem hasonlíthatóak össze a heterogén betegcsoportok és a különböző kontrollkarok miatt (pl. a cabazitaxel a mitoxantron-kezeléssel vették össze, más készítmény vizsgálata során placebóval vették össze a túlélési eredményeket). További, direkt összehasonlító vizsgálatok szükségesek a készítmények klinikai hatékonyságának felméréséhez. Az optimális időzítés, a különböző kezelések kombinálása, egymás utáni sorrendjének meghatározása még nem történt meg. A legtöbb gyógyszert előrehaladt betegségben vizsgálták, így nem tudjuk, hogy esetleg korábbi stádiumokban való alkalmazásuk nem javítaná-e a terápiás eredményeket. Emellett a vizsgálatokban nem szelektált betegcsoportok vettek részt, ezért nem tudunk olyan proszatatadaganatos altípusokat meghatározni, melyek alapján a rendelkezésre álló szerek közül a leghatékonyabbat kiválaszthatnánk. Azt reméljük, hogy a közeljövőben ezek a vizsgálatok is megtörténnek, és lehetővé válik a kezelések optimalizálása, a betegek személyre szabott és hatékony kezelése (55).

## IRODALOM

1. Adamo V, Noto L, Franchina T, et al. Emerging targeted therapies for castration-resistant prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3:73, 2012
2. Agarwal N, Sonpavde G, Sartor O. Cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 7:15–24, 2011
3. Aller AW, Kraus LA, Bissery MC. In vitro activity of TXD258 in chemotherapeutic resistant tumor cell lines [abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 41:303, 2000
4. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, et al. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncol Rep* 20:891–896, 2008
5. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 27:3742–3748, 2009
6. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* 25:5313–5318, 2007
7. Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 168:2439–2443, 2002
8. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, et al. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol* 19:1749–1753, 2008
9. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26:242–245, 2008
10. Bodoky Gy, Kopper L. Urogenitális onkológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2011



11. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 92:1295–1302, 2000
12. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 110:1959–1966, 2007
13. Cha E, Fong L. Therapeutic vaccines for prostate cancer. *Curr Opin Mol Ther* 12:77–85, 2010
14. Chang SS, Kibel AS. The role of systemic cytotoxic therapy for prostate cancer. *BJU Int* 103:8–17, 2009
15. Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, et al. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:4247–4254, 2010
16. Chin, JL, Srigley J, Mayhew LA, et al. Guideline for optimization of surgical and pathological quality performance for radical prostatectomy in prostate cancer management: evidentiary base. *Can Urol Assoc J* 4:13–25, 2010
17. Dagher R, Li N, Abraham S, et al. Approval summary: docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 10:8147–8151, 2004
18. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 22: 2532–2539, 2004
19. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147–1154, 2010
20. Decker KF, Zheng D, He Y, et al. Persistent androgen receptor-mediated transcription in castration-resistant prostate cancer under androgen-deprived conditions. *Nucleic Acids Res* 2012 [Epub ahead of print]
21. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 106:974–978, 2010
22. Ferrero JM, Chamorey E, Oudard S, et al. Phase II trial evaluating a docetaxel-capecitabine combination as treatment for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 107:738–745, 2006
23. Fizazi K, Albiges L, Massard C, et al. Novel and bone-targeted agents for CRPC. *Ann Oncol* 23(Suppl10):x264-x267, 2012
24. 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
25. Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28(18s): abstr LBA4507, 2010
26. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 27:1564–1571, 2009
27. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet Oncol* 13:983–992, 2012
28. Fizazi K, Yang J, Peleg S, et al. Prostate cancer cells-osteoblast interaction shifts expression of growth/survival-related genes in prostate cancer and reduces expression of osteoprotegerin in osteoblasts. *Clin Cancer Res* 9:2587–2597, 2003
29. Hardwick J. Cabazitaxel for prostate cancer: patient preparation and ongoing care. *Br J Nurs* 21:S13–17, 2012
30. Higano CS, Corman JM, Smith DC, et al. Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 113:975–984, 2008
31. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 17:3160–3166, 1999
32. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer, I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293–297, 1941
33. James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 55:1112–1123, 2009
34. James ND, Caty A, Payne H, et al. Final safety and efficacy analysis of the specific endothelin A receptor antagonist zibotentan (ZD4054) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain-free or mildly symptomatic for pain: a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial. *BJU Int* 106:966–973, 2010
35. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60:277–300, 2010
36. Joly F, Tannock IF. Chemotherapy for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 15:1582–1584, 2004
37. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 17:2506–2513, 1999
38. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411–422, 2010
39. Kim SJ, Kim SI. Current treatment strategies for castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol* 52:157–165, 2011
40. Kolodziej M, Neubauer MA, Rousey SR, et al. Phase II trial of docetaxel/capecitabine in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 5:155–161, 2006
41. Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, et al. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 28:207–214, 2009
42. Logothetis C, Tu SM, Navone N. Targeting prostate cancer bone metastases. *Cancer* 97(3 Suppl):785–788, 2003
43. Loriot Y, Massard C, Fizazi K. Recent developments in treatments targeting castration-resistant prostate cancer bone metastases. *Ann Oncol* 23:1085–1094, 2012
44. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 46:1770–1772, 2010
45. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, et al. Prosvac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Invest Drugs* 18:1001–1011, 2009
46. Oh WK, Manola J, Babic V, et al. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology* 67:1235–1240, 2006
47. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas* 68:103–105, 2011
48. Pal SK, Twardowski P, Sartor O. Critical appraisal of cabazitaxel in the management of advanced prostate cancer. *Clin Interv Aging* 5:395–402, 2010
49. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Dev Ther* 5:117–124, 2011
50. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513–1520, 2004

51. Picus J, Halabi S, Kelly WK, et al. A phase 2 study of estramustine, docetaxel, and bevacizumab in men with castrate-resistant prostate cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 90006. *Cancer* 117:526–533, 2011
52. Pienta KJ, Smith DC. Advances in prostate cancer chemotherapy: a new era begins. *CA Cancer J Clin* 55:300–318, 2005
53. Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained anti-tumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 28:1489–1495, 2010
54. Ryan CJ, Tindall DJ. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J Clin Oncol* 29:3651–3658, 2011
55. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 30(Suppl): abstr LBA4518, 2012
56. Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 4:18, 2011
57. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium: Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 375:1437–1446, 2010
58. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signalling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* 30(suppl 5): abstr LBA1, 2012
59. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 23:8253–8261, 2005
60. Shepard DR, Dreicer R. Zibotentan for the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 19:899–908, 2010
61. Slovin SF, Beer TM, Higano CS, et al. Initial phase II experience of ipilimumab (IPI) alone and in combination with radiotherapy (XRT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 27(suppl 5):15s (abstr 5138), 2009
62. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 22:1025–1033, 2004
63. Small EJ, Sacks N, Nemunaitis J, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting allogeneic cellular immunotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:3883–3891, 2007
64. Sonpavde G, Sternberg CN. Satraplatin for the therapy of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 5:931–940, 2009
65. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 21:319–324, 2010
66. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1512, 2004
67. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14:1756–1764, 1996
68. 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
69. Vaishampayan UN, Marur S, Heilbrun LK, et al. Phase II trial of capecitabine and weekly docetaxel for metastatic castrate resistant prostate cancer. *J Urol* 182:317–323, 2009
70. Vishnu P, Tan WW. Update on options for treatment of metastatic castration resistant prostate cancer. *Onco Targets Ther* 3:39–51, 2010
71. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:16759–16765, 2010
72. Wu Y, Rosenberg JE, Taplin ME. Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 23:290–296, 2011
73. Yu EY, Massard C, Gross ME, et al. Once-daily dasatinib: expansion of phase II study evaluating safety and efficacy of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urology* 77:1166–1171, 2011