

A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákos betegek abirateronkezelését befolyásoló komorbiditások metaanalízise

BUDAI BARNA^{1,4}, FEKETE BERTALAN⁵, BIRÓ KRISZTINA², LÉNÁRT ENIKŐ², PATÓCS ATTILA^{1,3,4}, GÉCZI LAJOS^{2,3}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Molekuláris Genetikai Osztály, ²Urogenitális Tumorok és Farmakológiai Osztály, ³Nemzeti Tumorsebiológiai Laboratórium; ⁴HUN-REN-NIO-TTK-HCEMM Onkogénomikai Kutatócsoport, ⁵Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Levezetési cím:

Dr. Budai Barna, Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., e-mail: budai.barna@oncol.hu, tel.: +36 1 224-8600

Közlésre érkezett:

2025. február 6.

Elfogadva:

2025. március 13.

Célkitűzés: Elemzésünk célja a metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákban (mCRPC) alkalmazott abirateron-acetát (AA) kezelés prediktív faktorainak, és különösen a társbetegségek és a társgyógyszerelés prediktív szerepének tisztázása az irodalomban elérhető adatok metaanalízise alapján.

Módszerek: A metaanalízisbe azok a publikációk kerültek beválogatásra, amelyek legalább 100 beteget tartalmaztak, multivariáns elemzést végeztek, és pontos túlélési adatokat közöltek. A kezdeti 343 publikációból a kizárások után végül 120 maradt.

Eredmények: A metaanalízis eredményei alapján a progressziómentes és teljes túlélésre ható legjelentősebb prediktív tényezők közé tartozik az opioidalkalmazás, a fájdalom, a cerebrovaszkuláris betegségek, a diszlipidémia, a sztatinkezelés, a biszfoszfonát/antireszortív kezelés és a metabolikus szindróma, melyek statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,05$) befolyásolják a progresszió és a túlélés rizikóját.

Következtetések: A társbetegségek hatásának pontosabb megértéséhez további, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek, hogy pontosan tisztázódjon a társbetegségek és a társgyógyszerelés prediktív hatása, annak érdekében, hogy az alapbetegség kezelésének hatékonyságát egyénre szabottan növelni lehessen. *Magy Onkol* 70:53-68, 2026

Kulcsszavak: metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák, abirateron, metaanalízis, komorbiditás, társgyógyszerelés

Aim: *Optimizing the treatment of metastatic prostate cancer is important for reducing mortality. Therefore, it is essential, among others, to know the predictive markers of abiraterone acetate (AA) treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). We aimed to clarify the predictive factors of AA treatment of mCRPC patients, and particularly the predictive role of comorbidities and co-medication based on meta-analysis of published data.*

Methods: *Meta-analysis of the results of multivariate analysis found in 120 publications examining at least 100 cases.*
Results: *Besides clear predictors of progression-free and overall survival, opioid use, pain, cerebrovascular diseases, dyslipidemia, statin treatment, bisphosphonate/antiresorptive treatment and metabolic syndrome significantly affect the risk of progression and survival.*

Conclusions: *Since the analysis of comorbidities is based on relatively few observations, further studies are needed to clarify the predictive impact of comorbidities and co-medication in order to improve the effectiveness of treatment in mCRPC in an individualized manner.*

*Budai B, Fekete B, Bíró K, Lénárt E, Patócs A, Géczy L. Comorbidities affecting abiraterone treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Magy Onkol* 70:53-68, 2026*

Keywords: *metastatic castration-resistant prostate cancer, abiraterone, meta-analysis, comorbidities, co-medication*

BEVEZETÉS

Magyarországon a prosztatatarák mortalitása magasabb, mint az európai átlag, ami részben azzal is magyarázható, hogy a magyar átlagpopuláció rosszabb egészségügyi állapotban van, mint a nyugat-európai hasonló korú populáció. Magyarországon a születéskor várható élettartam 5 évvel alacsonyabb az EU-átlagnál. A halálozások körülbelül 50%-a a megelőzhető kockázati tényezőkhöz köthető. Ezek közül az egészségtelen étkezés, elhízás, dohányzás, túlzott alkoholfogyasztás és a légszennyezettség aránya magasabb hazánkban, mint az EU-átlag. Az EU-átlaghoz képest Magyarországon 10%-kal kevesebben vannak jó egészségi állapotban, és 4%-kal többen szenvednek valamilyen krónikus betegségben. A fekvő- és járóbetegek ellátására fordított kiadások arányai nagyjából megfelelnek az uniós átlagoknak, de a gyógyszerekre és orvostechikai eszközökre fordított kiadások több mint 10%-kal magasabbak, mint az EU-ban. Magyarországon a második legmagasabb az orvoshoz fordulóknak a száma az EU-ban [1].

A fenti adatok az idősebb korosztályt (65+ év) különösen érintik, mert ebben a korcsoportban jelentősen gyakoribb a magas vérnyomás, a magas koleszterinszint, a cukorbetegség, a szívbetegség és a pszichés betegségek előfordulása. Az idősebbek jóval nagyobb hányada számolt be arról, hogy rossz egészségi állapotban van [2].

A metasztatikus prosztatatarák kezelésének optimalizálása fontos lehet a mortalitás csökkentésében. A kezelés optimalizálásához elengedhetetlen a kezelés prediktív markereinek ismerete. Mivel a betegség az idősebb korosztályt érinti, a társbetegségek előfordulása is gyakoribb ebben a betegpopulációban, ami maga után vonja a társgyógyszereléshez kapcsolódó problémákat is. A prediktív markerek mellett fontos a társbetegségek és -gyógyszerek prediktív hatásának a megismerése, annál is inkább, mert egy 2024-ben közzétett nagy betegszámú (n=15 695) kiértékelés eredményei azt mutatták, hogy ≥ 3 társbetegség és a specifikus társbetegségek, beleértve a szívbetegséget, a krónikus légúti betegséget, a depressziót/szorongást és a trombózist, összefüggésbe hozható a prosztatatarák-specifikus túléléssel [3].

A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatatarák (mCRPC) kezelésének egyik lehetősége az androgénreceptort, ill. -szintézist célzó ágensek (ARTA) használata, mely az abirateron-acetát (AA) és enzalutamid hatóanyagokat foglalja magában. Az abirateron használatát 2011-ben hagyták jóvá az Egyesült Államokban, így az elmúlt időszakban elegendő számú irodalmi adat gyűlt össze a kezelésekre prediktív faktorainak vizsgálatával kapcsolatban, ami lehetővé tette metaanalízis elvégzését.

Elemzésünk célja az AA-kezelésben részesülő mCRPC-s betegek prediktív faktorainak és különösen a társbetegségek és -gyógyszerelés prediktív szerepének tisztázása az irodalmi adatok metaanalízise alapján.

MÓDSZEREK

Irodalmi adatok keresése

A PubMed adatbázisból kerestük ki azokat a publikációkat, melyek az „mCRPC” és „abirateron” kulcsszavakat tartalmazták.

Ezek közül csak azokat a közleményeket vettük figyelembe, ahol az esetszám ≥ 100 , ill. az AA-kezelésben részesülő betegek aránya $> 10\%$ az összes kezelt között, mivel a publikációk 52%-ában az AA- és enzalutamidkezelteket együtt (ARTA) értékelték ki, továbbá 13 közleményben a korábbi klinikai vizsgálatok adatai alapján az AA-kezelést a placebokarral együtt elemezték. Azokat a publikációkat, ahol nem szerepelt valamilyen túlélési adat vagy nem csak mCRPC-s betegeket vizsgáltak, vagy nem volt megállapítható az AA-kezeltek száma, ill. nem szerepelt a túlélés multivariáns elemzése, kizártuk. A kezdeti 343 publikációból a kizárások után végül 120 maradt. A keresést 2023 decemberében lezártuk.

Statisztika

A közleményeket külön csoportosítottuk és analizáltuk, aszerint, hogy egy adott változó folyamatosként vagy kategorikusként szerepelt a multivariáns kiértékelésben.

A metaanalízisbe a progressziómentes (PFS) és/vagy a teljes túlélés (OS) kockázati arányát (HR) és a 95%-os konfidenciaintervallumot (CI) használtuk fel. A heterogenitás értékeléséhez Q-tesztet és I^2 -indexet alkalmaztunk, és ha $I^2 > 50\%$ volt, véletlen hatású modellt használtunk. A publikációs torzítást tölcserdiagrammal vizualizáltuk és Egger-tesztet statisztikailag értékeltük. A metaanalízist a MetaXL 5.3 programmal végeztük. A végeredmények szignifikanciaszintjét az arányokra megadott képlet alapján számoltuk ki [4]. A különböző küszöbértékek hatását a rizikóra lineáris regresszióval elemeztük NCSS 2019 statisztikai szoftverrel (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss).

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Összesen 120 publikációból 130 csoport adatait dolgoztuk fel. 63 csoportban csak AA-kezeltek, 54 csoportban vegyesen AA- és enzalutamidkezeltek (kétharmaduknál az AA-kezeltek aránya $\geq 50\%$ volt), míg 15 csoportban AA- és placebokezeltek szerepeltek együtt. A különböző markerek sorrendje az analizált csoportok számának csökkenő sorrendjében történt. Az ábrákkal is bemutatott csoportok adatait az 1. táblázat foglalja össze. A kiegészítő ábrákon szereplő csoportok jellemzőit a kiegészítő 1. táblázatban találjuk.

Klinikopatológiai markerek

Általános állapot (ECOG)

Az AA-kezelés kezdetekor az általános állapot (ECOG) referenciája a 0 vagy a 0 és 1 együtt, ezért külön értékeltük. A bevont 80 csoportból mindössze 5 esetben volt kisebb rizikóarány a rosszabb általános állapotban, ezért a várható eredményt kaptuk, tehát a rosszabb állapot statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,015$) magasabb relapszus- és halálozási rizikóval járt (kiegészítő 1. ábra). Ez utóbbi megállapítás akkor is érvényes maradt, ha csak az AA-kezeltek csoportokat vizsgáltuk.

Ez a paraméter az alapbetegség és az esetleges komorbiditások együttes hatását tükrözi, de ezek részarányára nincs adatunk.

Prosztataspecifikus antigén (PSA) szérumkoncentrációja

A szérum-PSA-szint segít a beteg tumorterhelésének és a kezelés hatékonyságának megítélésében. A PSA, amit az AA-kezelés kezdetekor mértek, vagy folyamatos, vagy dichotomizált változóként szerepelt, ezért ezek külön kerültek elemzésre. A metaanalízisbe csak azok a tanulmányok kerültek bevonásra, ahol a folyamatos PSA logaritmusával számoltak, ezért 10, ill. 5 csoport az OS, ill. a PFS kiértékeléséből kimaradt. A dichotomizált csoportoknál a HR mindig a magasabb PSA-értékű csoportra vonatkozik. A dichotomizálás küszöbértéke nem befolyásolja sem az OS, sem a PFS esetén a végső eredményt. Mivel a 78 csoportból csak 6 esetben volt alacsonyabb a HR magasabb PSA esetén, ezért eredményünk a vártnak megfelelő, tehát a magasabb PSA a statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) rövidebb PFS és OS markere (kiegészítő 2. ábra). A csak AA-kezelt esetekben a folyamatos PSA-értékeknel nagyon kevés volt az értékelhető eredmény, azonban a dichotomizált csoportok esetén a fenti megállapítás érvényes marad.

Alkalikus foszfatáz (ALP) koncentráció

A szérum-ALP-szint a csontmetasztázis kiterjedtségének egyik markere. Az ALP esetén is folyamatos vagy dichotomizált formában születtek eredmények, tehát külön értékeltük ki. A folyamatos változó logaritmált formája volt alkalmas elemzésre, ezért az OS és PFS elemzéséből 4, ill. 1 csoport kimaradt, továbbá 1-1 adat azért marad ki, mert az ALP/normál felső határ aránnyal számoltak. A 67 kiértékelt csoportból a magasabb ALP esetén csak 5 csoportnál fordult elő az egységénél kisebb rizikó, tehát a várható eredmény igazolódott, mely szerint a magasabb ALP rövidebb túléléssel (PFS és OS) jár együtt (kiegészítő 3. ábra). A dichotomizálás küszöbértéke nem befolyásolta a végső eredményt, mint ahogy az sem, ha csak az AA-kezelt csoportokat elemeztük.

Az ALP szerepéről részletes áttekintést ad Heinrich és mtsai. közleménye (59). Ebben kijelentik, hogy a kezelés típusától függetlenül az OS-nek prognosztikai markere a kezdeti ALP-szint.

Tejsav-dehidrogenáz (LDH) koncentráció

A magas szérum-LDH-szint számos tumor, így az mCRPC esetén is a rossz prognózis markere. Az LDH-t is folyamatos vagy bináris formában értékelték, ezért külön elemzést végeztünk. Az elemzésbe csak azokat a csoportokat tudtuk bevonni, melyeknél a logaritmált formát alkalmazták, így az OS és PFS elemzéséből kimaradt 2, ill. 1 adat, valamint 1-1 az ALP-nél említett ok miatt és 1 OS-adat, mert az LDH inverzét alkalmazta. A dichotomizált csoportoknál is kimaradt 1-1 adat, mivel a magasabb LDH-t egy 3-szor alacsonyabb LDH-csoporthoz arányította. A 61 csoportból csak 3 csoport esetében volt a $HR < 1$ a magasabb LDH esetén, ezért a várt eredmény az, hogy a magas LDH mellett a progresszió és halál rizikója statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) nagyobb

(kiegészítő 4. ábra). Ez az eredmény a csak AA-kezelt esetében is. A dichotomizálás küszöbértéke itt sem befolyásolta a végső következtetést.

Életkor

A kort, mint prediktív tényezőt, összesen 59 csoportban elemezték, mint folyamatos vagy mint bináris változót. A folyamatos és dichotomizált eredményeket külön elemeztük. A dichotomizálás küszöbértéke 65–75 év. A küszöbérték nem befolyásolta a végső eredményt. A magasabb életkor esetében általában a $HR > 1$, ezzel ellentétes eredményt 12 csoportnál találtak. A végső eredmény az, hogy az OS-t kismértékben, de statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,005$) befolyásolja a kor, tehát az idősebbeknek rövidebb a túlélésük. A PFS esetén nincs ilyen összefüggés (kiegészítő 5. ábra). A megállapítás nem érvényes a csak AA-kezelt csoportok viszonylatában. Úgy tűnik, hogy az enzalutamidkezelés az idősebbek esetében előnyösebb lehet, amit egy friss, nagy betegszámú elemzés is igazolt. Magyarozatképpen az enzalutamid kisebb kardiovaszkuláris toxicitását és az idősebbek gyakori szív- és érrendszeri megbetegedését említik (60).

Hemoglobin- (Hgb) szint

Az anémia (alacsony Hgb-szint) ismert prognosztikai faktor az mCRPC-s betegek esetében, mely elsősorban az androgénszint csökkentése nyomán alakul ki, de egyéb tényezők (metasztatikus csontvelő-infiltráció, radio- és kemoterápia, idült betegség, kor stb.) is hozzájárulhatnak megjelenéséhez. A Hgb-koncentrációt folyamatos vagy dichotomizált változóként vizsgálták, ezért külön elemeztük. Az 54 vizsgált csoport közül csak 7-nél tapasztaltak a magasabb Hgb esetén az egységénél nagyobb rizikót. A magasabb Hgb-szint kisebb rizikót jelent, mind a relapszus, mind a teljes túlélés szempontjából (kiegészítő 6. ábra). Az eredmény akkor is érvényes, ha csak az AA-kezelt csoportokat vettük figyelembe. Bár a küszöbérték egyenes arányú összefüggést mutatott a HR értékével, az eredmény nem változott, ha csak a leggyakoribb küszöbértékű (12 g/dl) csoportokat elemeztük.

Ez a paraméter is magába foglalhatja egyes komorbiditások hatását, de az alapadatok hiánya miatt további részletek nem deríthetők ki.

Viszcerális metasztázis jelenléte

Az AA-kezelés kezdetekor jelen levő viszcerális metasztázist 31, ill. 23 csoportban vizsgálták az OS és a PFS tekintetében. Az 54 csoportból csak 5 esetben jelentettek egynél kisebb rizikót, tehát a várt eredményt kaptuk, mely szerint a viszcerális metasztázis rosszabb progressziómentes és teljes túlélést jelent (kiegészítő 7. ábra). Az eredmény a csak AA-kezelt betegek esetében is érvényes.

Kemoterápia előtti szekvencia

Az ARTA-kezelést a kemoterápiás kezelés előtt vagy után alkalmazták első-, ill. másodvonásban. Ezt a körülményt

1. TÁBLÁZAT. A metaanalízisben szereplő csoportok jellemzői*

Ref.	Esetszám	AA-kezelt	Küszöbértékek
	n	%	
[5]/1	481	50 [#]	ALP>160; LDH>250; NLR<2,5 (két csoport együtt)
/2	601	50 [#]	ALP>160; LDH>250
[6]	260	31	ALP>278; kor>72; LDH>406; Hgb>11; PSA>329; Gleason>7; CRFS>51; ADT>32; kemo. idő<12
[7]	1088	50 [#]	ALP≥160; LDH>250; NLR<2,5
[8]	1088	50 [#]	Gleason>7
[9]/1	117	100	
/2	157	100	
[10]	210	26	ALP>160; LDH≥250; Hgb>12; PSA≥71; Alb≥4
[11]	745	100	PSA>32; bet. kiterj.<4 csont vagy nem viszc.
[12]/1	1048	67 [#]	Gleason>7
/2	996	49 [#]	Gleason>7
[13]/1	236	100	ALP>160; kor>70; LDH>250; Alb≥4
/2	229	100	kor>70; LDH>250; PSA>39,5
[14]	106	20	ctDNS>2%
[15]	115	14	NLR≥3
[16]	127	19	kor>70; LDH>250
[17]	265	100	ALP>117; kor>75; LDH>333; Hgb>12; PSA>89,1; Gleason>7; CRFS>53; ADT>39
[18]	105	100	kor>75; PSA≥10; Gleason>7; ADT>43,2
[19]	1195	67 [#]	
[20]	120	100	Gleason>7
[21]	114	100	ALP>160; LDH>160; PSA≥50; CRFS≥12
[22]	102	100	
[23]/1	203	100	ALP≥174; kor≥68; LDH>250; Hgb>12,1; PSA≥110,04; Alb≥3,48; bet. kiterj.<2 lok.
/2	183	100	ALP≥174; kor≥68; LDH>250; Hgb>12,1; PSA≥110,04; Alb≥3,48; bet. kiterj.<2 lok.
/3	166	100	ALP≥174; kor≥68; LDH>250; Hgb>12,1; PSA≥110,04; Alb≥3,48; bet. kiterj.<2 lok.
[24]	319	100	Gleason>7; komorb. index>10
[25]	765	90	ALP≥160; kor>75; Hgb≥12; PSA≥53,62; Alb≥4; ADT>15,9
[26]	128	100	Gleason>7
[27]	938	81	Gleason>7; Tdg>3
[28]	255	55	ALP≥100; Hgb≥13; PSA>32,8; Alb≥3,5; ADT≥12
[29]	225	54	ALP≥88; LDH≥244; Hgb≥13; PSA>35,7; Alb≥3,5; NLR≥3; PLR≥190
[30]	104	100	ADT≥12; NLR≥3; SII≥200
[31]	117	100	LDH>229; PSA>58; NLR≥3,7
[32]	230	100	NLR≥3; PLR≥210; SII≥535

1. TÁBLÁZAT. A metaanalízisben szereplő csoportok jellemzői* (folytatás)

Ref.	Esetszám	AA-kezelt	Küszöbértékek
	n	%	
[33]	112	100	LDH>196; Alb>3,5; NLR>3; ADT>12
[34]	166	100	LDH>446; NLR>3,1
[35]	112	100	LDH>196; NLR>3; PNI>50,5
[36]	102	100	Hgb>12; NLR>3,1; PLR>163
[37]	105	62	LDH>225; NLR>3; bet. kiterj.<112MTV
[38]	104	100	NLR>4
[39]	114	53	ALP>114; LDH>375; PIV>366
[40]	3180	71	Kor>75
[41]	5231	58	PSA>50
[42]	1355	35	Gleason>7; komorb. index>9
[43]	1164	90	kor>65; ADT>12; komorb. index>8; bet. kiterj. nem csont+viszc.
[44]	453	100	kor>75
[45]	1153	68	LDH>250; Alb>3,5
[46]/1	105	60	ALP>155; Hgb>12; PSA>70; Alb>3,5
/2	156	53	ALP>155; Hgb>12; PSA>70; Alb>3,5
[47]	506	100	kor>75; PSA>33,97; progn. index0-1/3
[48]	223	81	
[49]	2910	62	ALP>136; kor>75; Alb>12,5; PSA>30,5
[50]	303	100	kor>70
[51]	578	17	PSA>14,3; Gleason>7; CRFS>12
[52]	191	100	PSA>10; bet. kiterj. nem csont+
[53]	178	100	PSA>200
[54]	317	100	LDH>225
[55]/1	224	100	
/2	265	100	
[56]	108	100	
[57]	249	93	(csontmet.>4 n=109; 1-4 n=140)
[58]	4694	100	PSA>50; Te>50

*a kiegészítő ábrákon szereplő csoportok jellemzőit lásd a kiegészítő 1. táblázatban

#placebocsoport, ADT: androgénmegvonásos terápia, Alb: albumin, ALP: alkalikus foszfatáz, bet. kiterj.: betegség kiterjedtsége, CRFS: kasztráció-rezisztencia-mentes túlélés, ctDNS: cirkuláló tumor-DNS; Hgb: hemoglobin, kemo. idő: kemoterápia óta eltelt idő, komorb.: komorbiditási, LDH: tejsav-dehidrogenáz, lok.: lokalizáció, met.: metasztázis, MTV: metabolikus tumortérfogat, NLR: neutrofil/limfocita arány, PIV: pán-immuninflammációs érték, PLR: trombocita/limfocita arány, PNI: prognosztikai tápláltsági index, progn.: prognosztikai, PSA: prosztataspecifikus antigén, Ref.: referencia, SII: szisztémás immuninflammációs index, Tdg: tumorméret diagnóziskor, Te: tesztoszteron, viszc.: viszcerális metasztázis

53 csoportnál vizsgálták és 4 csoportot kivéve a HR<1 volt a kemoterápia előtti kezelés esetében. Az eredmény tehát az, hogy a progresszió és a végkifejlet is később következik be, ha az ARTA kemoterápia előtt van (kiegészítő 8. ábra). Az eredmény megegyezik a csak AA-kezelt csoportok esetén.

Szérumalbuminszint

A szérumalbuminszint a tumoros betegek túlélésének egyik markere. Ezt a paramétert is folyamatos vagy kategorikus változóként vizsgálták 41 csoportban. A magasabb albuminszint statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb halálozási rizikóval jár, mind a folyamatos, mind a dichotomizált eredmények esetében (kiegészítő 9. ábra). A küszöbérték nem befolyásolta a végső eredményt. A PFS esetében nem volt statisztikailag szignifikáns eredmény ($p > 0,05$). A magasabb albuminszint és hosszabb teljes túlélés közti összefüggés a csak egyedül AA-kezelt betegek esetében is kimutatható volt.

Az albuminszintet szintén befolyásolhatja egyes komorbiditások jelenléte. Itt említjük meg a prognosztikai tápláltsági index (PNI=albumin+limfocitaszám) prediktív hatását, melyet 4 csoportban vizsgáltak, de nem volt statisztikailag szignifikáns eredmény ($p > 0,05$) (kiegészítő 9. ábra).

Gleason-pontszám (score)

A Gleason-pontszám a tumor differenciáltságát mutatja. A küszöbértéke 7, ami felett a rosszabb túlélés a jellemző, mivel a magas score esetében a tumor gyorsan nő és

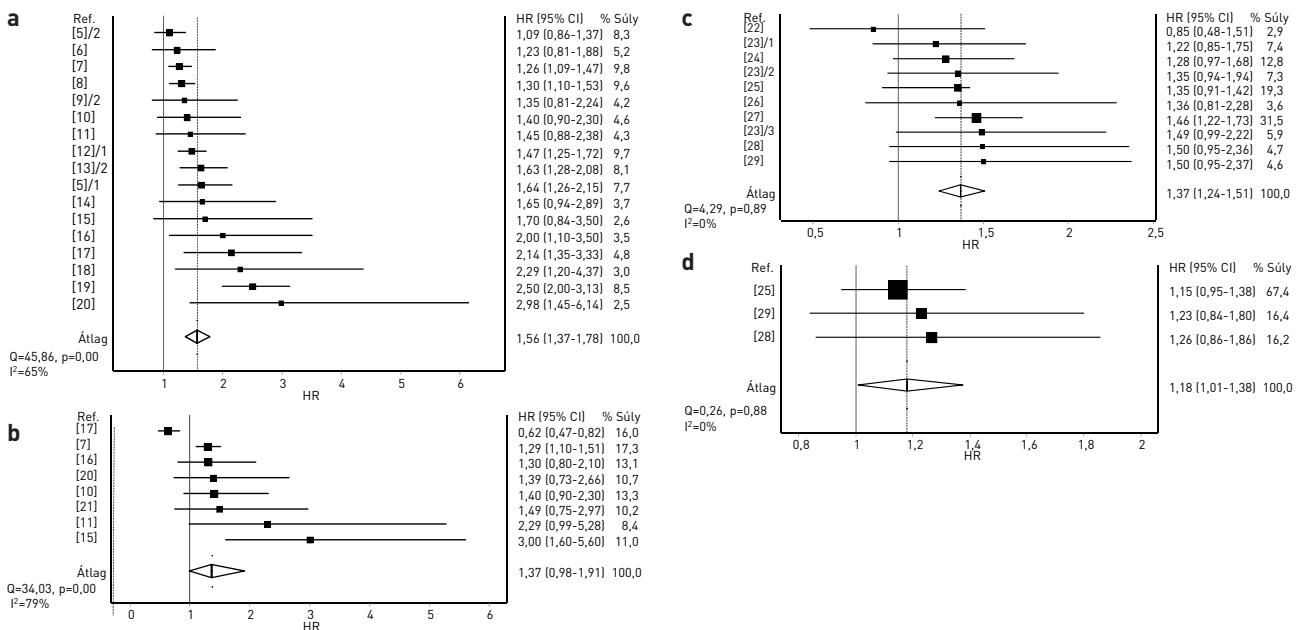
gyakran metasztatizál. Összesen 36 csoportban vizsgálták, mindig a küszöbérték szerint (\geq vagy >8) dichotomizálva, és a magasabb pontszám esetén csak 7 csoportban volt a HR<1. Végeredményben a PFS és OS is statisztikailag szignifikánsan rövidebb (HR>1, $p < 0,02$) a küszöb feletti Gleason-érték esetén (kiegészítő 10. ábra). A csak AA-kezelt csoportokban is hasonló az eredmény, bár a PFS esetében ez statisztikailag nem szignifikáns ($p > 0,05$).

Fájdalomcsillapító és opioidkezelés alkalmazása

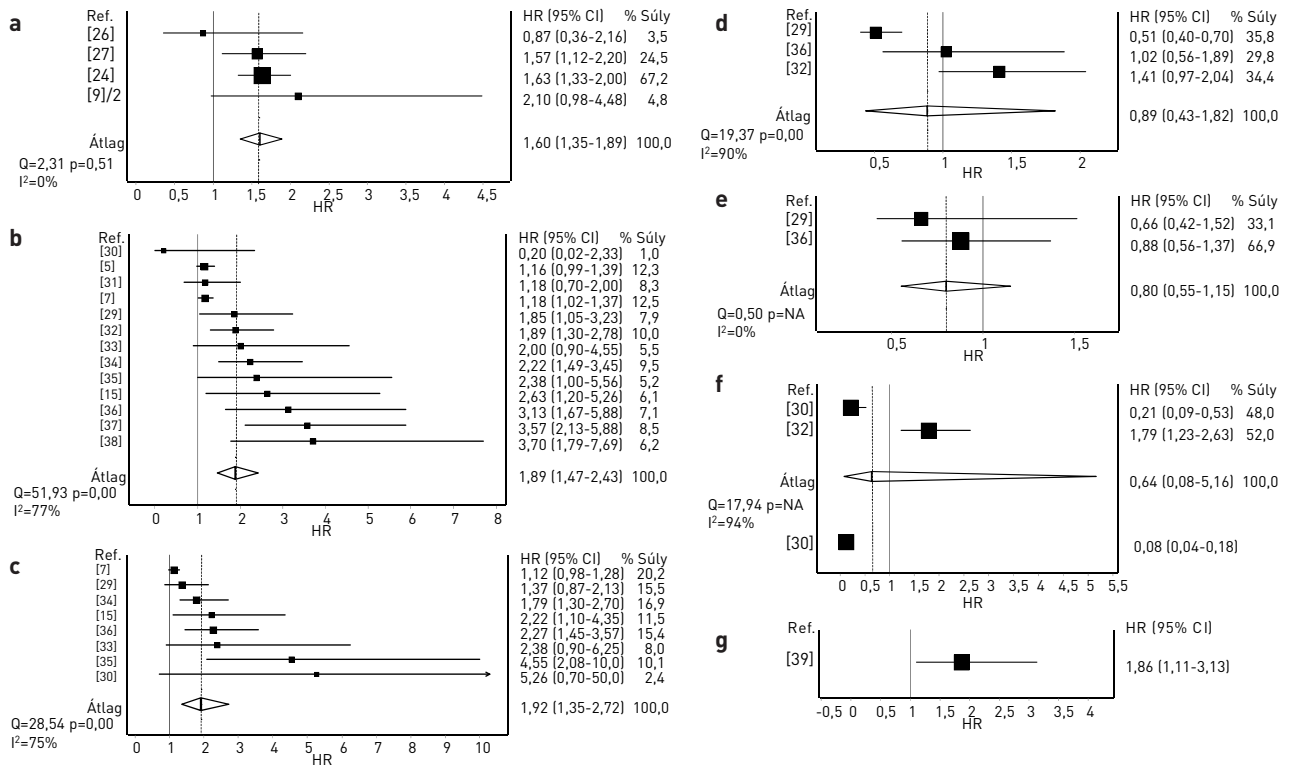
A fájdalom az mCRPC esetében leggyakrabban a csontmetasztázisok velejárója, melynek 2-3. fokozatában már opioidok adására is szükség lehet. A fájdalom jelenlétét (25 csoport) és az opioidok alkalmazását (13 csoport) külön értékeltük. A fájdalmat dichotomizálták igen-nem, ill. fájdalomskála alapján. Ez utóbbi lehet numerikus (0–10), ahol a >1 vagy >3 alapján csoportosítottak, vagy kategorikus (0–4), ahol >1 volt a határérték. Végeredményben a fájdalom az OS ($p < 0,001$), de nem a PFS ($p > 0,05$) statisztikailag szignifikáns markere (1. ábra). A csak AA-kezelt csoportoknál nem volt statisztikailag szignifikáns összefüggés ($p > 0,05$).

Az opioidok alkalmazása az OS és PFS esetében is a nagyobb rizikót jelenti (1. ábra), és ez érvényes a csak AA-kezelt csoportok teljes túlélésére is.

A fájdalom jelenléte idős betegek esetében az alapbetegségen túl más betegségek velejárója is lehet, azonban az opioidok alkalmazása szinte kizárólag az előrehaladott alapbetegséghez köthető.



1. ÁBRA. A fájdalom (a, b) és az opioidok (c, d) prediktív hatása a progresszió (b, d) és a halálozás (a, c) rizikójára



2. ÁBRA. Az NLR (a, b, c), PLR (d, e), SII (f) és PIV (g) prediktív értéke a PFS (c, f alsó) és OS (a, b, d, f felsők, g) esetében

Az androgénmegvonásos terápia (ADT) időtartama

A hormonkezelés hosszát 32 csoportban vizsgálták, mint folyamatos vagy legtöbbször mint dichotomizált változót. A folyamatos (nem dichotomizált) ADT hosszát csak 3 csoportnál vizsgálták az OS tekintetében, és nem volt statisztikailag szignifikáns a végeredmény (p>0,05). A dichotomizált ADT esetében a hosszabb kezelés a hosszabb PFS és OS markere (kiegészítő 11. ábra). Ez az eredmény a csak AA-kezelt csoportokra is vonatkozik. A dichotomizálás küszöbértéke nem befolyásolta az eredményt.

Csontmetasztázis jelenléte

A csontmetasztázist 31 csoportnál vizsgálták, ebből 10 csoportnál a 10-nél több csontléziót vették figyelembe. Ha csak a csontmetasztázis meglétét vizsgálták, nem volt prediktív értéke sem a PFS, sem az OS tekintetében. Ezzel ellentétben a 10-nél több csonttattét jelenléte másfélszer nagyobb rizikót jelent, mind a progresszióban, mind pedig a túlélésben, a többi beteghez viszonyítva (kiegészítő 12. ábra). Az eredmények a csak AA-kezelt betegek esetében is hasonlóak.

Származtatott hematológiai paraméterek (NLR, PLR, SII, PIV)

A származtatott hematológiai paraméterek, mint a neutrofil-limfocita arány (NLR) vagy a trombocita-limfocita arány

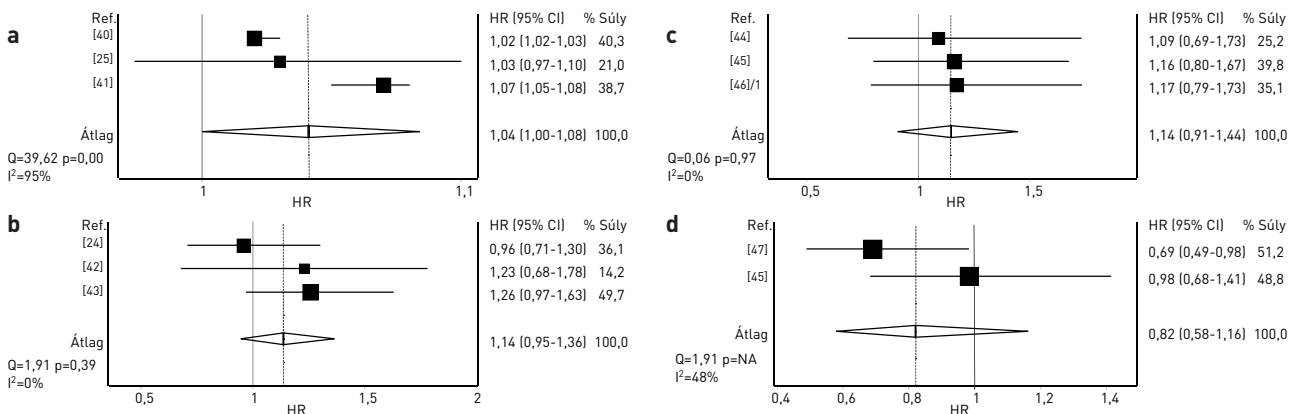
(PLR), ill. a szisztémás immuninflammációs index (SII= NLR×trombocita) és pán-immuninflammációs érték (PIV= SII×monocita) megbízható prediktív markernek bizonyultak, más ráktípusok és kezelések mellett, az AA-kezelés kapcsán is. Az NLR-t 25 csoportnál válogatták be a többváltozós tesztbe, míg a PLR-t 6, az SII-t 3 és a PIV-t 1 csoportban vizsgálták.

Az NLR folyamatos vagy kategorikus változóként szerepel a vizsgálatokban, ezért külön elemeztük. A folyamatos NLR csak OS tekintetében került vizsgálatra, mint logaritmált változó (1 csoportot, mivel nem logaritmált, nem elemeztünk). A magasabb NLR nagyobb rizikót jelent mindkét túlélés (PFS és OS) esetében. A dichotomizált NLR csoportokban a magasabb NLR több mint 2-szer nagyobb relapszus- és halálozási rizikót jelent (2. ábra). Az eredmények érvényesek a csak AA-kezelt csoportokra is. A küszöbérték nem befolyásolta a végeredményt.

A PLR-t csak dichotomizálva vizsgálták 5 csoportban. Sem a PFS, sem az OS viszonylatában nem mutatott statisztikailag szignifikáns hatást (p>0,05) (a csak AA-kezeltetek esetén sem).

Az SII-t csak 3 AA-kezelt csoportban vizsgálták, de eltérő eredménnyel, ezért nem lehet végső következtetést levonni, ahogy a PIV-vel kapcsolatban sem. További nagy esetszámú vizsgálatokra van szükség a szerepük tisztázásához.

A témával kapcsolatban jó áttekintést nyújt Guan és mtsai. metaanalízise az NLR és PLR szerepéről (127). A fentiekhez



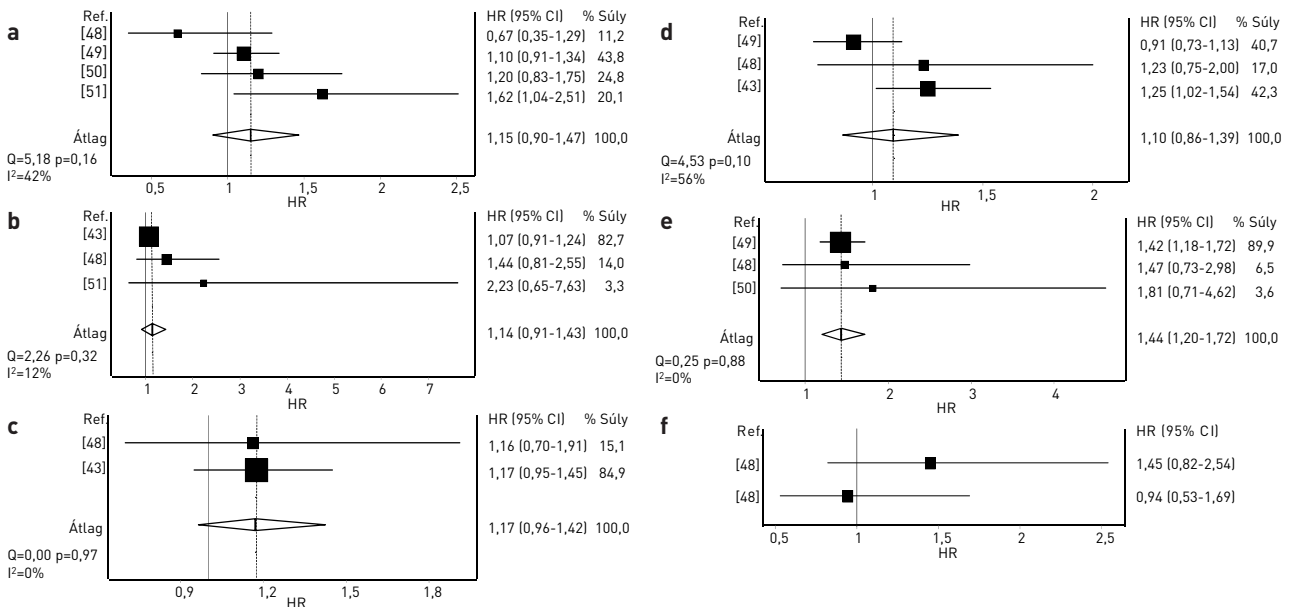
3. ÁBRA. A halálozás (a, b, c) és a progresszió (d) rizikója a folyamatos komorbiditási index (a), dichotomizált komorbiditási index (b) és komorbiditás megléte (c, d) alapján

hasonló eredményekről számoltak be a bevont 10 NLR- és 2 PLR-közlemény kapcsán.

Amint a nevéből is kikövetkeztethető, ezeknek a paramétereknek a megemelkedett szintje nem csak a tumoros betegségek jellemzője, ezért olyan komorbiditásokban, ahol ezek a paraméterek a normálistól eltérők, fontos lehet annak mérlegelése, hogy a tumoros betegség kiértékelésekor ezeket kizárják vagy a komorbiditás megszün(tet)ése utáni értékeket vegyék figyelembe.

A betegség kiterjedtsége

Ez a paraméter nem egységes, mivel nem lehet pontosan behatárolni, ezért különböző megközelítések fordultak elő a 23 csoportban. A leggyakoribb, hogy <4-5 csontmetasztázis és nincs viszcerális áttét; vagy nem együttes csont- és viszcerális áttét; ritkábban az, hogy <2 lokalizáció vagy nem multiplex; néha a képalkotóval a metabolikus (esetleg PSMA) tumortérfogat adott küszöbérték alatti stb. Bár ezek eléggé eltérő kategorizálások, mégis jól elkülönítik a csoporton



4. ÁBRA. A szívbetegség (a, b), vesebetegség (c), májbetegség (d), cerebrovaszkuláris betegség (e), krónikus obstruktív tüdőbetegség (f) progressziót (b, f alsó) és túlélést (a, c, d, e, f felső) befolyásoló hatása

belüli betegeket, ezért együtt elemeztük ki. Ahogy az várható volt, a kisebb kiterjedtség a statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) hosszabb PFS és OS markere (kiegészítő 13. ábra). Az eredmény érvényes a csak AA-kezelt betegek esetében is.

Metasztikus betegség a diagnózis időpontjában

Nyilvánvaló jelentősége van a betegség folyamatában a metasztatizálódás időpontjának. Ezt a paramétert 16 csoportban vizsgálták, de nem prediktora sem a PFS-nek, sem az OS-nek (kiegészítő 14. ábra). Csak AA-kezelt csoportban külön nem vizsgálták.

Kasznációrezisztencia-mentes túlélés (CRFS)

Az ADT-hez hasonlóan, ezt a változót is folyamatos, de inkább bináris bontásban vizsgálták 15 csoportban. A folyamatos változót OS tekintetében 2 csoportban vizsgálták, de a hatás nem volt statisztikailag szignifikáns ($p > 0,05$). A kategorikus változó magasabb értéke a statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) hosszabb PFS és OS markere (kiegészítő 15. ábra). Ez igaz a csak AA-kezelt csoportokra vonatkoztatva is. A különbözőérték nem befolyásolta a végső eredményt.

Korábbi radikális műtét vagy sugárterápia

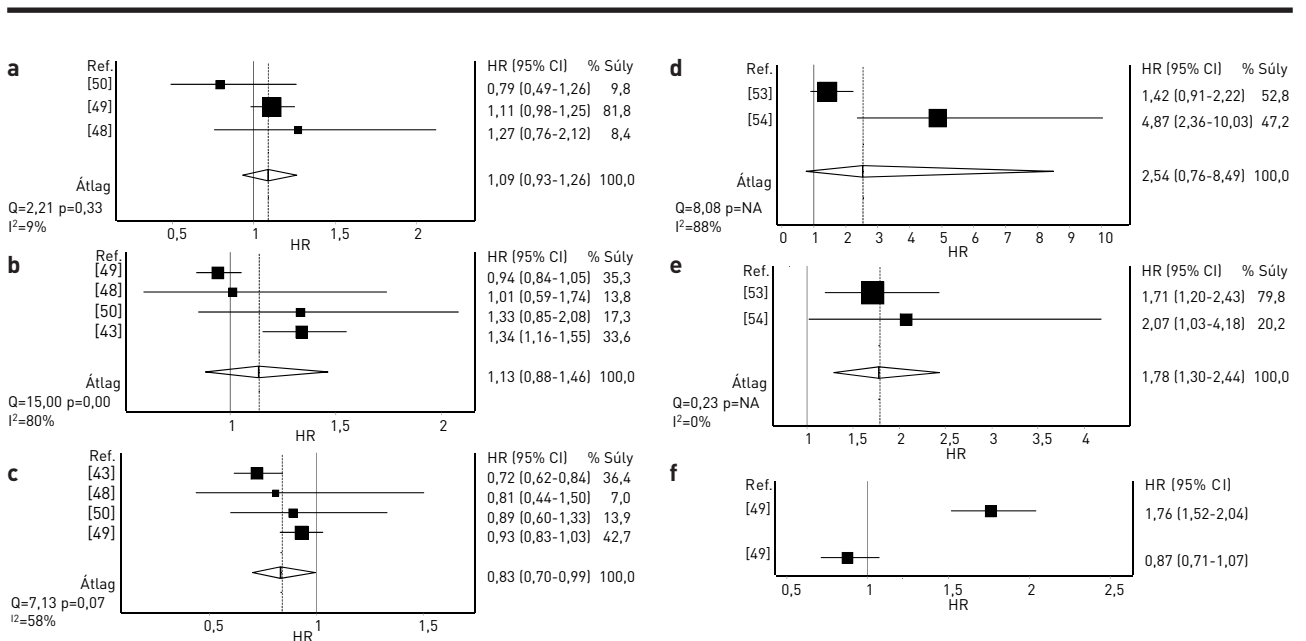
Ezt a változót 12 csoportban vizsgálták. A korábbi kuratív beavatkozások statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) hosszabb OS-sel és közel szignifikánsan ($p = 0,053$) hosszabb PFS-sel jártak együtt (kiegészítő 16. ábra). Az eredmény mindkét túlélés esetében statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) a csak AA-kezelt csoportokra vonatkoztatva.

Komorbiditás

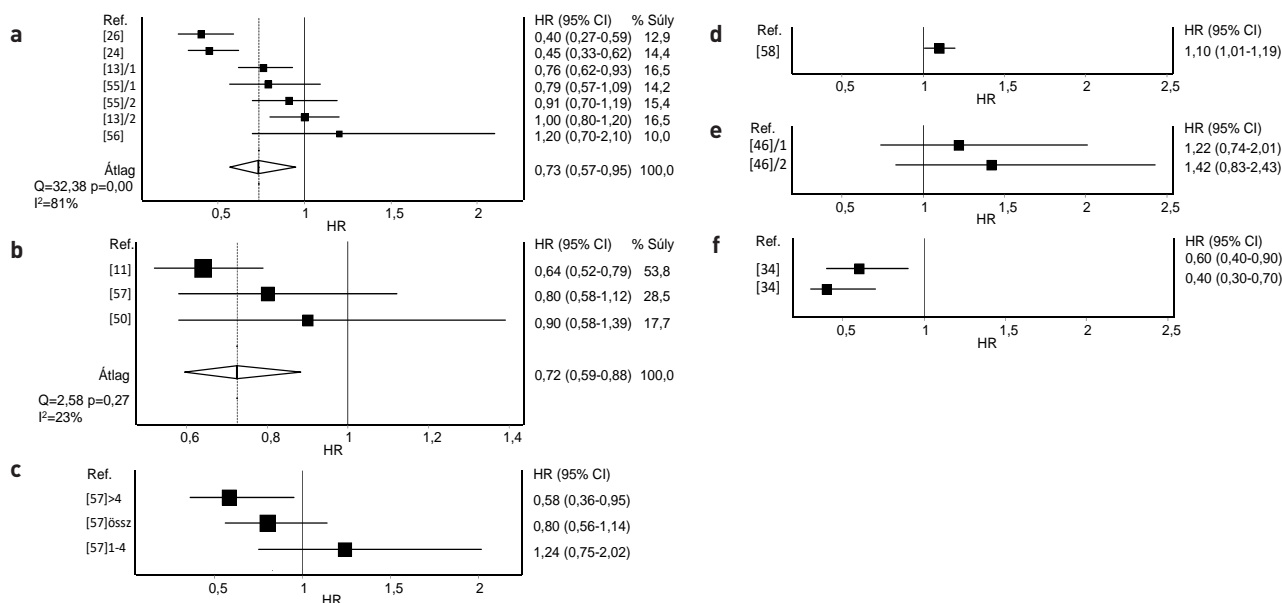
A társbetegségek jelenlétét 12 csoportban vizsgálták, mint folyamatos vagy dichotomizált Charlson komorbiditási indexet, ill. a társbetegség jelenlétét. Egyik esetben sem volt statisztikailag szignifikáns eredmény ($p > 0,05$) a túlélések tekintetében (PFS, OS), bár a folyamatos komorbiditási index az OS esetében közel szignifikáns ($p = 0,0508$) volt (3. ábra). A csak AA-kezelt csoportoknál nem volt statisztikailag szignifikáns eredmény ($p > 0,05$).

Az egyes komorbiditások elemzését 34 csoport eredményei alapján tudtuk kiértékelni.

A szívbetegségeket 7 csoportban vizsgálták, de végeredményben nem volt statisztikailag szignifikáns hatás ($p > 0,05$). A vesebetegség hatását a teljes túlélésre 2 csoportban elemezték, az eredmény nem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést ($p > 0,05$), hasonlóan a májbetegséghez (3 csoport eredményei alapján). A cerebrovaszkuláris megbetegedést 3 csoportban vizsgálták és jelenléte statisztikailag szignifikánsan csökkentette a teljes túlélést (HR=1,44; 95% CI 1,2-1,72, $p < 0,001$) (4. ábra). A magas vérnyomást is 3 csoportban elemezték, de nem volt statisztikailag szignifikáns eredmény ($p > 0,05$). A cukorbetegség jelenléte, 4 csoport elemzése alapján, szintén nem befolyásolta az OS-t. A diszlipidémia meglétét 4 csoportban vizsgálták és statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb halálozási rizikót látunk. A metabolikus szindróma, 2-2 csak AA-kezelt csoport adatai alapján, statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) nagyobb progressziorizikót jelent, ám a teljes túlélés esetében nem volt statisztikailag szignifikáns hatás ($p > 0,05$) (5. ábra). Egyes betegségeket, mint a krónikus obstruktív tüdő-



5. ÁBRA. A magas vérnyomás (a), cukorbetegség (b), diszlipidémia (c), metabolikus szindróma (d, e), húgyúti fertőzés (f felső) és impotencia (f alsó) progressziót (e) és túlélést (a, b, c, d, f) befolyásoló hatása



6. ÁBRA. A sztatinek (a), biszfoszfonátok és más anti-reszorptív gyógyszerek (b, c), kortikoszteroidok (d), társgyógyszerek száma (e) és összegzett hatása (f) a progresszióra (c, d, e alsó, f alsó) és teljes túlélésre (a, b, e felső, f felső)

betegség [2 csoport, nem prediktív] (4. ábra), húgyúti fertőzés [1, rövidebb OS] és impotencia [1, nincs hatás] (5. ábra) csak 1-1 közleményben vizsgálták.

A komorbiditás természetesen a társgyógyszerelést is szükségessé teheti. A leggyakrabban a sztatinek szerepét vizsgálták. Hét, csak AA-kezelt csoport eredményei alapján, az OS statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,02$) hosszabb a sztatint szedők esetében. Itt kell megemlíteni azokat a gyógyszereket is, melyeket az alapbetegség különböző aspektusai miatt kapnak a betegek. Az opioidokkal kapcsolatos összefüggéseket korábban ismertettük. A csontmetasztázisok kezelésében alkalmazott biszfoszfonátok és más anti-reszorptív gyógyszerek hatására statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,002$) lecsökkent a halálozás rizikója 3 csoport eredménye alapján (vagy a 2, csak AA-kezelt csoportnál is). A csontprogressziót 3 csoportban vizsgálták, de csak a >4 csontmetasztázis esetén volt kisebb a rizikó. Az alapkezeléshez használt és további kortikoszteroidok együttes hatását 1 AA-kezelt csoportban elemezték és statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,03$) rövidebb PFS-t találtak, de az alapkezelésen túli alkalmazás miatti hatásra külön nincs adat. Érdekes szempont a társgyógyszerek száma és együttes hatása, de ezeket csak 2-2 csoportban vizsgálták: a társgyógyszerek számának (≤ 10 vagy > 10) nem volt hatása, de a társgyógyszerek összeadódó hatása a PFS és OS statisztikailag szignifikáns ($p < 0,02$) növekedésével járt (6. ábra).

Egyéb paraméterek

A testtömegindex (body mass index, BMI) [csoportok száma 9, prediktív: nem], korábbi ARTA-kezelés [9, statisztikailag

szignifikánsan ($p < 0,03$) nagyobb a progresszió és halálozás rizikója], máj- [6, 2-szeres halálozási rizikó, a csak AA-kezelteknél is] és nyirokcsomó-metasztázis [8, nem] kiértékelését nem részletezzük, Hasonlóan, csak megemlítjük a kemo-terápiától eltelt időtartam [3, nem], a prognosztikai index [6, a kisebb érték kisebb progresszió- és halálozási rizikót jelent], a vidéki lakhely [2, nem], a diagnóziskori életkor [2, nem], PSA [4, nem], ill. tumorméret [4, nem] paramétereket is (kiegészítő 17. ábra és kiegészítő 18. ábra).

Itt kell megemlítenünk az AA farmakokinetikájával kapcsolatos paramétereket, mint lehetséges prediktív tényezőket, de egy kivételével [81] csak kis esetszámú tanulmányok keretén belül elemezték. Ez utóbbiakat dolgozta fel egy áttekintő tanulmány [128], mely a magas és alacsony zsírtartalmú étkezések hatásait is vizsgálta az AA farmakokinetikájának szempontjai szerint. A kivételként említett tanulmány multi-variáns kiértékelésének adatai alapján megállapítottuk, hogy a minimális AA-koncentráció ($C_{\min} < 8,4$ ng/ml) statisztikailag szignifikánsan rövidebb progressziómentes túléléssel társult (HR=2,16; 95%CI 1,29–3,62, $p=0,003$).

Az AA-kezeléssel kapcsolatos túlélések további markere lehet a különböző paramétereknek a kezelés folyamán bekövetkező dinamikus változása [pl. PSA 50%-os csökkenése, ALP-növekedés stb.]. Ezen túlmenően, az OS-t befolyásolhatja az AA-kezelés hatékonysága, a további terápiás lehetőségek, de ezek nyilvánvalóan a kezelés kezdetekor nem használhatóak, ezért nem kerültek elemzésre.

A különböző markerek összevonása egy jobb prognosztikai markerré több szerzőnél is megjelenik, ilyen pl. a prognoszt-

tikai index is, amiről korábban írtunk, de általában a beválasztott paraméterek és azok száma messze nem egységes, ezért ezeket nem részleteztük.

Kiegészítő vizsgálatok markerei

Keringő tumor-DNS (ctDNS)

Ismert, hogy a daganat méretének növekedésével emelkedett keringő tumor-DNS (ctDNS) szinteket lehet kimutatni a rákos betegek vérmintájában. Ezt a paramétert 12 csoportban vizsgálták, mint folyamatos vagy mint dichotomizált változót. Összegezve elmondható, hogy a nagyobb ctDNS-koncentráció a statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,005$) rövidebb PFS és OS markere *(kiegészítő 19. ábra)*. A küszöbértéknek nem volt hatása az eredményre.

AR-génamplifikáció

Az androgénreceptor génamplifikációja (AR+) a prosztata-tumorokban ismert mechanizmus a hormon- vagy ARTA-rezisztencia kialakulásában. Ezt az amplifikációt általában a ctDNS-ből azonosítják. Az AR+ jelenlétét 12 csoportban vizsgálták, és mind a PFS, mind az OS esetében 2-szeres rizikónövekedés tapasztalható *(kiegészítő 20. ábra)*. Az eredmény a csak AA-kezelt csoportokban is érvényes.

Keringő tumorsejtek (CTC)

A ctDNS egyik feltételezett forrása a CTC. A CTC száma jó prognosztikai és prediktív marker mCRPC-s betegek esetében. Kilenc csoportban vizsgálták folyamatos vagy bináris változóként. Megállapítható, hogy a nagyobb CTC-szám a rövidebb PFS és OS velejárója, bár a dichotomizált csoportokban a p nem érte el a szignifikanciaszintet (OS: $p = 0,058$, PFS: $p = 0,133$) *(kiegészítő 21. ábra)*. A küszöbérték nem befolyásolta az eredményt. Csak AA-kezelt csoport nem volt.

AR splice variáns 7 (ARV7)

Az ARV7 az AR egy csonka változata, amely ARTA-rezisztenciához vezet. Hét csoportban vizsgálták és kijelenthető, hogy jelenléte a nagyobb progresszió- és halálozási rizikó markere *(kiegészítő 22. ábra)*. Csak AA-kezelt csoportot nem vizsgáltak.

További paramétereket, mint AR-mutációk (csoportok száma 3, prediktív: nem), szérumszint (5, nem vagy nincs elég adat), neuroendokrin differenciáció (3, ha jelen van, nagy a rövid PFS és OS rizikója), TP53-mutáció (3, ha jelen van, a rövidebb OS markere), AKR1C3-proteinexpresszió (2, a rövidebb OS markere), HSD3B1 1250A>C polimorfizmus (3, nem) eredményeit nem részleteztük *(kiegészítő 23. ábra)*.

Itt kell megemlíteni, hogy további prediktív markereket is vizsgáltak, de ezek általában csak 1-1 publikációban szerepeltek, tehát további nagyobb esetszámú vizsgálatoknak

kell igazolni (esetleg cáfolni) az eddigi eredményeket, hogy kiderüljön, hogy melyik lesz a gyakorlatban is használható. Összevont paraméterekkel itt is találkozunk, sőt, előfordult, hogy a rutin markereket kiegészítő vizsgálatok markereivel is összevontan vizsgálták, de legtöbbször, annak ellenére, hogy jó prediktív értékkel bírnak, ezek egyedi publikációk maradnak.

A standard kezelés megváltoztatásának hatása

A standard kezelés megváltoztatása lehet a párhuzamosan alkalmazott palliatív sugárterápia (2 csoport, nincs hatás), a kortikoszteroidváltás (1, nincs hatás) és a progresszió túl adott AA [1, statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$) hosszabb OS]. Bár az adaptív terápia, ill. a bipoláris androgénterápia ígéretes lehetőségeknek tűnnek, de megfelelő esetszámú publikációt nem találtunk. Ezeket a vizsgálatokat, bár kevés az adat, úgy gondoltuk, hogy ismertetjük, mivel a gyakorlatban is alkalmazásra kerülnek *(kiegészítő 24. ábra)*.

KÖVETKEZTETÉS

Megállapítható, hogy számos paraméter befolyásolja az AA-kezeléshez köthető PFS és OS hosszát. A PFS és OS egyértelmű prediktív markerei az ECOG, a szérumszint-PSA, -ALP, -LDH értékei, a vizszerális metasztázis, kemoterápia előtti kezelés, Gleason-érték, korábbi radikális kezelés, korábbi ARTA, ADT, >10 csontmetasztázis, NLR, betegség kiterjedtsége, CRFS, opioid alkalmazása, prognosztikai index, ctDNS, AR+, CTC, ARV7 és neuroendokrin differenciáció. Csak az OS markere az életkor, májmetasztázis, szérumszint-alkalikus foszfatáz, fájdalom megléte, cerebrovaszkuláris betegség, diszlipidémia, sztatinkezelés, biszfoszfonát/antireszorptív kezelés és AKR1C3-proteinexpresszió. Csak a PFS markere a metabolikus szindróma jelenléte. A komorbiditások elemzése viszonylag kevés megfigyelésen alapul, de látható, hogy vannak olyan betegségek, mint a cerebrovaszkuláris betegségek, a diszlipidémia, ill. metabolikus szindróma, valamint a társbetegségek, amelyek jelentősen befolyásolják a progresszió és a túlélés rizikóját. További vizsgálatokra van szükség, hogy pontosan tisztázódjon a társbetegségek és társbetegségek prediktív hatása, annak érdekében, hogy az alapbetegség kezelésének hatékonyságát egyénre szabottan növelni lehessen.

Anyagi támogatás. A projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatallal létrejött támogatási szerződés alapján valósult meg (Nemzeti Laboratóriumok Program – Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium (NLP-17)). A munkát továbbá támogatta a Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-NKA-26).

IRODALOM

1. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, Hungary: Country Health Profile 2021. In: State of Health in the EU. Ed. OECD Publishing, Paris, 2021, pp. 1-24
2. Remák E, Gál RI, Németh R: Health and Morbidity in Hungary. ENEPRI Research Report No. 28, 2007
3. Tiruye T, Roder D, FitzGerald LM, et al: Impact of comorbidities on prostate cancer-specific mortality: A population-based cohort study. *Prostate* 84:1138-1145, 2024
4. Altman DG, Bland JM: How to obtain the P value from a confidence interval. *BMJ* 343:d2304, 2011
5. Loubersac T, Nguile-Makao M, Pouliot F, et al: Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of response to abiraterone acetate: a retrospective analysis of the COU302 study. *Eur Urol Oncol* 3:298-305, 2020
6. Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, et al: Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: results of an Italian multicentre study. *Eur Urol* 68:147-153, 2015
7. Lorente D, Llacer C, Lozano R, et al: Prognostic score and benefit from abiraterone in first-line metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 80:641-649, 2021
8. Miller K, Carles J, Gschwend JE, et al: The phase 3 COU-AA-302 study of abiraterone acetate plus prednisone in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: stratified analysis based on pain, prostate-specific antigen, and Gleason score. *Eur Urol* 74:17-23, 2018
9. Rescigno P, Lorente D, Bianchini D, et al: Prostate-specific antigen decline after 4 weeks of treatment with abiraterone acetate and overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 70:724-731, 2016
10. Fuerea A, Baciarello G, Patrikidou A, et al: Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors. *Eur J Cancer* 61:44-51, 2016
11. Francini E, Montagnani F, Nuzzo PV, et al: Association of concomitant bone resorption inhibitors with overall survival among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases receiving abiraterone acetate with prednisone as first-line therapy. *JAMA Netw Open* 4:e2116536, 2021
12. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M, et al: Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol* 27:699-705, 2016
13. Wilson BE, Armstrong AJ, de Bono J, et al: Effects of metformin and statins on outcomes in men with castration-resistant metastatic prostate cancer: Secondary analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302. *Eur J Cancer* 170:296-304, 2022
14. Mak B, Lin HM, Kwan EM, et al: Combined impact of lipidomic and genetic aberrations on clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BMC Med* 20:112, 2022
15. Kwan EM, Fettek H, Docanto MM, et al: Prognostic utility of a whole-blood androgen receptor-based gene signature in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol Focus* 7:63-70, 2021
16. Antoun S, Bayar A, Ileana E, et al: High subcutaneous adipose tissue predicts the prognosis in metastatic castration-resistant prostate cancer patients in post chemotherapy setting. *Eur J Cancer* 51:2570-2577, 2015
17. Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, et al: Safety and clinical outcomes of patients treated with abiraterone acetate after docetaxel: results of the Italian Named Patient Programme. *BJU Int* 115:764-771, 2015
18. Cavo A, Rubagotti A, Zanardi E, et al: Abiraterone acetate and prednisone in the pre- and post-docetaxel setting for metastatic castration-resistant prostate cancer: a mono-institutional experience focused on cardiovascular events and their impact on clinical outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 10:1758834017745819, 2018
19. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995-2005, 2011
20. Wang JY, Yu GP, Li L, et al: Early prostate specific antigen decline and its velocity are independent predictive factors for outcomes of mCRPC patients treated with abiraterone acetate. *Mil Med Res* 9:5, 2022
21. Zhao J, Zhang M, Liu J, et al: AKR1C3 expression in primary lesion rebiopsy at the time of metastatic castration-resistant prostate cancer is strongly associated with poor efficacy of abiraterone as a first-line therapy. *Prostate* 79:1553-1562, 2019
22. Ramalingam S, Humeniuk MS, Hu R, et al: Prostate-specific antigen response in black and white patients treated with abiraterone acetate for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Urol Oncol* 35:418-424, 2017
23. Tao W, Luo ZH, He YD, et al: Plasma extracellular vesicle circRNA signature and resistance to abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 128:1320-1332, 2023
24. Gordon JA, Buonerba C, Pond G, et al: Statin use and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide after docetaxel failure: the international retrospective observational STABEN study. *Oncotarget* 9:19861-19873, 2018
25. Sonpavde G, Huang A, Wang L, et al: Taxane chemotherapy vs antiandrogen agents as first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 121:871-879, 2018
26. Di Lorenzo G, Sonpavde G, Pond G, et al: Statin use and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur Urol Focus* 4:874-879, 2018
27. Rescigno P, Dolling D, Conteduca V, et al: Early post-treatment prostate-specific antigen at 4 weeks and abiraterone and enzalutamide treatment for advanced prostate cancer: an international collaborative analysis. *Eur Urol Oncol* 3:176-182, 2020
28. Di Stefano RF, Tucci M, Turco F, et al: Prognostic role of the duration of response to androgen deprivation therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24:812-825, 2021
29. Pisano C, Tucci M, Di Stefano RF, et al: Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide. *Minerva Urol Nephrol* 73:803-814, 2021
30. Fan L, Wang R, Chi C, et al: Systemic immune-inflammation index predicts the combined clinical outcome after sequential therapy with abiraterone and docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate* 78:250-256, 2018
31. Boegemann M, Schlack K, Früchtenicht L, et al: A prognostic score for overall survival in patients treated with abiraterone in the pre- and post-chemotherapy setting. *Oncotarget* 10:5082-5091, 2019
32. Lolli C, Caffo O, Scarpi E, et al: Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with mCRPC treated with abiraterone. *Front Pharmacol* 7:376, 2016
33. Fan L, Chi C, Guo S, et al: Serum pre-albumin predicts the clinical outcome in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *J Cancer* 8:3448-3455, 2017
34. Fekete B, Bársony L, Biró K, et al: A new method to quantify the effect of co-medication on the efficacy of abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Front Pharmacol* 14:1220457, 2023
35. Fan L, Wang X, Chi C, et al: Prognostic nutritional index predicts initial response to treatment and prognosis in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Prostate* 77:1233-1241, 2017
36. Onal C, Sedef AM, Kose F, et al: The hematologic parameters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Future Oncol* 15:1469-1479, 2019
37. Conteduca V, Scarpi E, Matteucci F, et al: Multimodal approach to outcome prediction in metastatic castration-resistant prostate cancer by integrating functional imaging and plasma DNA analysis. *JCO Precis Oncol* 3:1-13, 2019
38. España S, Ochoa de Olza M, Sala N, et al: PSA kinetics as prognostic markers of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Cancer Manag Res* 12:10251-10260, 2020
39. Yazgan SC, Yekedüz E, Utkan G, et al: Prognostic role of pan-immune-inflammation value in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with androgen receptor-signaling inhibitors. *Prostate* 82:1456-1461, 2022
40. Woon DTS, Finelli A, Cheung DC, et al: A population-based study comparing outcomes for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer treated by urologists or medical oncologists with first line abiraterone acetate or enzalutamide. *Urology* 153:147-155, 2021
41. Govindan S, Cheranda N, Riekhof F, et al: Effect of BMI and hemoglobin A1c on survival of veterans with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide. *Prostate* 84:245-253, 2024

42. Westgeest HM, Kuppen MCP, van den Eertwegh AJM, et al: The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24:871-879, 2021
43. Li PY, Lu YH, Chen CY: Comparative effectiveness of abiraterone and enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in Taiwan. *Front Oncol* 12:822375, 2022
44. Procopio G, Chiuri VE, Giordano M, et al: Effectiveness of abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a large prospective real-world cohort: the ABITUDE study. *Ther Adv Med Oncol* 12:1758835920968725, 2020
45. Lin YT, Huang YC, Liu CK, et al: Treatment-emergent co-morbidities and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone or enzalutamide. *Front Pharmacol* 12:669236, 2021
46. Baillie K, Mueller T, Pan J, et al: Use of record linkage to evaluate treatment outcomes and trial eligibility in a real-world metastatic prostate cancer population in Scotland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 29:653-663, 2020
47. Jeong SH, Yeon SE, Kim SY, et al: A prospective, multicenter study on the clinical effectiveness of abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer in Korea: Pre- vs. post-chemotherapy. *Investig Clin Urol* 64:466-473, 2023
48. Liu JM, Lin CC, Liu KL, et al: Second-line hormonal therapy for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world data study using a Claims database. *Sci Rep* 10:4240, 2020
49. George DJ, Ramaswamy K, Huang A, et al: Survival by race in men with chemotherapy-naïve enzalutamide- or abiraterone-treated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 25:524-530, 2022
50. Rocha J, Aprikian AG, Vanhuysse M, et al: Impact of abiraterone acetate with and without prior docetaxel chemotherapy on the survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a population-based study. *CMAJ Open* 5:E265-E272, 2017
51. Anton A, Pillai S, Semira MC, et al: Real-world first-line systemic therapy patterns in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJUI Compass* 3:205-213, 2021
52. Liu M, Yan J, Le K, et al: Abiraterone acetate and prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world retrospective study in China. *Front Endocrinol* 14:1158949, 2023
53. Conteduca V, Caffo O, Derosa L, et al: Metabolic syndrome in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Prostate* 75:1329-1338, 2015
54. Conteduca V, Caffo O, Galli L, et al: Association among metabolic syndrome, inflammation, and survival in prostate cancer. *Urol Oncol* 36:240.e1-240.e11, 2018
55. Harshman LC, Werner L, Tripathi A, et al: The impact of statin use on the efficacy of abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 77:1303-1311, 2017
56. Boegemann M, Schlack K, Fischer AK, et al: Influence of statins on survival outcome in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *PLoS One* 11:e0161959, 2016
57. McGregor B, Zhang L, Gray KP, et al: Bone targeted therapy and skeletal related events in the era of enzalutamide and abiraterone acetate for castration resistant prostate cancer with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24:341-348, 2021
58. Freedland SJ, Li S, Pilon D, et al: Medication patterns of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide and PSA progression in veterans with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 37:635-642, 2021
59. Heinrich D, Bruland Ø, Guise TA, et al: Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker. *Future Oncol* 14:2543-2556, 2018
60. George DJ, Ramaswamy K, Yang H, et al: Real-world overall survival with abiraterone acetate versus enzalutamide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 27:756-764, 2024
61. Annala M, Taavitsainen S, Khalaf DJ, et al: Evolution of castration-resistant prostate cancer in ctDNA during sequential androgen receptor pathway inhibition. *Clin Cancer Res* 27:4610-4623, 2021
62. Conteduca V, Casadei C, Scarpi E, et al: Baseline plasma tumor DNA (ctDNA) correlates with PSA kinetics in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with abiraterone or enzalutamide. *Cancers* 14:2219, 2022
63. Demirci A, Bilir C, Gülbağcı B, et al: Comparison of real-life data of abiraterone acetate and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep* 11:14131, 2021
64. Van Praet C, Rottey S, Van Hende F, et al: Which factors predict overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate post-docetaxel? *Clin Genitourin Cancer* 15:502-508, 2017
65. Khalaf DJ, Aragón IM, Annala M, et al: HSD3B1 [1245A>C] germline variant and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone and enzalutamide: results from two prospective studies. *Ann Oncol* 31:1186-1197, 2020
66. Xu XS, Ryan CJ, Stuyckens K, et al: Correlation between prostate-specific antigen kinetics and overall survival in abiraterone acetate-treated castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 21:3170-3177, 2015
67. Montgomery B, Kheoh T, Molina A, et al: Impact of baseline corticosteroids on survival and steroid androgens in metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis from COU-AA-301. *Eur Urol* 67:866-873, 2015
68. Tseng CS, Yang JH, Huang SW, et al: Survival outcomes and prognostic factors for first-line abiraterone acetate or enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BMC Cancer* 23:568, 2023
69. Azad AA, Eigl BJ, Leibowitz-Amit R, et al: Outcomes with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients who have poor performance status. *Eur Urol* 67:441-447, 2015
70. Chi KN, Kheoh T, Ryan CJ, et al: A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *Ann Oncol* 27:454-460, 2016
71. Khalaf DJ, Avilés CM, Azad AA, et al: A prognostic model for stratifying clinical outcomes in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Can Urol Assoc J* 12:E47-E52, 2018
72. Alvim CM, Mansinho A, Paiva RS, et al: Prognostic factors for patients treated with abiraterone. *Future Sci OA* 6:FSO436, 2019
73. Lorente D, Olmos D, Mateo J, et al: Circulating tumour cell increase as a biomarker of disease progression in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with low baseline CTC counts. *Ann Oncol* 29:1554-1560, 2018
74. Csizmarik A, Nagy N, Keresztes D, et al: Comparative proteome and serum analysis identified FSCN1 as a marker of abiraterone resistance in castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 27:451-456, 2023
75. Nishimoto M, Fujita K, Yamamoto Y, et al: Prognostic factors in Japanese men with high-Gleason metastatic castration-resistant prostate cancer. *Transl Cancer Res* 11:2681-2687, 2022
76. Kūçūkarda A, Gökkyer A, Gökmen I, et al: Prognostic nutritional index is an independent prognostic factor for treatment response, survival and drug choice in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate or enzalutamide. *Actas Urol Esp* 46:301-309, 2022
77. Szarvas T, Csizmarik A, Váradi M, et al: The prognostic value of serum MMP-7 levels in prostate cancer patients who received docetaxel, abiraterone, or enzalutamide therapy. *Urol Oncol* 39:296.e11-296.e19, 2021
78. Xu N, Zhao J, Zhao F, et al: Neuroendocrine differentiation predicts the therapeutic efficacy of abiraterone and docetaxel as first-line therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 149:7247-7258, 2023
79. Dülğar Ö, Özyükseler DT, Başak M, et al: Is the duration of castration resistance predictive for sequential treatment responses in the metastatic castration-resistant prostate cancer setting? *J Oncol Pharmacy Pract* 27:1388-1394, 2021
80. Ferrero JM, Mahammed H, Gravis G, et al: Abigene, a prospective, multicentric study of abiraterone acetate pharmacogenetics in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Pharmaceutics* 15:651, 2023
81. Bruin MAC, Mohmaed Ali MI, van Nuland M, et al: Cortisol as biomarker for CYP17-inhibition is associated with therapy outcome of abiraterone acetate. *Pharm Res* 40:3001-3010, 2023
82. Miyake H, Hara T, Tamura K, et al: Independent association between time to prostate-specific antigen (PSA) nadir and PSA progression-free survival in patients with docetaxel-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone acetate, but not enzalutamide. *Urol Oncol* 35:432-437, 2017

83. Miyake H, Hara T, Terakawa T, et al: Comparative assessment of clinical outcomes between abiraterone acetate and enzalutamide in patients with docetaxel-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: experience in real-world clinical practice in Japan. *Clin Genitourin Cancer* 15:313-319, 2017
84. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al: Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy [COU-AA-302]. *Eur Urol* 66:815-825, 2014
85. Roy S, Sun Y, Morgan SC, et al: Effect of prior local therapy on response to first-line androgen receptor axis targeted therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a secondary analysis of the COU-AA-302 trial. *Eur Urol* 83:571-579, 2023
86. Nuzzo PV, Raver F, Saieva C, et al: Clinical outcomes of volume of disease on patients receiving enzalutamide versus abiraterone acetate plus prednisone as first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol* 15:17588359231156147, 2023
87. Yang Z, Ni Y, Zhao D, et al: Corticosteroid switch from prednisone to dexamethasone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with biochemical progression on abiraterone acetate plus prednisone. *BMC Cancer* 21:919, 2021
88. Nadal R, Tsai HL, Sinibaldi VJ, et al: Prognostic factors for clinical outcomes in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with sequential novel androgen receptor-directed therapies. *Prostate* 76:512-520, 2016
89. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al: Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first- and second-line abiraterone and enzalutamide. *J Clin Oncol* 35:2149-2156, 2017
90. Uchimoto T, Komura K, Fukuokaya W, et al: Early prostate-specific antigen (PSA) change at four weeks of the first-line treatment using abiraterone and enzalutamide could predict early/primary resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancers* 13:526, 2021
91. De Laere B, Oeyen S, Van Oyen P, et al: Circulating tumor cells and survival in abiraterone- and enzalutamide-treated patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 78:435-445, 2018
92. Lu C, Terbuch A, Dolling D, et al: Treatment with abiraterone and enzalutamide does not overcome poor outcome from metastatic castration-resistant prostate cancer in men with the germline homozygous HSD3B1 c.1245C genotype. *Ann Oncol* 31:1178-1185, 2020
93. de Wit R, Wülfing C, Castellano D, et al: Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic biomarker in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in the CARD study. *ESMO Open* 6:100241, 2021
94. De Laere B, Oeyen S, Mayrhofer M, et al: TP53 outperforms other androgen receptor biomarkers to predict abiraterone or enzalutamide outcome in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 25:1766-1773, 2019
95. Jayaram A, Wingate A, Wetterskog D, et al: Plasma tumor gene conversions after one cycle abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer: a biomarker analysis of a multicenter international trial. *Ann Oncol* 32:726-735, 2021
96. Poon DMC, Chan K, Lee SH, et al: Differences in clinical outcome between docetaxel and abiraterone acetate as the first-line treatment in chemo-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients with or without the ineligible clinical factors of the COU-AA-302 study. *Prostate Int* 6:24-30, 2018
97. Liu Y, Long W, Zhang Z, et al: Cytoreductive radiotherapy combined with abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a single center experience. *Radiat Oncol* 16:5, 2021
98. Deol ES, Sanfilippo KM, Luo S, et al: Frailty and survival among veterans treated with abiraterone or enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Geriatr Oncol* 14:101520, 2023
99. Ni YC, Zhao JG, Zhang MN, et al: Predictors of efficacy of corticosteroid switching from abiraterone plus prednisone to dexamethasone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 24:154-160, 2022
100. Ryan CJ, Kheoh T, Li J, et al: Prognostic index model for progression-free survival in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate plus prednisone. *Clin Genitourin Cancer* 16:72-77.e1 2018
101. McKay RR, Werner L, Fiorillo M, et al: Predictors of duration of abiraterone acetate in men with castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 19:398-405, 2016
102. Kawahara T, Saigusa Y, Yoneyama S, et al: Development and validation of a survival nomogram and calculator for male patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate and/or enzalutamide. *BMC Cancer* 23:214, 2023
103. Graf RP, Hullings M, Barnett ES, et al: Clinical utility of the nuclear-localized AR-V7 biomarker in circulating tumor cells in improving physician treatment choice in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 77:170-177, 2020
104. Biró K, Budai B, Szőnyi M, et al: Abiraterone acetate + prednisolone treatment beyond prostate specific antigen and radiographic progression in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Urol Oncol* 36:81.e1-81.e7, 2018
105. Wang Z, Zhu S, Zhao J, et al: The heterogeneity of intraductal carcinoma of the prostate is associated with different efficacy of standard first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 81:1191-1201, 2021
106. Conteduca V, Wetterskog D, Sharabiani MTA, et al: Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. *Ann Oncol* 28:1508-1516, 2017
107. Lin GW, Li GX, Dai B, et al: Clinical activity of abiraterone plus prednisone in docetaxel-naïve and docetaxel-resistant Chinese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 21:131-136, 2019
108. Conteduca V, Scarpi E, Caroli P, et al: Combining liquid biopsy and functional imaging analysis in metastatic castration-resistant prostate cancer helps predict treatment outcome. *Mol Oncol* 16: 538-548, 2022
109. Reza M, Ohlsson M, Kaboteh R, et al: Bone scan index as an imaging biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre study based on patients treated with abiraterone acetate [Zytiga] in clinical practice. *Eur Urol Focus* 2:540-546, 2016
110. Koura M, Shiota M, Ueda S, et al: Prognostic impact of prior local therapy in castration-resistant prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 51:1142-1148, 2021
111. Ke ZB, You Q, Xue YT, et al: Body composition parameters were associated with response to abiraterone acetate and prognosis in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Med* 12:8251-8266, 2023
112. Jayaram A, Wingate A, Wetterskog D, et al: Plasma androgen receptor copy number status at emergence of metastatic castration-resistant prostate cancer: a pooled multicohort analysis. *JCO Precis Oncol* 3:PO.19.00123, 2019
113. Caffo O, Wissing M, Bianchini D, et al: Survival outcomes from a cumulative analysis of worldwide observational studies on sequential use of new agents in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 18:69-76.e4, 2020
114. Kwon DH, Chou J, Yip SM, et al: Differential treatment outcomes in BRCA1/2-, CDK12-, and ATM-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 127:1965-1973, 2021
115. Nørgaard M, Bjerre MT, Fredsøe J, et al: Prognostic value of low-pass whole genome sequencing of circulating tumor DNA in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Chem* 69:386-398, 2023
116. Li JR, Wang SS, Chen CS, et al: Efficacy of novel hormone agents in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world retrospective study. *Anticancer Res* 42:4857-4866, 2022
117. Pan J, Wang J, Wei Y, et al: Combination of body mass index and albumin predicts the survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone: A post hoc analysis of two randomized trials. *Cancer Med* 10:6697-6704, 2021
118. Liu Z, Zhang JY, Yang YJ, et al: High IL-23+ cells infiltration correlates with worse clinical outcomes and abiraterone effectiveness in patients with prostate cancer. *Asian J Androl* 24:147-153, 2022
119. Verzoni E, De Giorgi U, Derosa L, et al: Predictors of long-term response to abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective cohort study. *Oncotarget* 7:40085-40094, 2016
120. Houédé N, Beuzeboc P, Gourgou S, et al: Abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long term outcome of the Temporary Authorization for Use programme in France. *BMC Cancer* 15:222, 2015
121. Ke ZB, Chen JY, You Q, et al: Low TLR and PSMA-TV predict biochemical response to abiraterone acetate in metastatic prostate cancer patients developing castration resistance after chemohormonal therapy at hormone-sensitive stage. *J Cancer Res Clin Oncol* 149:5071-5084, 2023

122. Stangl A, Wilner C, Li P, et al: Molecular features and race-associated outcomes of SPOP-mutant metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 83:524-533, 2023
123. Yildirim BA, Onal C, Kose F, et al: Outcome of loco-regional radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Strahlenther Onkol* 195:872-881, 2019
124. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, et al: prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY study. *J Clin Oncol* 37:1120-1129, 2019
125. Scher HI, Heller G, Molina A, et al: Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:1348-1355, 2015
126. Ryan CJ, Molina A, Li J, et al: Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 31:2791-2798, 2013
127. Guan Y, Xiong H, Feng Y, et al: Revealing the prognostic landscape of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 23:220-231, 2020
128. Danielak D, Krejčí T, Beránek J: Increasing the efficacy of abiraterone – from pharmacokinetics, through therapeutic drug monitoring to overcoming food effects with innovative pharmaceutical products. *Eur J Pharm Sci* 176:106254, 2022

Kiegészítő táblázat

KIEGÉSZÍTŐ 1. TÁBLÁZAT. A metaanalízisben szereplő csoportok jellemzői*

Ref.	Esetszám	AA-kezelt	Küszöbértékek
	n	%	
[61]	101	100	PSA \geq 40; ALP>160; LDH \geq 250; Hgb \geq 13
[62]	220	64	ALP \geq 129; LDH \geq 225; kor \geq 74; ctDNS>0,18
[63]	250	36	kor \geq 75
[64]	368	100	Hgb \geq 12; bet. kiterj.<10 met.
[65]	547	70	PSA \geq 43; ALP>160; LDH>250; Hgb \geq 10
[66]/1	1081	50 [#]	
/2	1184	67 [#]	
[67]	1195	67 [#]	ALP>160; LDH>250; Alb>4; Te>4,99
[68]	202	57	bet. kiterj.<4 csont vagy nem viszc.
[69]	205	100	ALP>160; LDH \geq 250; Alb>4; ADT>36
[70]	762	100	ALP>160; LDH>250; Alb>4; ADT>36
[71]	197	100	ALP>160; LDH \geq 250; Alb \geq 4; ADT>36
[72]	124	100	PSA \geq 35,3; ALP \geq 160; Hgb \geq 12
[73]	511	57	
[74]	100	100	PSA>70,8
[75]	105	61	PSA \geq 10; Gleason>8
[76]	101	68	PSA \geq 66,9; ALP>116; LDH>269; Hgb \geq 11,9
[77]	140	100	PSA>71; kor>72
[78]	203	100	PSA \geq 50; ALP>160; Hgb \geq 12; Gleason>8
[79]	151	64	PSA \geq 0,525; CRFS \geq 12
[80]	137	100	PSA \geq 10
[81]	117	100	
[82]	125	100	ADT>24
[83]	113	100	ADT \geq 24
[84]	1088	50 [#]	
[85]	1053	50 [#]	Gleason>7; PSA _{dg} >75; Tdg>3
[86]	246	69	PSA>11,4; kor>75; Gleason>7
[87]	130	100	PSA>20; CRFS \geq 18
[88]	126	13	bet. kiterj.<4 csont vagy nem viszc.
[89]	202	47	Gleason>7; CTC \geq 1
[90]	254	47	kor>70; Gleason>8; ADT \geq 12; Tdg>4
[91]	174	71	
[92]	266	79	Gleason>7
[93]	246	48	
[94]	168	66	

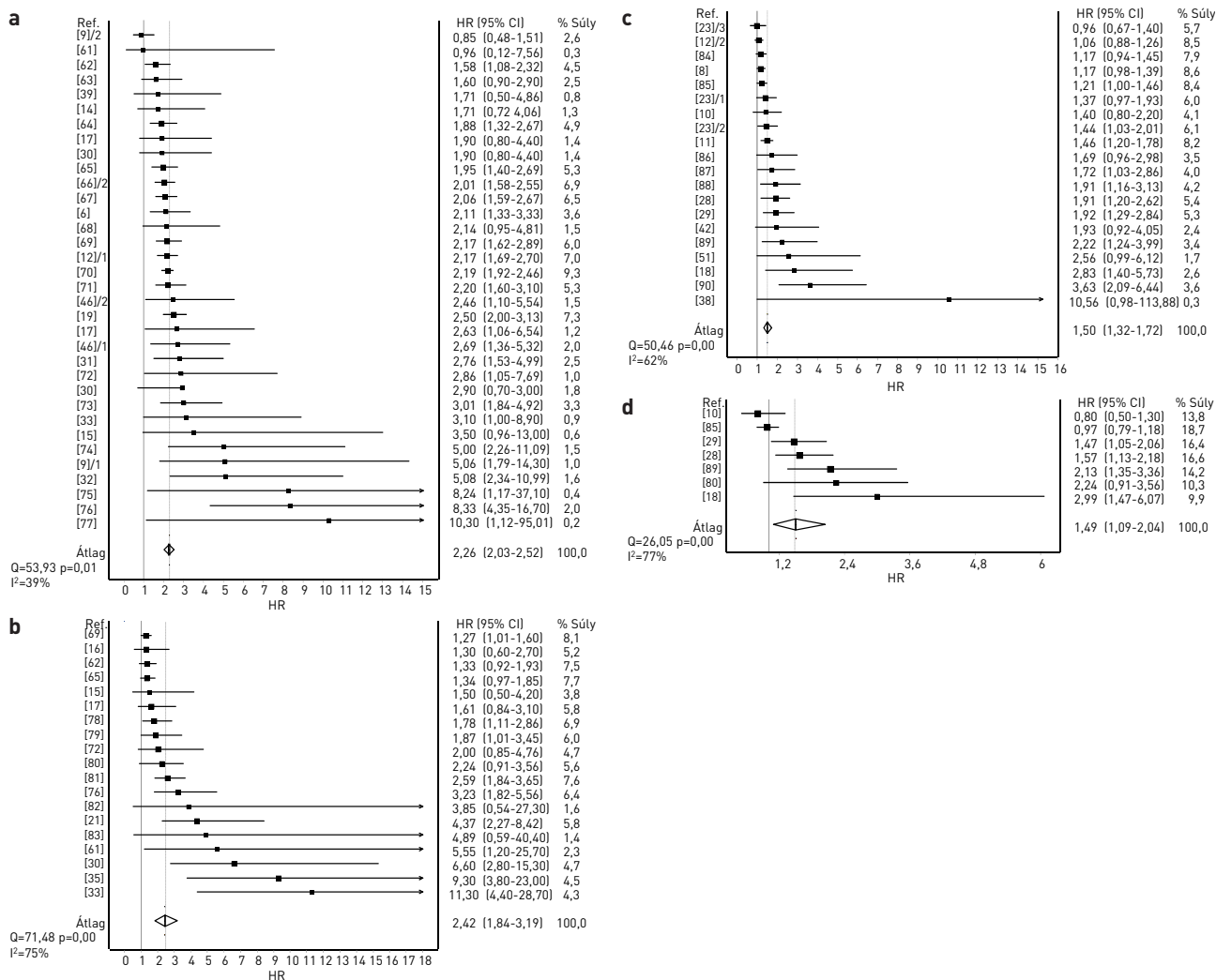
KIEGÉSZÍTŐ 1. TÁBLÁZAT. A metaanalízisben szereplő csoportok jellemzői* (folytatás)

Ref.	Esetszám	AA-kezelt	Küszöbértékek
	n	%	
[95]	128	100	PSA>51; ALP>160; LDH>250; kor>75; ctDNS>0
[96]	115	50	PSA>198; ALP>123; Hgb>11; Gleason>7; ADT>12; progn. index 0/3
[97]	149	100	PSA>20; bet. kiterj.<5 csont vagy nyacs, nem viszc.; progn. index 0-1/6
[98]	5822	57	PSA>50; Hgb>10; Alb>3; BMI>25
[99]	101	100	PSA>50; ALP>160; CRFS>12
[100]	1088	50 [#]	PSA>39,5; LDH>234; Hgb>12,7
[101]	161	100	PSA>20,3; ADT>12
[102]	568	41	Gleason>7
[103]	193	44	ALP>130; LDH>250; Hgb>12; Alb>4
[104]	113	100	ALP>290
[105]	122	100	ALP>160; Hgb>12; Gleason>8; CRFS>14
[106]	171	63	ALP>160
[107]	146	100	LDH>250; Alb>3,5
[108]	102	65	LDH>225; bet. kiterj.<102,79MTV; ctDNS>0,188
[109]	104	100	
[110]	303	19	Gleason>8
[111]	132	100	ADT>12
[112]	133	100	bet. kiterj. nem csont+viszc.
[113]	1099	54	Gleason>7
[114]	137	63	
[115]	143	13	bet. kiterj. nem csont+nyacs; ctDNS>3,2%
[116]	324	71	ADT>25,31; bet. kiterj.<4 csont vagy nem viszc.
[117]/1	1172	67 [#]	Alb>4; BMI>25
/2	1033	50 [#]	Alb>4; BMI>25
[118]	179	100	Gleason>7; bet. kiterj.<5 csont vagy nyacs, nem viszc.; PSA _{dg} >100
[119]	143	100	Gleason>7
[120]	233	100	ADT>70; bet. kiterj. nem multiplex
[121]	106	100	ADT>12; bet. kiterj.<79,1PSMA-TV
[122]	103	33	
[123]	106	100	
[124]	118	51	CTC>5
[125]	711	68 [#]	CTC>5
[126]	1185	67 [#]	

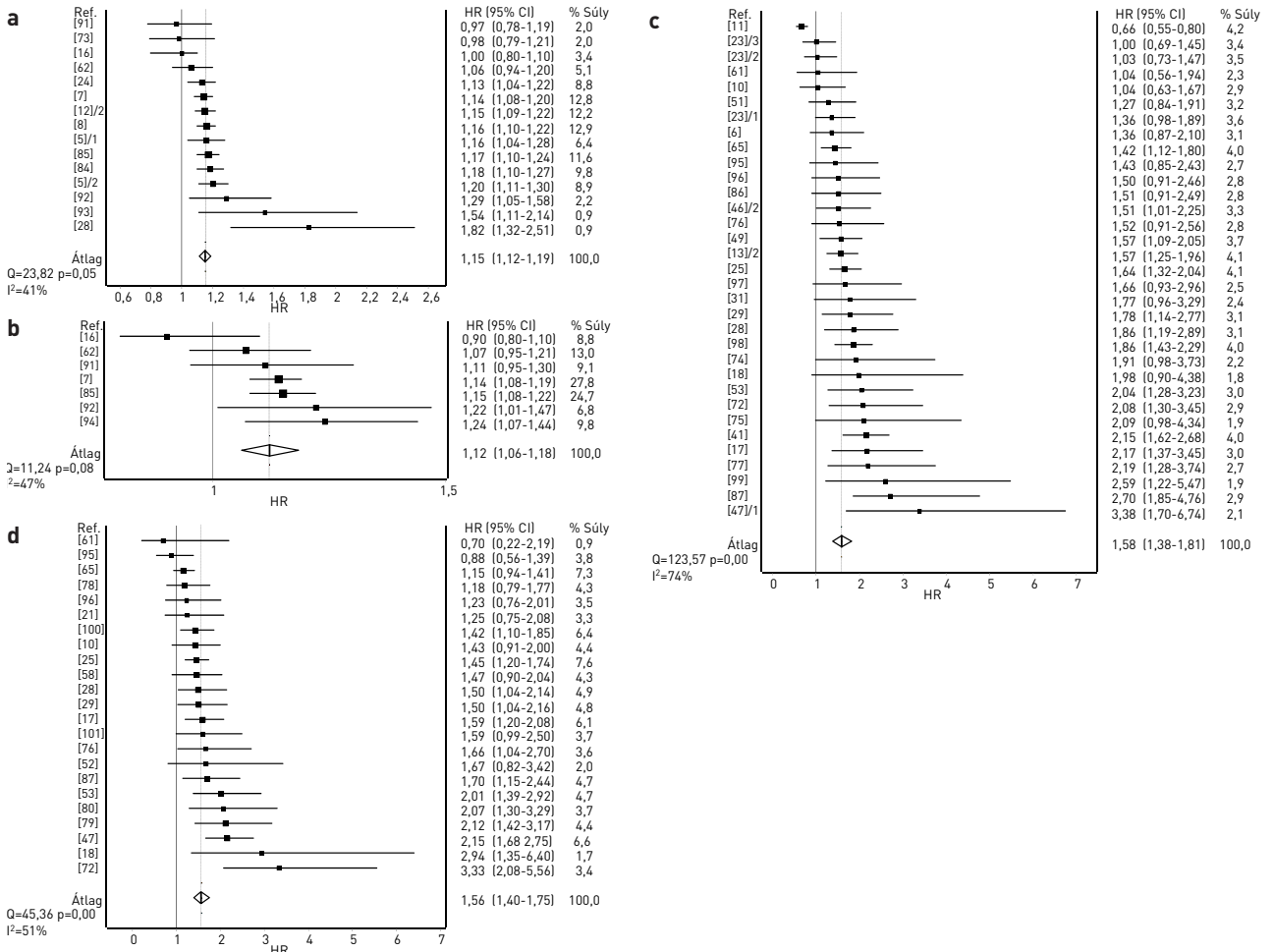
*a nem kiegészítő ábrákon szereplő csoportok jellemzőit lásd az 1. táblázatban

[#]placebocsoport, ADT: androgénmegvonásos terápia, Alb: albumin, ALP: alkalikus foszfatáz, bet. kiterj.: betegség kiterjedtsége, BMI: testtömeg-index, CRFS: kasztációrezisztencia-mentes túlélés, CTC: cirkuláló tumorsejt, ctDNS: cirkuláló tumor-DNS, Hgb: hemoglobin, LDH: tejsav-dehidrogenáz, met.: metasztázis, MTV: metabolikus tumortérfogat, nyacs: nyirokcsomó-metasztázis, progn.: prognosztikai, PSA: prosztataspecifikus antigén, PSA_{dg}: PSA diagnóziskor, PSMA-TV: prosztataspecifikus membránantigén-tumortérfogat, Ref.: referenciaszám, Tdg: tumorméret diagnóziskor, Te: tesztoszteron, viszc.: viszcerális metasztázis

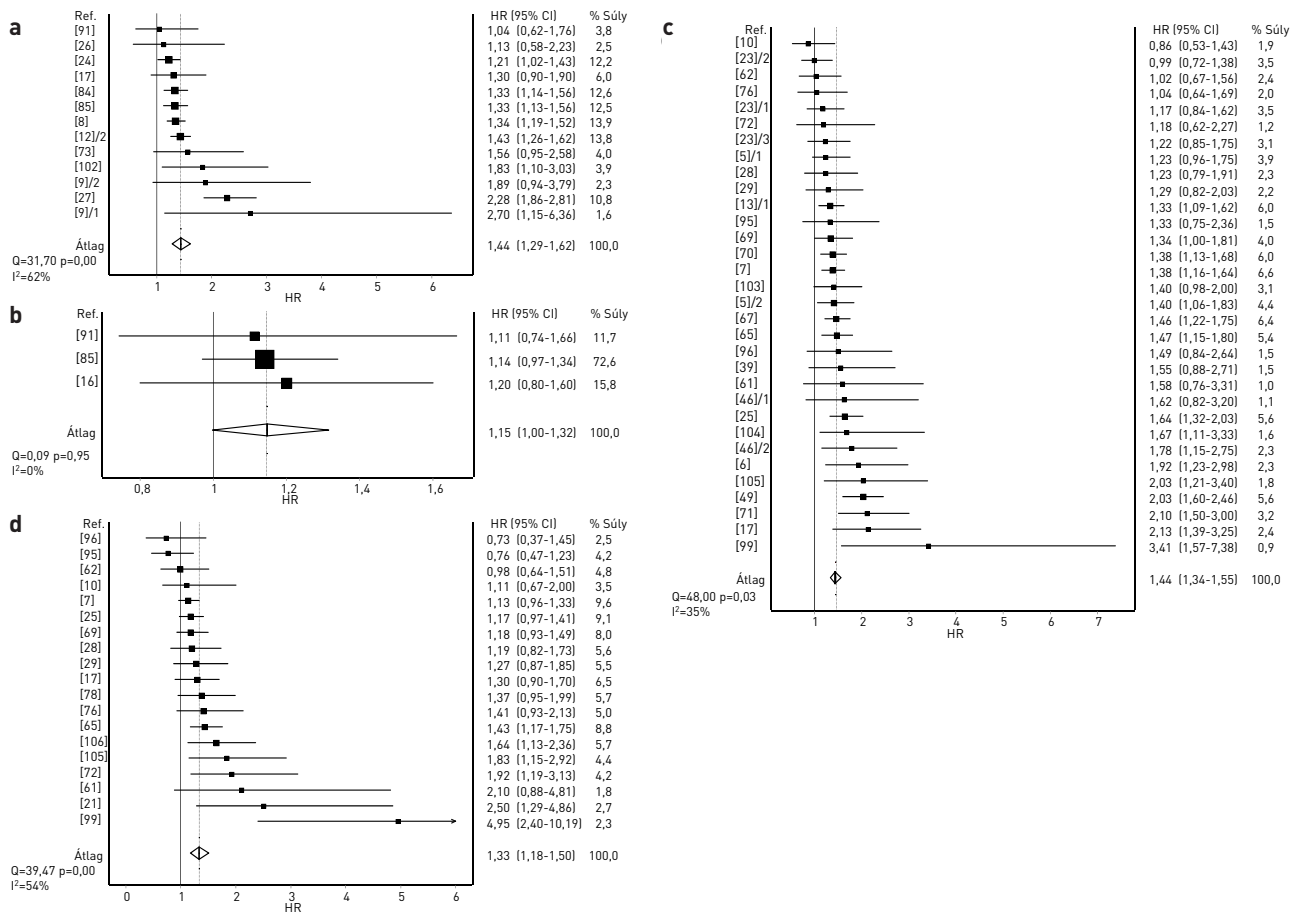
Kiegészítő ábrák



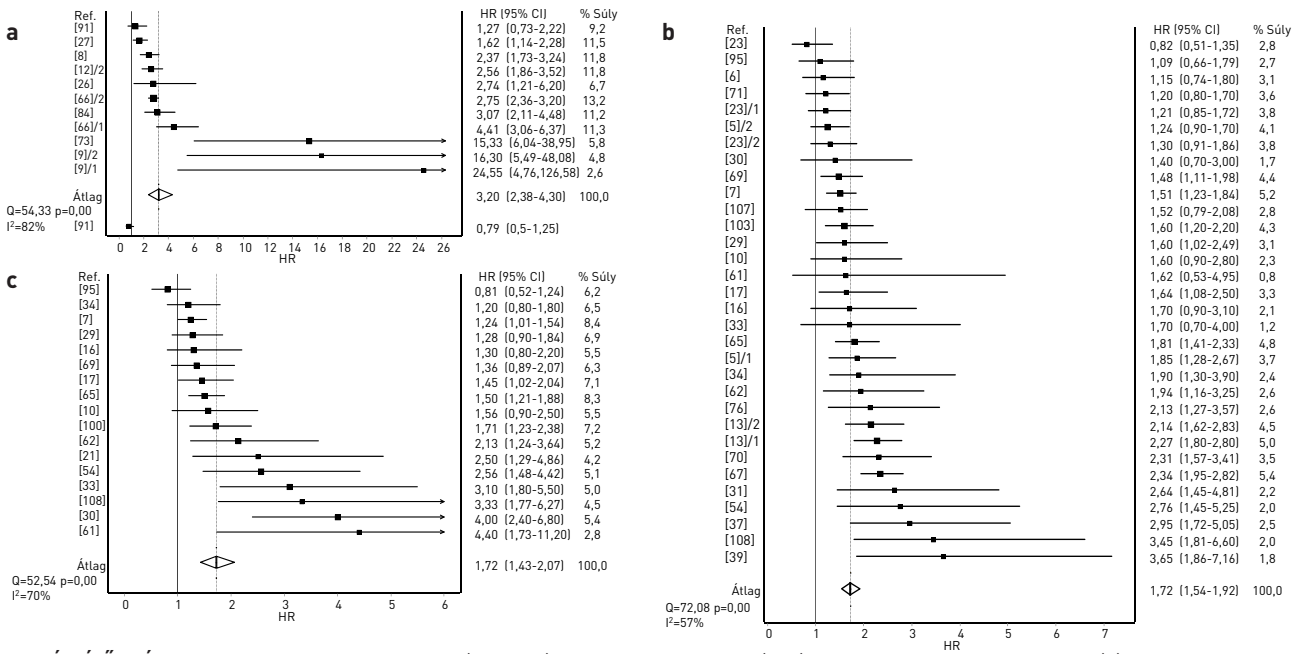
KIEGÉSZÍTŐ 1. ÁBRA. Az általános állapot (ECOG) hatása a progresszió (b, d) és halálozás rizikójára (a, c). A referencia az ECOG=0-1 (a, b) vagy az ECOG=0 (c, d)



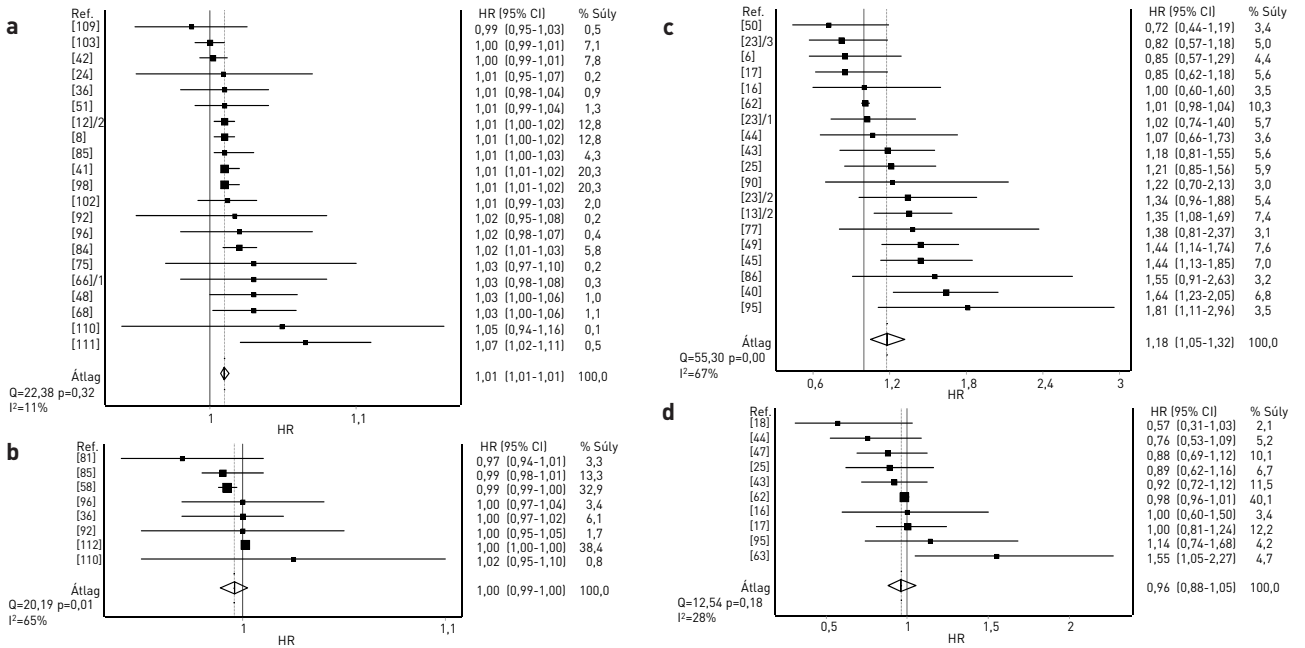
KIEGÉSZÍTŐ 2. ÁBRA. A PSA hatása a progresszió (b, d) és halálozás rizikójára (a, c). A PSA logaritmált folyamatos (a, b) vagy dichotomizált (c, d) változó



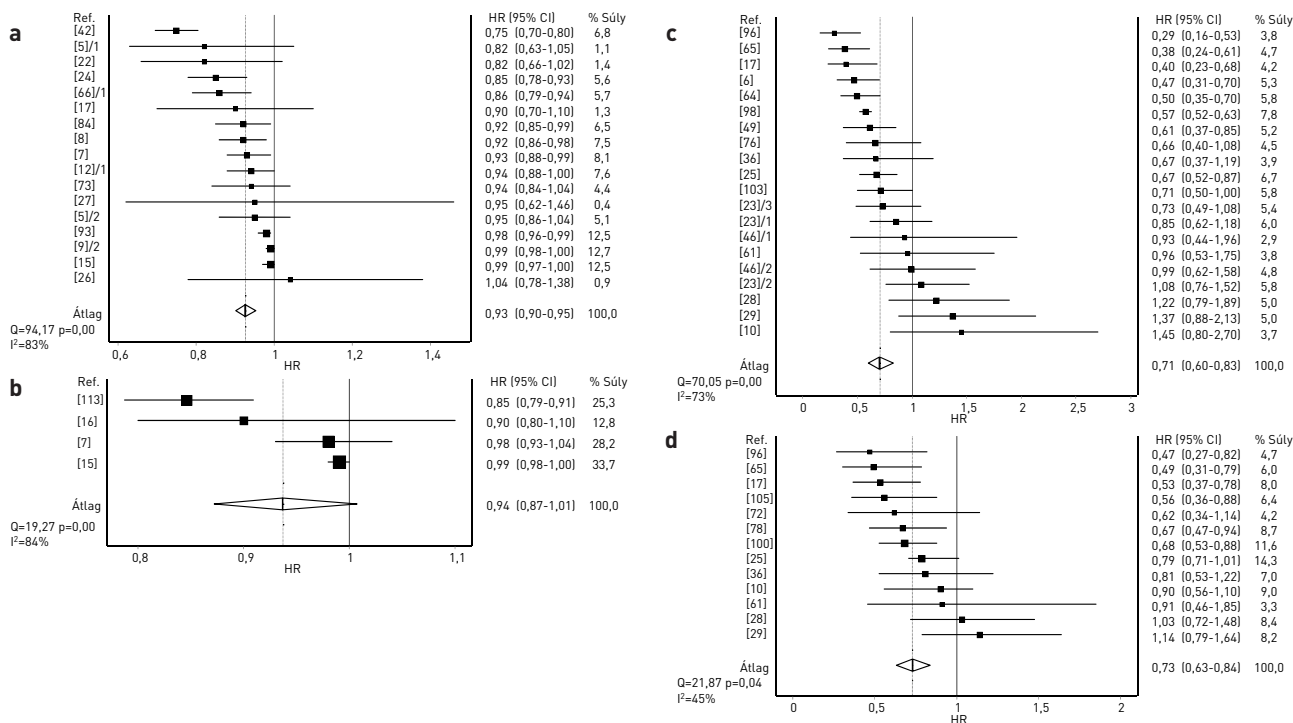
KIEGÉSZÍTŐ 3. ÁBRA. Az ALP hatása a progresszió (b, d) és halálozás rizikójára (a, c). Az ALP logaritmált folyamatos (a, b) vagy dichotomizált (c, d) változó



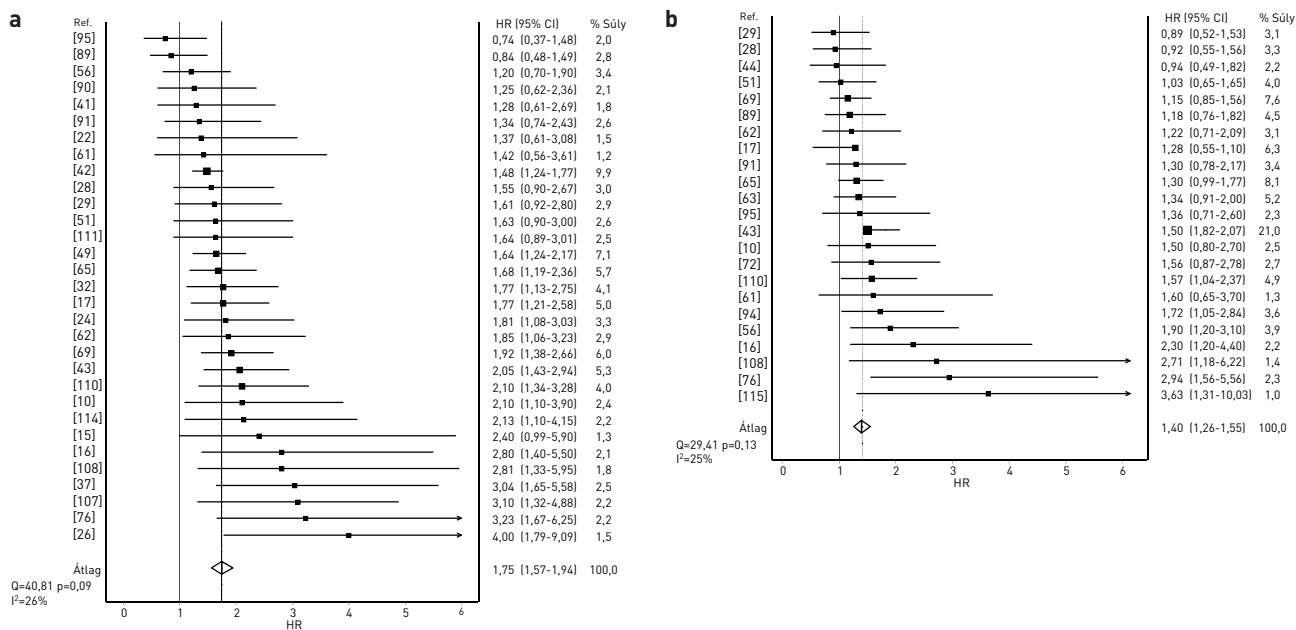
KIEGÉSZÍTŐ 4. ÁBRA. Az LDH hatása a progresszió (a alsó, c) és halálózás rizikójára (a, b). Az LDH logaritmált folyamatos (a) vagy dichotomizált (b, c) változó



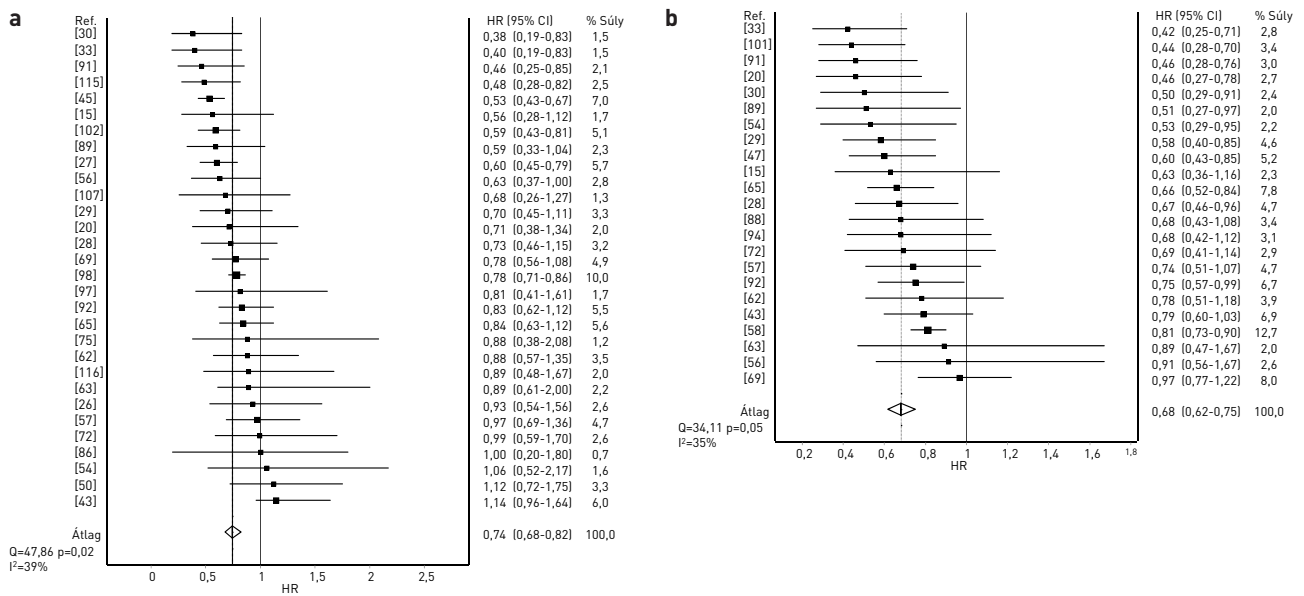
KIEGÉSZÍTŐ 5. ÁBRA. A kor hatása a progresszió (b, d) és halálózás rizikójára (a, c). A kor folyamatos (a, b) vagy dichotomizált (c, d) változó



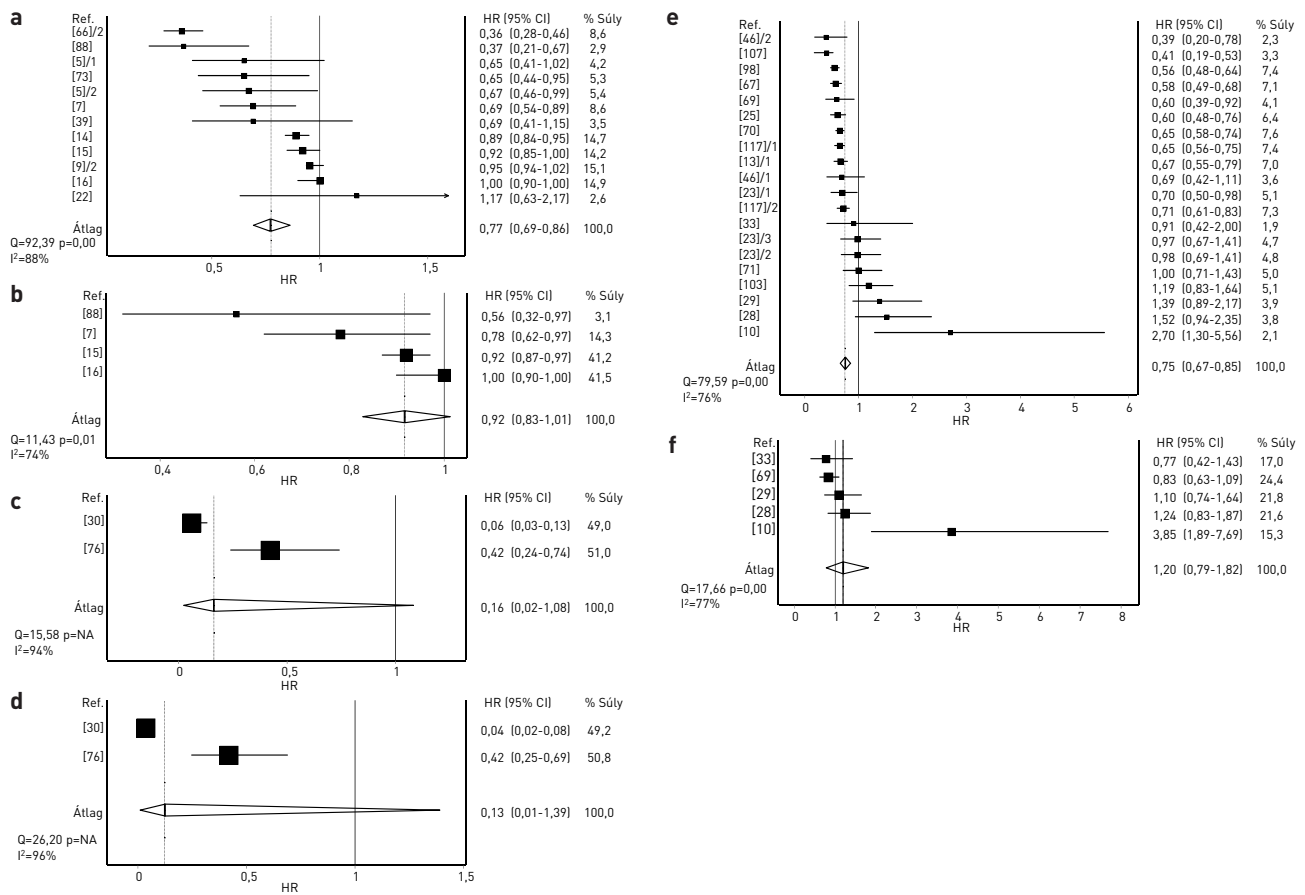
KIEGÉSZÍTŐ 6. ÁBRA. A hemoglobin hatása a progresszió (b, d) és halálozás rizikójára (a, c). A hemoglobin folyamatos (a, b) vagy dichotomizált (c, d) változó



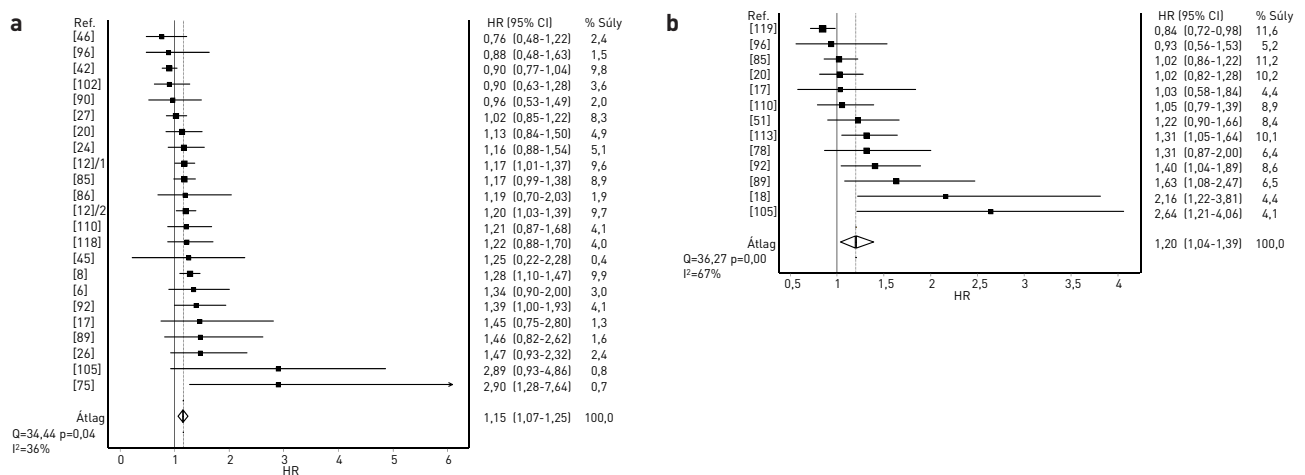
KIEGÉSZÍTŐ 7. ÁBRA. A vizcerális metasztázis hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



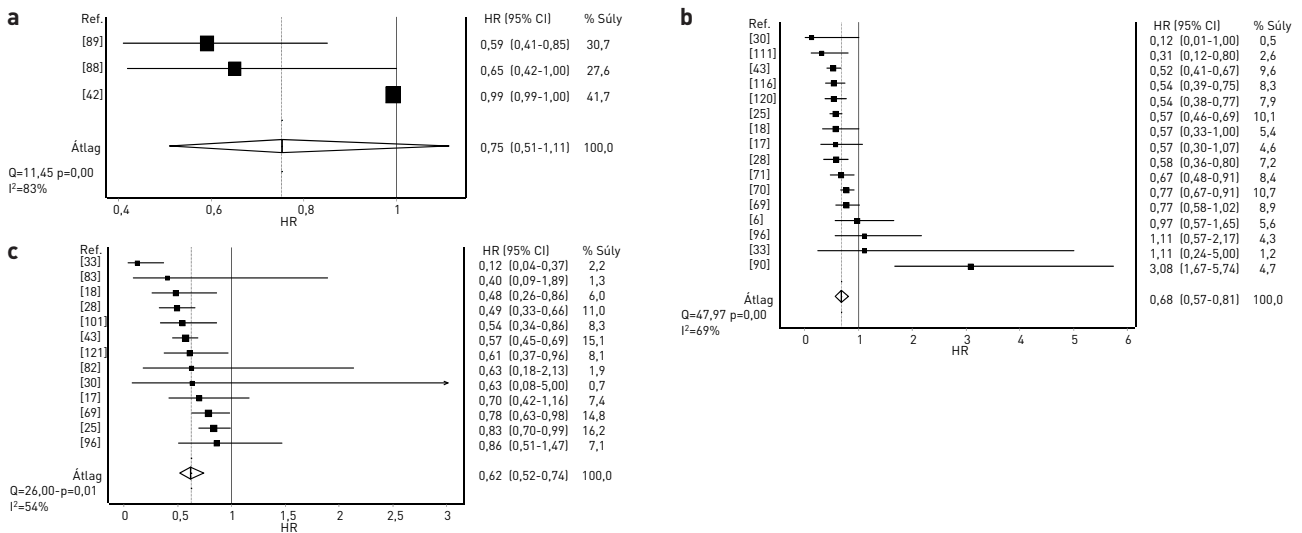
KIEGÉSZÍTŐ 8. ÁBRA. A kemoterápia előtti kezelés hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



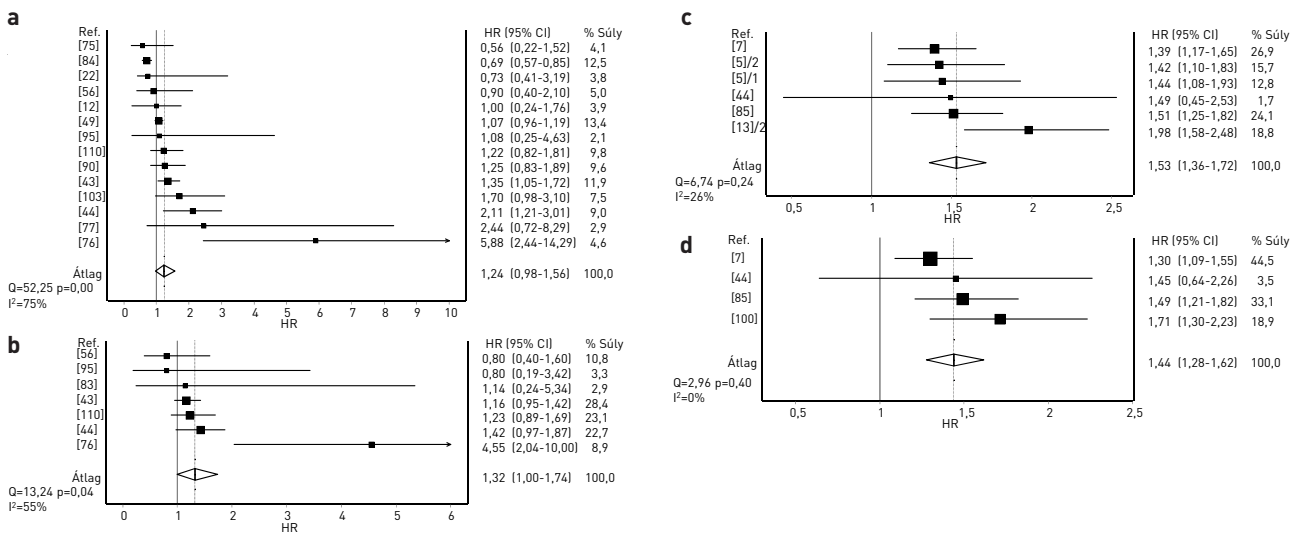
KIEGÉSZÍTŐ 9. ÁBRA. Az albumin (a, b, e, f) és a prognosztikai tápláltsági index (PNI) (c, d) hatása a progresszió (b, d) és halálozás rizikójára (a, c, e). A változó folyamatos (a, b) vagy dichotomizált (c, d, e, f)



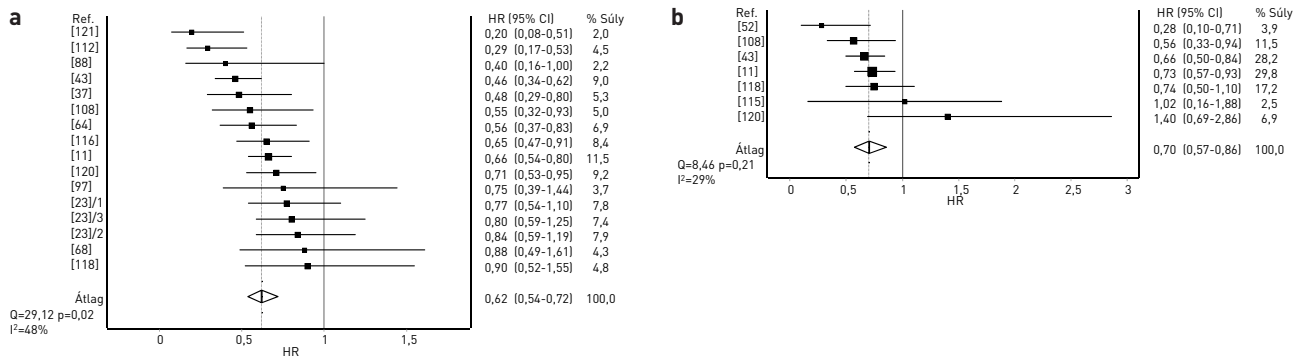
KIEGÉSZÍTŐ 10. ÁBRA. A dichotomizált Gleason-pontszám hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



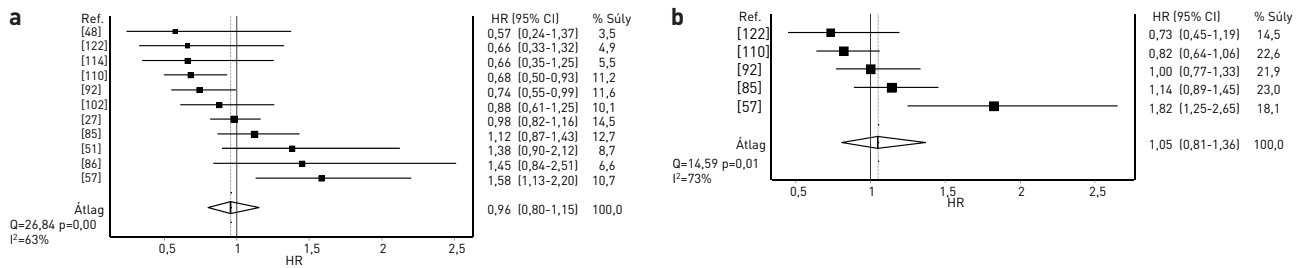
KIEGÉSZÍTŐ 11. ÁBRA. A hormonkezelés hosszának hatása a progresszió (c) és halálozás rizikójára (a, b). A hormonkezelés hossza folyamatos (a) vagy dichotomizált (b, c) változó



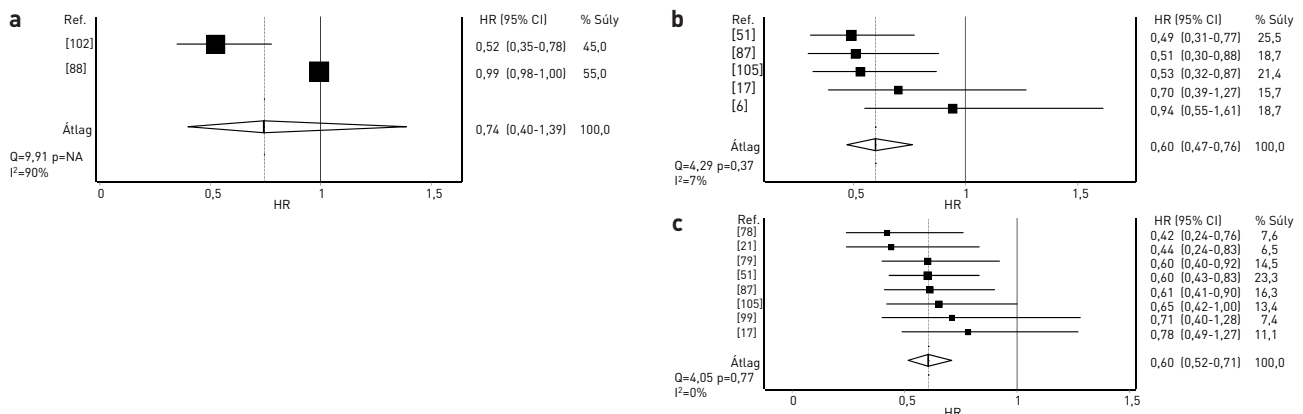
KIEGÉSZÍTŐ 12. ÁBRA. A csontmetasztázis (a, b) vagy >10 csontmetasztázis (c, d) hatása a progresszió (b, d) és halálozás rizikójára (a, c)



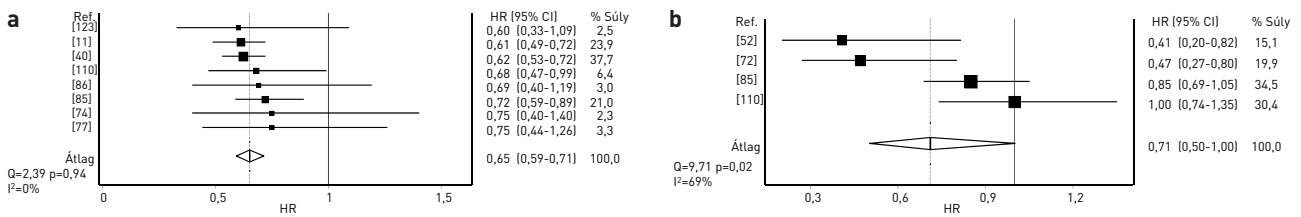
KIEGÉSZÍTŐ 13. ÁBRA. A betegség kiterjedtségének hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



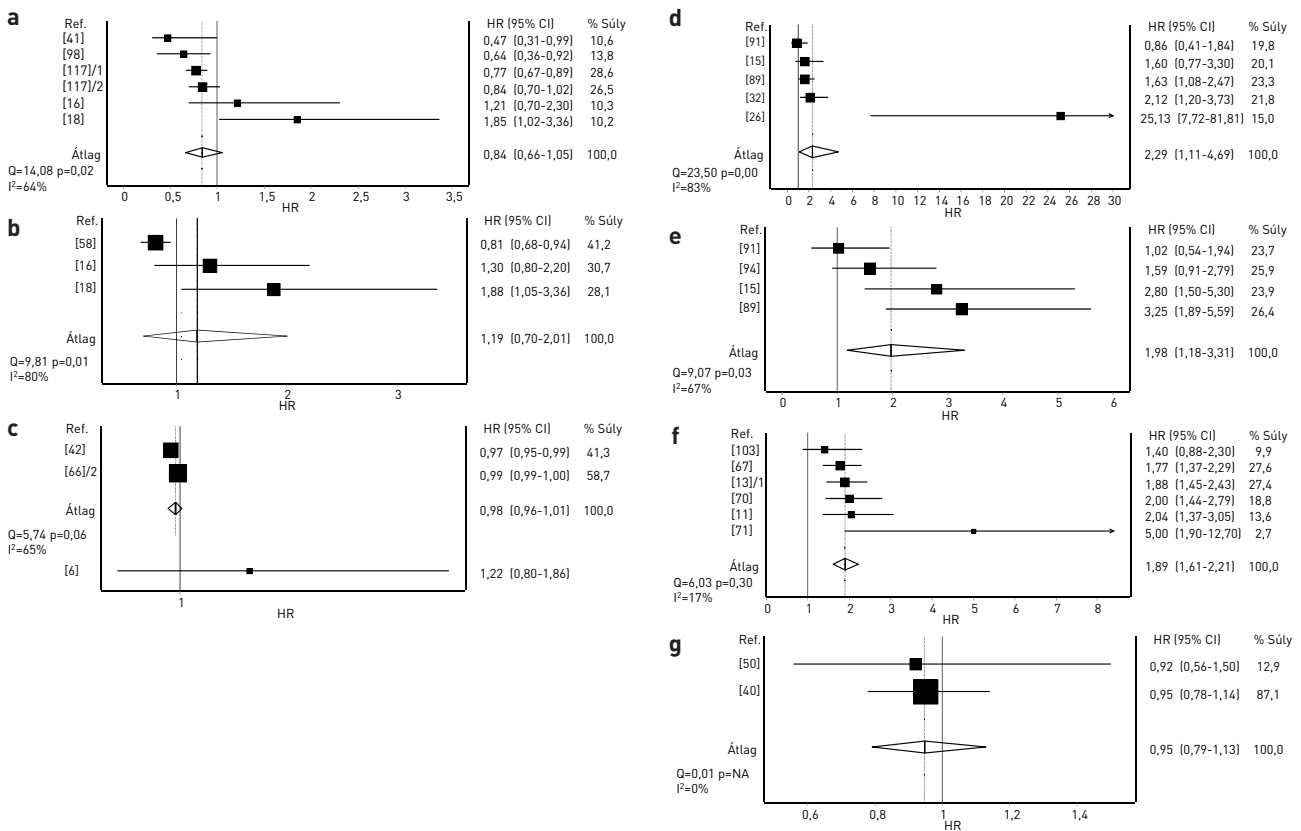
KIEGÉSZÍTŐ 14. ÁBRA. A diagnóziskor metasztatikus betegség hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



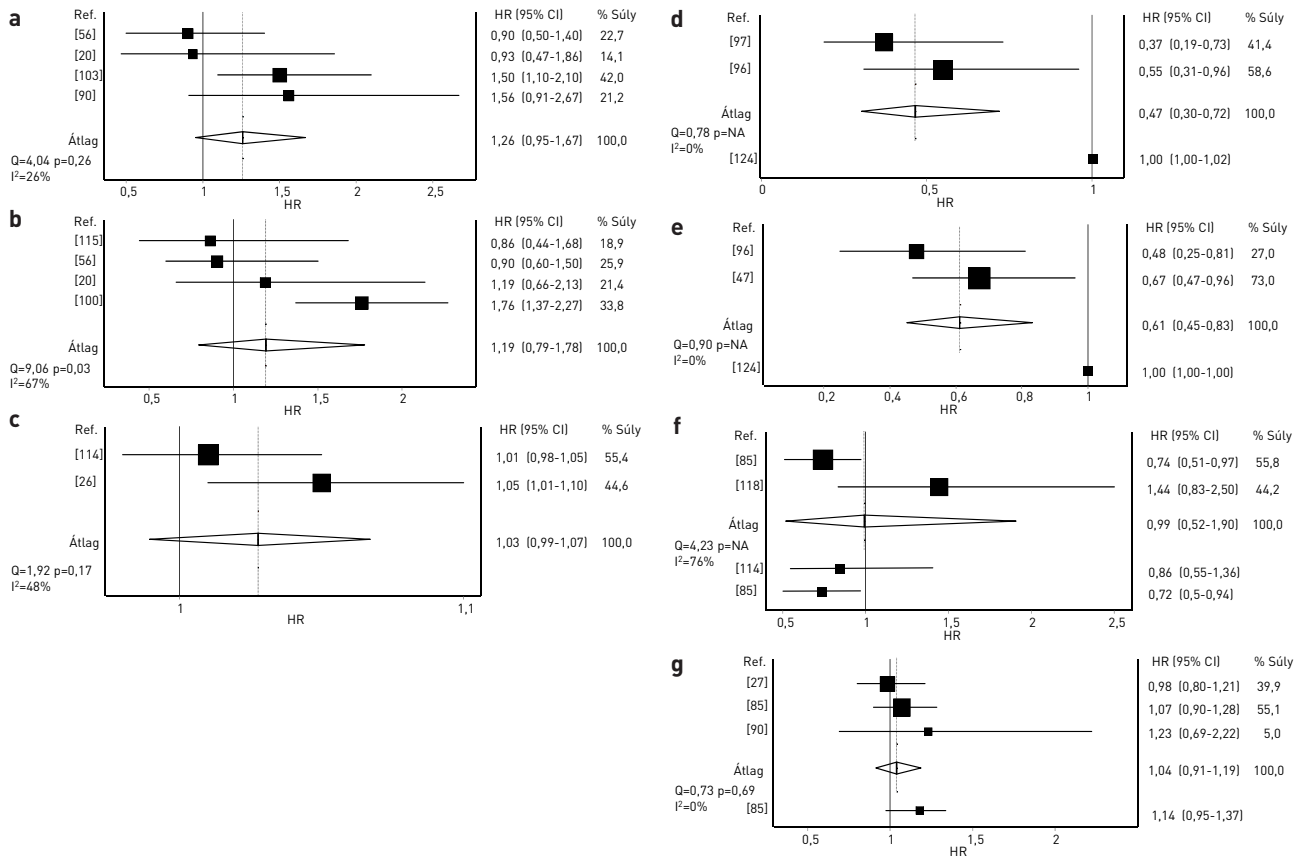
KIEGÉSZÍTŐ 15. ÁBRA. A kasztrációrezisztencia-mentes túlélés hosszának hatása a progresszió (c) és halálozás rizikójára (a, b). A túlélés folyamatos (a) vagy dichotomizált (b, c) változó



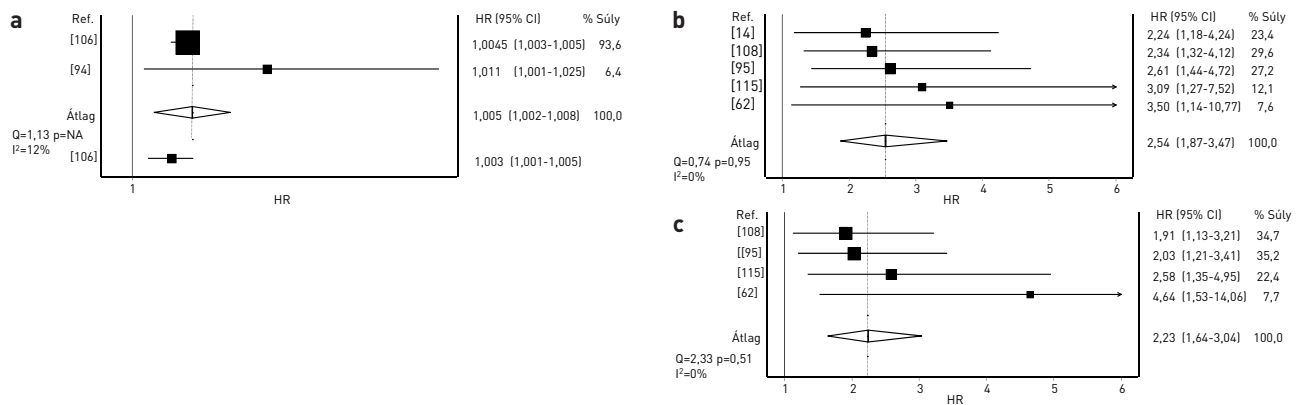
KIEGÉSZÍTŐ 16. ÁBRA. A korábbi radikális műtét vagy sugárterápia hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



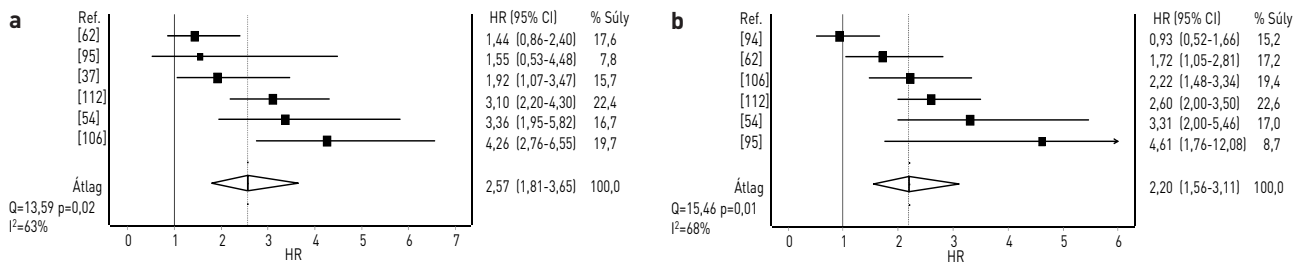
KIEGÉSZÍTŐ 17. ÁBRA. A BMI (a,b), kemoterápiától eltelt időtartam (c), korábbi ARTA-kezelés (d, e), májmetasztázis (f), vidéki lakhely (g) hatása a progresszió (b, e) és halálozás rizikójára (a, c, d, f, g). A változó dichotomizált (a, b, c alsó) vagy folyamatos (c felsők)



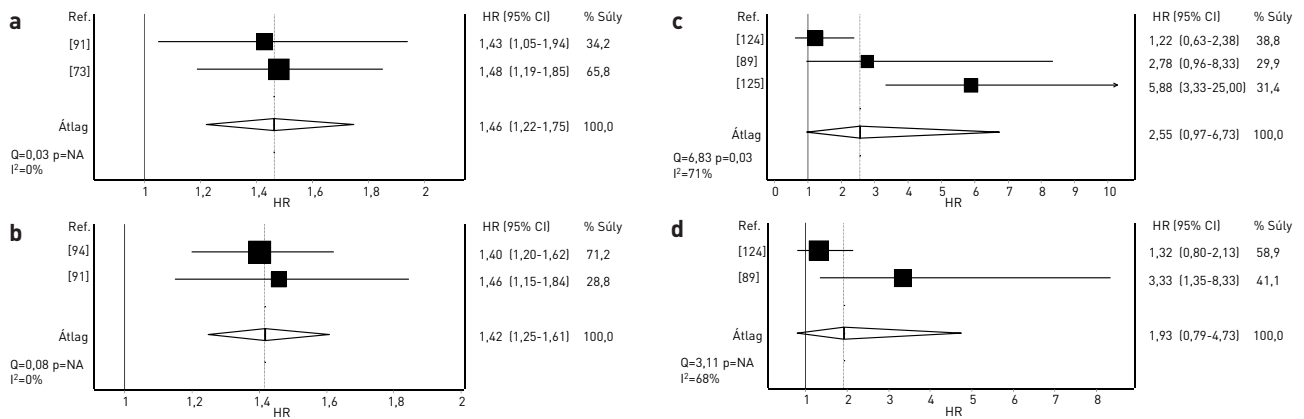
KIEGÉSZÍTŐ 18. ÁBRA. A nyirokcsomó-metasztázis (a, b), kor diagnóziskor (c), prognosztikai index (d, e), PSA diagnóziskor (f) és tumorméret diagnóziskor (g) hatása a progresszió (b, e, f legalsó, g alsó) és halálozás rizikójára (a, c, d, f felsők és f alsóból a felső, g felsők). A változó dichotomizált (c, d, f felsők és legalsó g) vagy folyamatos (d alsó, e alsó, f alsóból a felső [logaritmált])



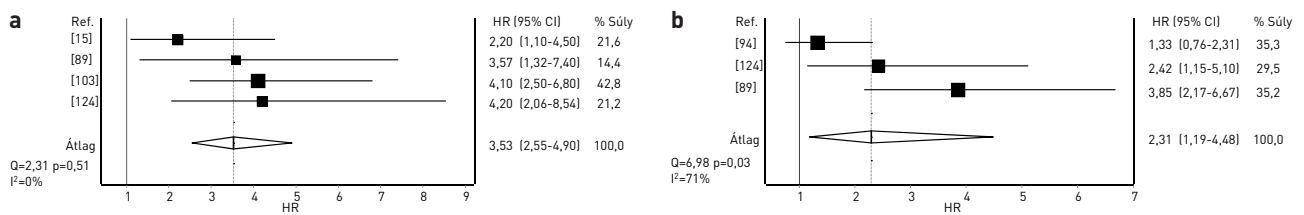
KIEGÉSZÍTŐ 19. ÁBRA. A keringő tumor-DNS hatása a progresszió (a felsők, c) és halálozás rizikójára (a alsó, b). A változó folyamatos (a) vagy dichotomizált (b, c)



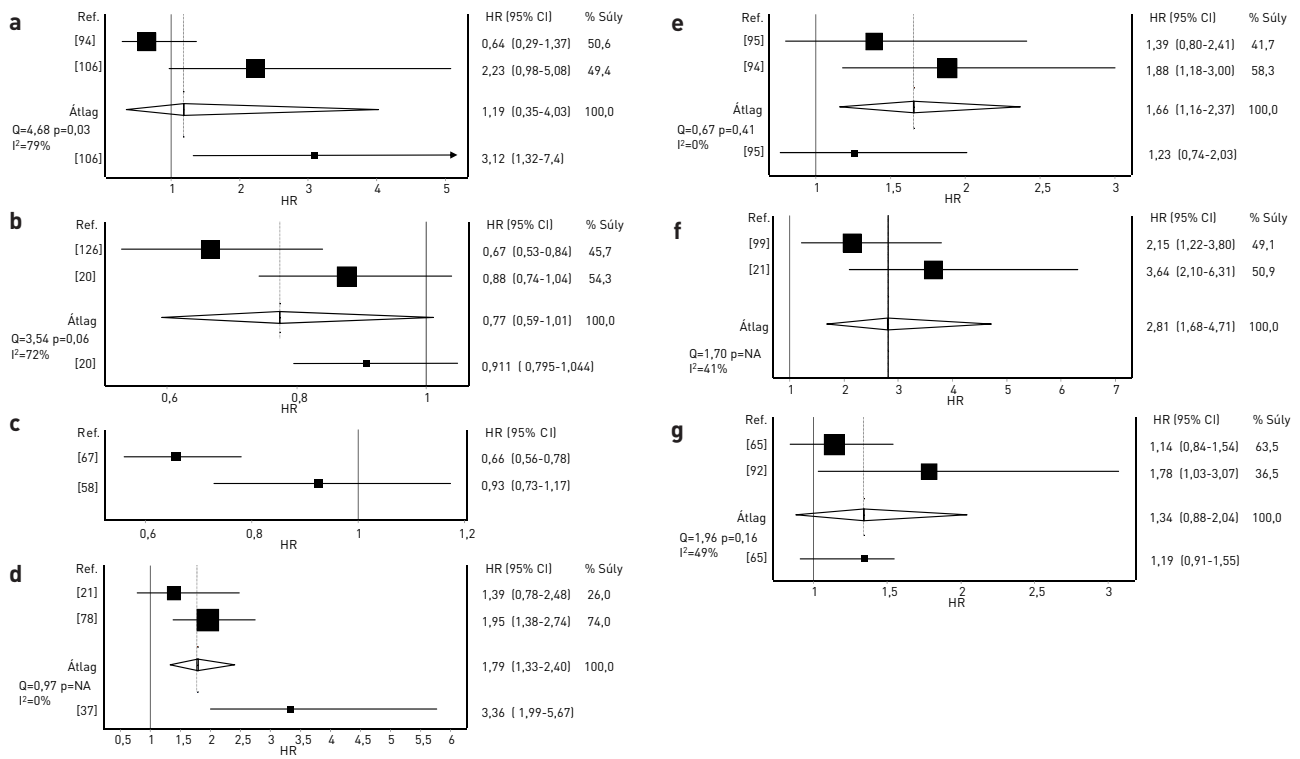
KIEGÉSZÍTŐ 20. ÁBRA. Az androgénreceptor génamplifikációjának hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



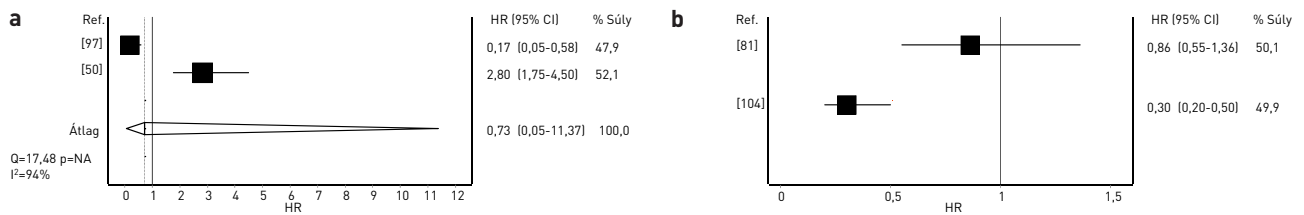
KIEGÉSZÍTŐ 21. ÁBRA. A keringő tumorsejtek hatása a progresszió (b, d) és halálozás rizikójára (a, c). A változó folyamatos (logaritmált) (a, b) vagy dichotomizált (c, d)



KIEGÉSZÍTŐ 22. ÁBRA. Az androgénreceptor splice variáns 7 (ARV7) hatása a progresszió (b) és halálozás rizikójára (a)



KIEGÉSZÍTŐ 23. ÁBRA. Az *AR*-mutációk (a), szérumsztesztoszteronszint (b, c), neuroendokrin differenciáció (d), *TP53*-mutációk (e), *AKR1C3*-proteinexpresszió (f) és *HSD3B1* 1250CC genotípus (g) hatása a progresszió (a, b alsó, c alsó, d felső, e alsó, f, g alsó) és halálozás rizikójára (a alsó, b felső, c felső, d alsó, e felső, f, g felső). A változó dichotomizált (c, f) vagy folyamatos (b)



KIEGÉSZÍTŐ 24. ÁBRA. A palliatív sugárterápia (a), a kortikoszteroidváltás (b felső) és a progresszió után adott AA hatása a progresszió (b felső) és halálozás rizikójára (a, b alsó)