

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty – je niečo nové v roku 2014?

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie FNŠP Skalica

Karcinóm prostaty (KP) je najčastejšie sa vyskytujúcou solídnu neoplazmou v Európe, a aj preto je považovaný za jeden z hlavných medicínskych problémov mužskej populácie. KP je nesmierne komplikovaný a interindividuálne rozdielny nádor. Spôsob liečby závisí od viacerých faktorov, ale predovšetkým od štádia rakoviny prostaty. V staršom názvosloví sa používal termín hormonálne rezistentný karcinóm prostaty (HRKP). HRKP progreduje napriek kastračným hladinám testosterónu dosiahnutým androgénnou deprivačnou terapiou (ADT) a ktorý je rezistentný na akúkoľvek hormonálnu liečbu. V súčasnosti sa namiesto HRKP čoraz viac používa názov kastračne rezistentný karcinóm prostaty (KRKP), ktorý je ešte schopný reagovať na určité hormonálne manipulácie, napriek tomu, že spĺňa kritériá pre HRKP. Tento stav pravdepodobne vyplýva z klonálnej selekcie na androgénoch nezávislých bunkových línií alebo zo zvýšenej, od ligandov nezávislej, aktivácie androgénnych receptorov. Muži s KRKP predstavujú pomerne heterogénnu skupinu; sú to jednak jedinci s iba rastúcou hodnotou prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére a bez preukázateľných metastáz, ale aj muži s početnými kostnými a/alebo viscerálnymi metastázami, s bolesťou a v zlom funkčnom stave. Prežitie kolíše v rozmedzí od niekoľkých mesiacov do štyroch a viac rokov. V minulosti boli možnosti liečby obmedzené na minimálne utíšenie prítomných bolesti. V súčasnosti máme k dispozícii oveľa viac terapeutických možností a existuje už niekoľko spôsobov liečby KRKP, ktoré nielen zlepšujú kvalitu života a zmiernujú bolesti, ale aj predlžujú celkové prežívanie pacientov. Niektoré z klinických štúdií s významnými výsledkami dosiahnutými pri liečbe KRKP sú zhrnuté v tomto dokumente. Cieľ príspevku: oboznámiť širokú medicínsku obec (ale najmä urológov a onkológov) o možnej patogenéze, komplikovanej problematike liečby a hodnotenia jej efektivity u pacientov s KRKP. Uvedenie základných údajov o súčasných a budúcich možnostiach takejto terapie. Zvýšenie základných vedomostí o liečbe KRKP by malo zlepšiť starostlivosť o pacientov s pokročilým KP.

Kľúčové slová: kastračne refraktérny (rezistentný) karcinóm prostaty, definícia, diagnostika, liečba, perspektívy terapie, hodnotenie efektivity liečby.

Castration resistant prostate cancer – something new in the year 2014?

Prostate cancer (PC) is the most frequent solid neoplasm in Europe and therefore is regarded as one of the major medical problem of the male population. PC is extremely complicated and interindividual different tumor. The method of treatment depends on several factors, but mainly on the stage of prostate cancer. The term Hormone resistant (refractory) prostate cancer (HRPC) was used in older terminology. HRPC is cancer that progresses despite castrate levels of testosterone achieved androgen deprivation therapy (ADT), which is resistant to any hormonal therapy. Currently is increasingly used (instead of name HRPC) name CRPC – so called PC resistant for castration (CRPC – castration resistant prostate cancer), which is still able to respond to certain hormonal manipulation, although it meets the the criteria for HRPC. This state probably arises from either clonal selection of androgen – independent cell lines or increased ligand – independent activation of androgen receptors. Men with CRPC are quite a heterogeneous group; they include men with increasing prostate specific antigen (PSA) only and no demonstrable metastases, and men who have many bone and/ or visceral metastases, pain and poor functional status. Survival can range from only a few months to 4 years or more. Historically, therapy had little effect beyond modest palliation. More recently, significantly more options have become available and there are now several treatments that not only improve quality of life and pain palliation, but also increase overall survival. Some of the trials with important results for the treatment of CRPC are summarized in this paper. Objectives of article: provide information to the general medical community (and especially urologists and oncologists) about the possible pathogenesis of CRPC, complicated issues of treatment and evaluation of its effectiveness in patients with CRPC. The article presented basic data on the current and future possibilities of such therapy. Increasing basic knowledge about treating CRPC should improve the care of patients with advanced PC.

Key words: castration refractory (resistant) prostate cancer, definition, diagnosis, therapy, therapy perspective, evaluation of the effectiveness of treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 212–218

Úvod

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (KRKP) je stav, keď karcinóm prostaty (KP) progreduje napriek prítomnosti kastračnej hladiny testosterónu v tele postihnutého jedinca. KRKP predstavuje väčšinou finálne štádium rakoviny prostaty. Ročne sa na Slovensku zistí približne 1 600 nových KP a asi 500 mužov s touto diagnózou zomiera (1, 2). Odhaduje sa, že v súčasnosti žije u nás približne 11 000 mužov s KP a z toho je ich v IV. štádiu približ-

ne 1 150 (= 10 %) jedincov (1). KRKP predstavuje heterogénnu skupinu mužov: jednak bez dokázateľných metastáz (mts), alebo s kostnými/viscerálnymi mts, môže byť prítomná bolesť ako aj zlý celkový stav chorého jedinca. Prežívanie pacientov s KRKP kolíše od niekoľkých mesiacov až po viac ako 4 roky (3, 4, 5). V súčasnosti začínajú byť k dispozícii nové liečebné možnosti, ktoré umožňujú nielen predĺženie prežívania, ale aj zvyšujú kvalitu života (najmä zmiernenie/vymiznutie bolesti) u mužov s KRKP.

Definícia KRKP

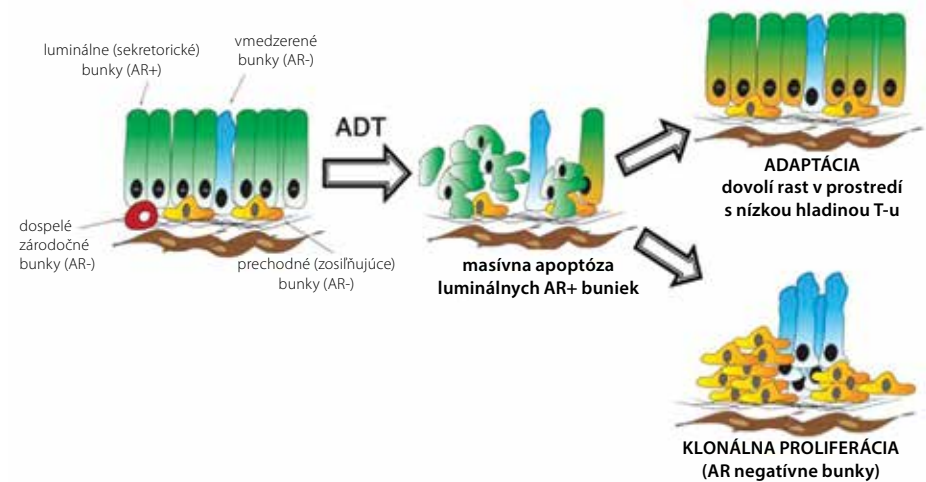
Podľa najnovších (rok 2014) smerníc Európskej urologickej spoločnosti sa za KRKP považuje KP s potvrdenou kastračnou sérovou hladinou testosterónu ($T < 50 \text{ ng/dl}$ alebo $< 1,73 \text{ nmol/l}$ alebo $< 0,5 \text{ ng/ml}$) + bud: prítomnosť biochemickej progresie (= tri za sebou/ po jednom týždni/ nasledujúce vzostupy prostatického špecifického antigénu – PSA v sére vyúsťujúce do dvoch zvýšení

hodnoty PSA nad nadir; pričom PSA > 2 ng/ml) alebo: prítomnosť rádiologickej progresie = výskyt ≥ dvoch kostných lézií/mts/ na kostnom skene alebo zväčšenie lézií/mts/ v mäkkých tkanivách pri využití takzvaných RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) kritérií (3, 4, 5).

Mechanizmus vývoja KRKP

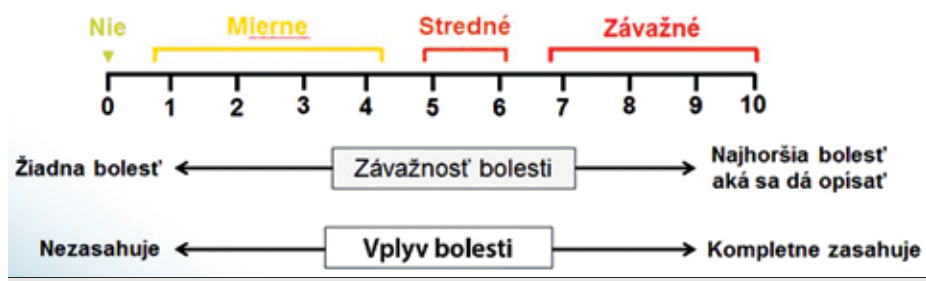
Zmena normálnej androgénnej signalizácie sa zdá kľúčovou v patogenéze KRKP. Rozlišujeme jednak **mechanizmy nezávislé od androgénnych receptorov (AR)**, ako sú: deregulácia apoptózy na základe deregulácie onkogénov (zvýšenie bcl-2 a p53, MDM2 /mouse double minute 2/, PTEN /phosphatase and tensin homolog/ supresorový gén a pod.) a tiež **mechanizmy závislé od AR**, najmä aktivácia látok (molekúl – ligandov) napríklad tyrozínkinázy, ILGF-1 (insulin like growth factor-1), KGF (keratinocyte growth factor), EGF (epidermal growth factor), ktorý je silný mitogén stromálnych a epiteliálnych buniek prostaty. Amplifikácia a zvýšenie počtu AR-ov v tkanive KRKP má za následok zvýšenie senzitivity či vznik mutácií AR – čo sa prejaví zmenami vo funkcii AR-ov (3, 4, 5, 6). Verí sa, že amplifikácia AR môže indukovať bunky, ktoré sú „supercitlivé“ na nízke hladiny androgénov. Takisto, naopak, hocaké (aj mierne) zvýšenie hladiny T nad kastrovačnú úroveň môže aktivovať AR a „opätovne prebudiť“ patologickú funkciu buniek. Pritom je známe, že kontinuálna klasická androgénna deprivácia (ADT) pri dlhodobej aplikácii viac-menej zlyháva pri udržaní nízkej hladiny T-u. Bolo dokázané, že dokonca aj u kastrovaných jedincov dochádza k intracelulárnemu zvýšeniu androgénov napríklad aj zo zvýšenej hladiny intraprostatického cholesterolu (je to „in situ konverzia“) (3, 4, 5, 6). V poslednom čase sa v súvislosti s KRKP veľmi intenzívne skúma aj význam fúzyčných génov (6). Zložitú patogenézu vývoja KRKP môže zjednodušiť pochopenie a akceptácia dvoch základných hypotéz o vzniku KRKP: **1. adaptačná teória**, ktorá zdôrazňuje fakt, že bunky KP „uniknú“ ADT v dôsledku reaktivácie AR-ov, najmä v dôsledku mutácie génov AR-ov a súčasne sú tieto rakovinové bunky schopné tvoriť (produkovať) i vlastné androgény, a to aj pri neprítomnosti T-u; **2. klonálna teória** poukazuje na ADT-ou navodenú indukciu agresívnych klonov buniek, ktoré majú odlišné molekulárne vlastnosti v porovnaní s pôvodnými bunkami závislými od androgénov. Pri vzniku KRKP sa väčšinou predpokladá koexistencia a uplatnenie oboch týchto teórií (obrázok 1) (7).

Obrázok 1. Progresia karcinómu prostaty v prostredí s nízkou hladinou testosterónu: dve hlavné teórie (7)



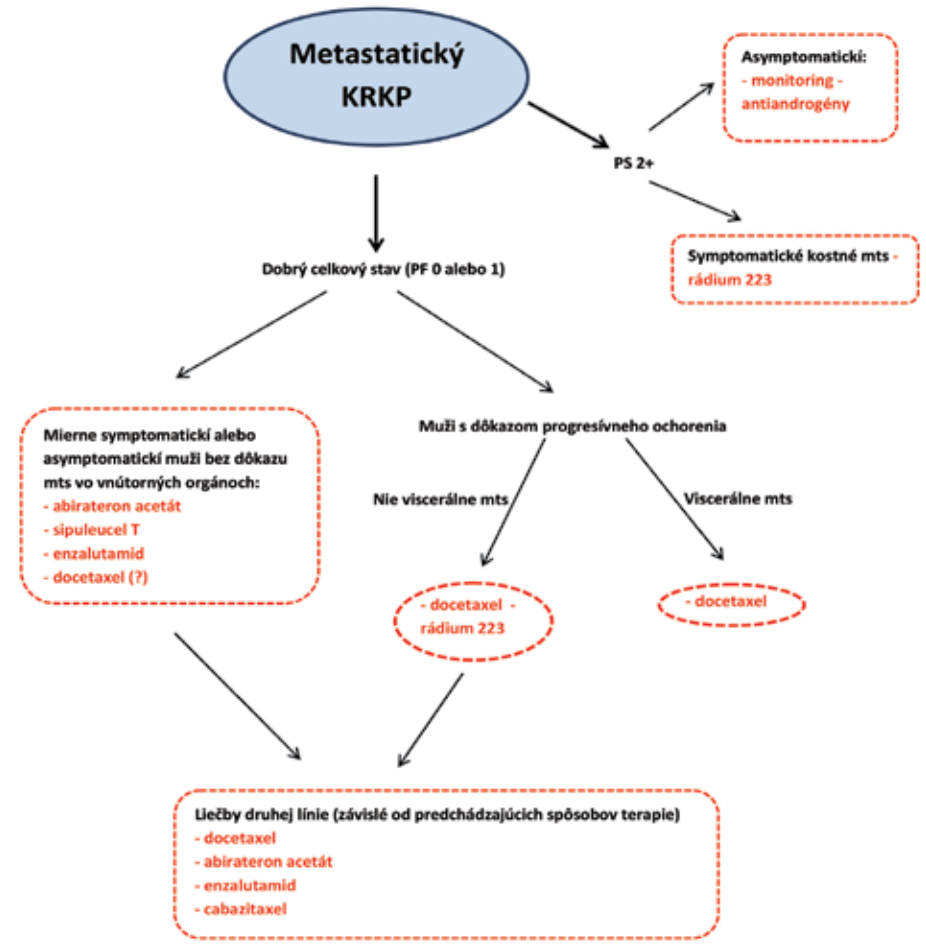
Vysvetlivky: AR – androgénny receptor (+ pozitívny, - negatívny), ADT – androgénna deprivácia terapia, T – testosterón

Obrázok 2. Zhodnotenie závažnosti bolesti a jej vplyv na činnosti a funkcie pri využití 11-bodovej vizuálnej analógovej stupnice (škály) (3, 4, 5, 9)



Vysvetlivky: KRKP – kastrovačne rezistentný karcinóm prostaty, PF – performance status (stav výkonnosti), mts – metastázy

Diagram. Algoritmus Európskej urologickej spoločnosti pre liečbu progredujúceho karcinómu prostaty (3, 4, 5)



Tabuľka 1. Hormonálna terapia druhej línie (3, 4, 5, 10)

LIEK(Y)	Počet pacientov	Počet klinických štúdií	% PSA odpovede* (rozmedzie)	Trvanie efektu (mesiace)
Bikalutamid (150 mg/ deň)	31 – 52	4	14 – 45	4
Flutamid (250 mg 3-krát denne)	101	1	23	4, 2
Nilutamid (200/ 300 mg/deň)	14 – 28	2	29 – 50	7 – 11
Ketokonazol (200 – 400 mg 3-krát denne) + HCN + AAW	28 – 128	6	27 – 63	3, 5 – 20
Dietylstilbestrol (1 – 3 mg/deň)	21 – 42	2	24 – 43	NA – 2, 8

Vysvetlivky: * – % pacientov, ktorí dosiahli $\geq 50\%$ zníženie sérovej hodnoty PSA, PSA – prostatálny špecifický antigén, HCN – hydrokortizón (hydrocortisone), AAW – antiandrogen with drawal (odňatie antiandrogénu), NA – not available (nie je k dispozícii)

Tabuľka 2. Metastatický (M1) kastračne rezistentný karcinóm prostaty progredujúci pri androgénnej deprivácii: 5 klinicky dostupných liekov (3, 4, 5, 10)

LIEK(Y)	Relatívne zníženie úmrtia (%)	p
Abirateron acetát + prednizón vs. Placebo + prednizón (pred docetaxelom)	25	= 0, 0151
Docetaxel (každé 3 týždne) + prednizón vs. Mitoxantron + prednizón	24	= 0, 009
Sipuleucel T vs. placebo	22	= 0, 03
Rádium-223 vs. placebo	30	< 0, 001
Enzalutamid vs. placebo	29	< 0, 001

Vysvetlivky: M1 – vzdialené metastázy prítomné, p – štatistická významnosť

Tabuľka 3. Niektoré možnosti chemoterapie u mužov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty (3, 4, 5, 10, 12, 13, 14, 15)

LIEK(Y)	Využitie (indikácia)	RCT	Hlavné klinické výsledky
Docetaxel (75 mg/m ² 1-krát za 3 týždne) + Prednizón (5 mg 2-krát denne) – do 10 cyklov	M1KRKP liečba prvej línie	TAX-327 (Tannock et al., 2004) (13)	vs. mitoxantron + prednizón; 1006 mužov – zníženie progresie ochorenia – zlepšenie odpovede PSA – zníženie bolesti + zlepšenie QoL – zvýšené prežívania (18,9 vs 16,4 mesiaca) – 24 % relatívne zníženie rizika úmrtia – vedľajšie účinky: zvýšený výskyt neutropénie, kožných a GIT reakcií, ...
Mitoxantron + Prednizón	M1KRKP liečba prvej línie	CANNADIAN (Tannock et al., 1996) (14)	vs. prednizón; 161 mužov – žiadny rozdiel v celkovom prežívaní – významné zlepšenie v paliatívnej odpovedi – zlepšenie QoL
Cabazitaxel (25 mg/m ²) – maximálne 10 cyklov	M1KRKP liečba druhej línie	TROPIC (de Bono et al., 2010) (15)	vs. mitoxantron; 755 mužov – zlepšené prežívania (15,1 vs. 12,7 mesiaca) – 30 % zníženie rizika úmrtia – vedľajšie účinky: neutropénia, hnačky, ...
Iné CHT režimy (estramustín + vinblastín)	M1 KRKP liečba tretej (?) línie	(Wadia et al., 2014) (10)	– ? efekt – vedľajšie účinky: tromboembolické príhody

Vysvetlivky: M1 – vzdialené metastázy prítomné, KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty, CHT – chemoterapia, RCT – randomized clinical trial (randomizovaná klinická štúdia), PSA – prostatálny špecifický antigén, QoL – quality of life (kvalita života), GIT – gastrointestinálny

Hodnotenie výsledkov liečby KRKP

Na hodnotenie efektu liečby KRKP sa v súčasnosti využíva viacero parametrov: celkové prežívania (je zlatý štandard), prežívania bez progresie ochorenia, sérová hodnota PSA (ako marker liečebnej odpovede), zlepšenie kvality života, vedľajšie účinky použitej terapie, iné parametre (stanovenie cirkulujúcich tumoróznych buniek v krvi, zníženie (vymiznutie) bolesti u mužov so symptomatickými kostnými metastázami) (3, 4, 5, 8). V USA bol nedávno schválený

test stanovujúci cirkulujúce bunky v krvi ako náhradný marker (doplňujúci PSA) na klinické použitie (8). Signifikantné predĺženie prežívania je spojené s viac ako 50 % poklesom sérovej hladiny PSA po liečbe. Normalizácia hladiny PSA (< 4 ng/ml) dosiahnutá terapiou je takisto spojená s benefitom celkového prežívania. Dobrým parametrom pre celkové prežívania sa zdá aj miernejší (o viac ako 30 %) pokles PSA v sére. Pokles PSA + zníženie (vymiznutie) bolesti boli nezávislými prediktormi dlhodobiejšieho pre-

žívania pacientov s KRKP. Otázna je hodnota PSA ako markera liečebnej odpovede u non-hormonálnej a nontoxickej terapie. Napríklad pri vakcinačnej liečbe KRKP sa hodnota PSA nemení, aj keď bolo zaznamenané predĺženie celkového prežívania. Zlepšenie kvality života pacientov neznamenalo automaticky aj zlepšenie celkového prežívania (3, 4, 5, 8). Hodnotenie bolesti u pacientov s KRKP sa v bežnej klinickej praxi môže urobiť dvomi spôsobmi. Jednak pomocou dotazníka (stručný súpis bolesti – krátka forma; BPI-SF – Brief Pain Inventory Short Form), ktorý pozostáva z 11 otázok, ktoré posudzujú závažnosť bolesti, zasahovanie bolesti do denných činností/funkcií. Rovnakým spôsobom sa dá využiť aj 11-bodová vizuálna analógová škála (obrázok 2) (3, 4, 5, 9). Moderné zobrazovacie metódy, napríklad CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), PET (pozitronová emisná tomografia), celotelová MRI, dokážu oveľa presnejšie (ako kedysi) stanoviť progresiu alebo regresiu metastatických ložísk napríklad v kostnom systéme (3, 4, 5, 9).

Liečba KRKP

a) Nemetastatický (M0 – vzdialené metastázy neprítomné) KRKP

Napríklad muži po kuratívnej liečbe KP (najmä externej rádioterapii) s postupným nárastom PSA a liečení ADT sa môžu stať kastračne rezistentnými bez dôkazu vzdialenej mts (M0 KRKP) a často bývajú aj asymptomatickí – čo pre postihnutých predstavuje psychický stres a pre liečiaceho lekára terapeutické dilemu. Doterajší tradičný postup predstavovali: ďalšia hormonálna manipulácia alebo terapia v rámci randomizovaných klinických štúdií, prípadne sa takíto jedinci len sledovali až do vývinu dokázateľných mts (M1 KRKP). Ďalšie hormonálne manipulácie predstavujú: **1. prídanie antiandrogénu (AA), odňatie AA** – pričom prídanie a odňatie rôznych AA môže pokračovať v dvoch až troch cykloch, pokiaľ je pacient asymptomatický, **2. inhibítory syntézy nadobličkových androgénov** (napríklad aminoglutetimid, ketokonazol) síce znižujú hladinu PSA v sére, ale sú zle tolerované a majú vysokú toxicitu, **3. estrogény** (DES – dietylstilbestrol) inhibujú sekréciu hypofyzárneho gonádotropínu a majú aj priamy cytotoxický efekt na primárny tumor, ale ich nevýhodou sú vcelku závažné vedľajšie účinky (napríklad gynekomastia, trombóza hlbokých žíl a iné kardiovaskulárne komplikácie), **4. bikalutamid** v dávke 150 mg/deň u 20 % liečených pacientov znižuje hladinu PSA v sére o viac ako 50 %, ale

vcelku bez paliatívneho efektu. Veľa ďalších spôsobov liečby (napríklad agonisty endotelínu/atrasentan, zibotentan) bolo skúšaných s cieľom oddialiť progresie z M0 do M1 KRKP, ale žiadna liečba nebola doteraz dostatočne efektívna. Hormonálnu terapiu druhej línie prehľadne ukazuje tabuľka 1 (3, 4, 5, 10). V súčasnosti sa diskutuje použitie nových liekov (napríklad abirateron acetát, enzalutamid) aj u tejto skupiny postihnutých mužov (3, 4, 5, 10, 11).

b) Metastatický (M1 – vzdialené metastázy prítomné) KRKP

V súčasnosti dostupné preparáty na liečbu metastatického (M1) KRKP progredujúceho pri ADT ukazuje tabuľka 2 (3, 4, 5, 10).

Okamžitá chemoterapia (CHT) je indikovaná u symptomatických pacientov s KRKP. Rovnako by mala byť aplikovaná CHT u jedincov s rozsiahlymi metastázami (najmä kostnými) a u mužov s rýchlym PSADT (prostatic specific antigen doubling time < 6 mesiacov) (3, 4, 5, 11). U asymptomatických mužov s KRKP je iniciácia CHT otáznava a mala by sa posudzovať individuálne. V týchto prípadoch by mala byť nápomocná prítomnosť takzvaných zlých prognostických faktorov: PSA > 114 ng/ml, PSADT < 55 dní, prítomnosť metastáz vo vnútorných orgánoch, hodnota Hb (hemoglobínu) < 13 g/dl, progresia metastáz v kostnom systéme (zhodnotený kostným skenom) a hodnota C reaktívneho proteínu (CRP) > 8 mg/l. Základom prvej línie CHT pri KP je v súčasnosti liečba s využitím docetaxelu (75 mg/m² v jedno hodinovej infúzii každé tri týždne) v kombinácii s prednizónom (10 mg per os/deň) (3, 4, 5, 11). Docetaxel indukuje apoptózu buniek účinkom na mikrotubuly. Prehľad v súčasnosti dostupnej CHT u jedincov s KRKP ukazuje tabuľka 3 (3, 4, 5, 10, 12, 13, 14, 15).

Rovnako aktuálne sú aj otázky týkajúce sa zlepšenia intracelulárnej kastrácie. Práve nová farmakoterapia (abirateron acetát, enzalutamid, v budúcnosti možno orteronel, alebo ARN-509) sa snaží meniť metabolizmus androgénov vnútri prostaty (3, 4, 5, 10, 11, 12).

Abirateron acetát (AAC) je selektívny, účinný a ireverzibilný inhibítor CYP 17 enzýmu (17 α -hydroxyláza a C17, 20 lyáza – teda inhibuje tvorbu androgénov vrátane testosterónu (T) a dihydrotestosterónu (DHT) tak v testikulárnom, ako aj v nadobličkovom a prostatickom (a to aj v nádorovom) tkanive (5, 10, 16). AAC jednoznačne pôsobí na AR. Tabuľka 4 prehľadne ukazuje dve najvýznamnejšie štúdie využitia AA

Tabuľka 4. Abirateron acetát - najvýznamnejšie klinické štúdie (3, 4, 5, 10, 16, 17)

LIEK(Y)	Využitie (indikácia)	RCT	Hlavné výsledky
Abirateron acetát + prednizón	M1 KRKP po* CHT docetaxelom	COU-AA-301 (de Bono et al., 2011) (16)	vs. placebo + prednizón; 1195 mužov – predĺženie prežívania (14,8 vs 10,9 mesiaca) – 35 % zníženie rizika úmrtia – vedľajšie účinky: retencia tekutín, hypertenzia, hypokalémia, ...
Abirateron acetát + prednizón	M1 KRKP pred* CHT docetaxelom	COU-AA-302 (Ryan et al., 2013) (17)	vs placebo + prednizón; 1088 mužov – zlepšenie PFS (16,5 vs 8,3 mesiaca) – zlepšenie celkového prežívania (median nedosiahnutý vs. 27,2 mesiaca) – 25 % zníženie rizika úmrtia – oddialenie potreby začatia CHT

*Vysvetlivky: * – v roku 2014 schválené na klinické využitie vo vybraných klinických pracoviskách aj na Slovensku, M1 – vzdialené metastázy prítomné, KRKP – kastrochémia rezistentný karcinóm prostaty, CHT – chemoterapia, RCT – randomized clinical trial (randomizovaná klinická štúdia), PFS – progression free survival (prežvanie bez progresie)*

Tabuľka 5. Enzalutamid – najvýznamnejšie klinické štúdie (3, 4, 5, 11, 18, 19, 20)

LIEK(Y)	Využitie (indikácia)	RCT	Hlavné výsledky
Enzalutamid	M1 KRKP po* CHT docetaxelom	AFFIRM (Scher et al., 2012) (18)	vs. placebo; 1199 mužov – zlepšenie celkového prežívania (18,4 vs. 13,6 mesiaca) – 29 – 37 % zníženie rizika úmrtia – zlepšenie odpovede: PSA/mts v mäkkých tkanivách/QoL – predĺženie času do prvej SREs – vedľajšie účinky: únava, hnačky, návaly horúčavy, záchvaty, ...
Enzalutamid	M1 KRKP pred* CHT docetaxelom	PREVAIL (Tombal et al., 2014) (19, 20)	– predĺženie intervalu do rádiologickej progresie** – štatistické zlepšenie celkového prežívania***

*Vysvetlivky: * – na Slovensku zatiaľ využiteľný len v rámci randomizovaných klinických štúdií (ale je pred registráciou), ** – štatisticky významné (p < 0,0001), *** – štatisticky významné (p < 0,001), RCT – randomized clinical trial (randomizovaná klinická štúdia), M1 – vzdialené metastázy prítomné, KRKP – kastrochémia rezistentný karcinóm prostaty, CHT – chemoterapia, PSA – prostatický špecifický antigén, QoL – quality of life (kvalita života), mts – metastázy, SREs – skeletal related events (prípady spojené so skeletom: patologická fraktúra – vertebrálna alebo nonvertebrálna, radiačná terapia kostí vrátane použitia rádioizotopov, chirurgia kostného systému, kompresia miechy*

u pacientov nielen po, ale aj predštandardnou aplikáciou docetaxelu (3, 4, 5, 10, 16, 17).

Enzalutamid predstavuje novú triedu antagonistov AR-ov. Vykazuje vyššiu afinitu pre AR (napríklad v porovnaní s bikalutamidom) a nemá aktivity LHRH agonistov. Účinkuje na úrovni rôznych signálnych dráh vnútri bunky, kde inhibuje jednak väzbu androgénov na AR, potom bráni vnútrobunkovej translokácii AR a potláča aj spojenie AR s DNK v jadre bunky. Všetky tieto efekty enzalutamidu môžu viesť k smrti (apoptóze) buniek KP (3, 4, 5, 12, 15). Enzalutamid bol schválený na použitie u pacientov po CHT docetaxelom, ale súčasne je ukončená a analyzovaná štúdia o jeho aplikácii ešte pred CHT s využitím docetaxelu (tabuľka 5) (3, 4, 5, 11, 18, 19, 20).

Orteronel (TAK – 700) je selektívny, nesteroidný inhibítor C 17, 20 lyázy a je overovaný v dvoch štádiách fázy III a tento preparát sa skúša aj u chemonaivných pacientov s KRKP (3, 4, 5).

ARN-509 je nový antagonist AR charakteristický malou molekulou a dobrým liečebným indexom v predklinických štádiách s metastatickým (ale aj nonmetastatickým) KRKP

u dvoch skupín mužov: predliečených alebo nepredliečených CHT (3, 4, 5).

Vakcinačná terapia (imunoterapia) KRKP začína byť veľmi populárna v USA, ale vedecké aktivity sú badateľné aj v Európe (napríklad v Českej republike). Mechanizmus účinku sa vysvetľuje moduláciou imunitného systému, pričom podmienkou efektu je, samozrejme, primeraná funkcia tohto systému u postihnutého jedinca. Vakcinačná liečba KRKP neovplyvňuje sérové hodnoty PSA a jej nástup účinku býva oneskorenejší v porovnaní s konvenčnou liečbou KRKP (3, 4, 5, 10, 11). Veľkým problémom bývajú vysoké náklady (cena) takejto terapie. Základné, súčasné údaje o vakcinačnej liečbe KRKP ukazuje tabuľka 6 (3, 4, 5, 10, 19, 21). Definitívne miesto vakcinácie v rámci liečebného algoritmu KRKP je potrebné ešte stanoviť.

Kostné metastázy sú najčastejšou príčinou bolesti u pacientov s pokročilým ako aj KRKP. Liečba (manažment) kostných metastáz zahŕňa viacero možností: **1. CHT prvej aj druhej línie, ako aj hormonálna terapia (ADT)**, ktoré sa štandardne využívajú pri liečbe primárneho nádoru, ale zároveň môžu účinkovať aj na

Tabuľka 6. Imunoterapia kastrocenne rezistentného karcinómu prostaty – najvýznamnejšie klinické štúdie (3, 4, 5, 10, 19, 21)

LIEK(Y)	Mechanizmus účinku	Využitie (indikácie)	RCT	Hlavné výsledky
Sipuleucel-T*	aktívna celulórna imunita (je to vakcína z dendritických buniek)	M1 KRKP pred CHT docetaxelom	IMPACT (Kantoff et al., 2010) (21)	vs. placebo; 512 mužov – zlepšenie prežívania (25,8 vs. 21,7 mesiaca) – 22 % zníženie rizika úmrtia – dobrá znášanlivosť – vedľajšie účinky miernej intenzity (teploty, bolesti hlavy, triašky, slabosť, nauzea) – vysoké ekonomické náklady (potreba špecializovaného laboratória na prípravu vakcín)
Ipilimumab**	cez humánne monoklonálne protilátky proti anticytotoxickému T-lymfocyt antigénu (CTLA-4), ktoré potenciejú odpoveď T- buniek	M1 KRKP	(Wadia et al., 2014; Chaturvedi et al., 2014) (10, 19)	– pozitívna tumorózna odpoveď – pokles PSA
Tremelimumab***	mechanizmus účinku podobný ako pri ipilimumabe	M0KRKP	(Wadia et al., 2014; Kirby et al., 2014) (10, 5)	
Prostvac-VF****	vakcína z karcinomatóznych buniek prostaty, pozostávajúca z rekombinovaného vektora pri primárnej vakcinácii – po ktorej nasleduje opakovaná (mnohopočetná) podporujúca vakcinácia	M1 KRKP	TRICOM (Wadia et al., 2014; Kirby et al., 2014; Kantoff et al., 2010) (10, 5, 21)	vs. placebo; 32 mužov – zlepšenie celkového prežívania (25,1 vs. 16,6 mesiaca)

Vysvetlivky: * – v apríli 2010 schválený v USA na liečbu metastatického, asymptomatického alebo minimálne symptomatického KRKP; je to prvá imunoterapia, ktorá dokázala prospech v celkovom prežívaní u pacientov s KRKP; na Slovensku zatiaľ dostupný len v rámci randomizovaných klinických štúdií, ** – skúša sa kombinovať s androgénnou deprivačnou terapiou (ADT) – napríklad s bikalutamidom alebo s rádioterapiou, *** – v kombinácii s bikalutamidom je skúšaný u mužov s PSA rekurentným, nemetastatickým KRKP, **** – Prostvac-VF sa skúša aj v kombinácii s docetaxelom; v súčasnosti prebieha klinická štúdia (1 200 mužov s KRKP bez predchozej chemoterapie), ktorá porovnáva Prostvac-VF + placebo vs. Prostvac-VF + GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), RCT – randomized clinical trial (randomizovaná klinická štúdia), M0 – vzdialené metastázy nie sú prítomné, M1 – vzdialené metastázy sú prítomné, KRKP – kastrocenne rezistentný karcinóm prostaty, CHT – chemoterapia

Tabuľka 7. Niektoré randomizované klinické štúdie u mužov s kastrocenne rezistentným karcinómom prostaty a so súčasne prítomnými kostnými metastázami (2, 3, 4, 5, 10, 11, 19, 22, 23, 24, 25)

LIEK(Y)	Využitie (indikácia)	RCT	Hlavné výsledky
Kyselina zoledrónová (bisfosfonát)	M1 KRKP	(Saad et al., 2002) (22)	dávky: 4 mg vs. 8 mg vs. placebo; 643 mužov – predĺženie času do prvej SREs u 4 mg vs. 8 mg vs. placebo (nedosiahnuté vs. 363 dní vs. 321 dní) – bolesť/analgetické skóre signifikantne vyššie v placebovej skupine
Denosumab (monoklonálna protilátka)	M1 KRKP	(Fizazi et al., 2011) (23)	vs. kyselina zoledrónová; 1904 mužov – predĺženie času do výskytu prvej SREs (20,7 vs. 17,1 mesiaca) – vedľajšie účinky v oboch ramenách
Rádium-223 (rádioizotop)	M1 KRKP	ALSYMPCA (Parker et al., 2013) (24)	vs. placebo; 921 mužov – zlepšené celkové prežívanie (14,0 vs. 11,2 mesiaca) – 30 % zníženie rizika úmrtia – vedľajšie účinky: myelosupresia, horúčky, ...

Vysvetlivky: M1 – vzdialené metastázy prítomné, KRKP – kastrocenne rezistentný karcinóm prostaty, RCT – randomized clinical trial (randomizovaná klinická štúdia), SREs – skeletal related events (príhody spojené so skeletom: patologická fraktúra – vertebrálna alebo nonvertebrálna, radiačná terapia kostí vrátane požitia rádioizotopov, chirurgia kostného systému, kompresia miechy

kostné metastázy; **2. Rádioterapia** – lokálna alebo „vonkajšia (externá)“, prípadne najnovšie aj takzvaná systémová liečba s „otvorenými“ rádionuklidmi aplikovanými intravenózne; **3. Farmakoterapia** – bisfosfonáty, kyselina zoledrónová, denosumab; **4. Paliatívna fixácia (cementácia) postihnutých kostí**; **5. Včasná dekompresia miechy s následnou externou rádioterapiou a s aplikáciou vysokých dávok kortikosteroidov**; **6. Iné spôsoby** – symptomatická liečba príznakov pokročilého KP ako napríklad využitie analgetík, antiemetík, liečba sprievodnej obštrúpcie, anorexie. Treba však

pripomenúť, že kostná bolesť spôsobená metastatickým KRKP predstavuje pre postihnutého muža veľký problém, ktorý nie je vždy možné uspokojivo vyriešiť. **Kyselina zoledrónová** (patrí do skupiny bisfosfonátov) a najnovšie aj **denosumab** (plne ľudská monoklonálna protilátka imunoglobulín G2 pripravená biotechnologickými metódami na základe poznatkov o regulácii interakcie osteoblastov a osteoklastov) majú signifikantný účinok pri prevencii skeletálnych komplikácií (zníženie ich výskytu, zníženie počtu patologických fraktúr, predĺženie času do vzniku prvej komplikácie) a aj pri zmiernení bolesti (nie-

kedy navodia až úplnú úľavu od bolesti). Medzi najneprijemnejšie komplikácie takejto liečby patria najmä osteonekrózy čeluste (s prevalenciou okolo 1 %) (2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 19). Prospektívne štúdie potvrdili lepšiu efektívitu denosumabu, najmä predĺženie času do vzniku prvej a ďalšej kostnej komplikácie v porovnaní s kyselinou zoledrónovou. Denosumab zvyšuje kostnú denzitu – čo sa uplatňuje aj na liečbu osteoporózy navodenej napríklad ADT-ou. Výhodou denosumabu môže byť aj to, že je ho možné aplikovať aj u jedincov s miernym poškodením funkcie obličiek (tabuľka 7) (2, 3, 4, 5, 10, 11, 19, 22, 23, 24, 25). Kyselina zoledrónová a denosumab sú však zatiaľ určené najmä na prevenciu komplikácií z prítomných kostných metastáz. **Rádiofarmaká (rádionuklidy)** predstavujú novú možnosť cielenej liečby kostných metastáz. Imitujú kalciom a sú takto inkorporované do bunky KRKP, následne emitujú vysokú radiáciu na krátku vzdialenosť a v dôsledku uvoľnenia štruktúry DNK (kyseliny deoxyribonukleovej) navodia smrť bunky. Výhodou je aj ich difúzne pôsobenie – takže zrejme účinkujú aj na mikrometastázy. Doteraz používané β-emitujúce rádionuklidy (napríklad strontium 89 alebo samarium 153) začínajú nahrádzať efektívnejšie a bezpečnejšie α-rádionuklidy. **Alfaradín (rádium 223)** umožňuje absorpciu vysokej dávky ionizujúceho žiarenia v mieste kostných metastáz, pričom na rozdiel od β-žiaričov vyvoláva dvojité zlomy

DNK, čo vedie k lepšiemu cytotoxickému efektu. Alfaradín potvrdil efektivitu (predĺženie mediánu celkového prežívania o 3,6 mesiaca) u mužov so symptomatickým KRKP (\geq dve kostné metastázy po liečbe docetaxelom; medián do prvej príhody v súvisi so skeletom predstavoval 5,5 mesiaca) (tabuľka 7) (2, 3, 4, 5, 10, 11, 19, 22, 23, 24, 25).

Najaktuálnejšie možnosti liečby kastročnej rezistentného karcinómu prostaty

Liečba pokročilého a kastročnej rezistentného karcinómu prostaty (KRKP) v súčasnosti je (a v blízkej budúcnosti zrejme aj naďalej bude) predmetom odborných diskusií a hľadania čo najlepších riešení pre konkrétneho pacienta (26, 27). Viacero nových možností bolo len nedávno zavedených do klinickej praxe a ďalšie terapeutické postupy sú skúšané v početných klinických štúdiách (obrázok 3) (28). Vela sa hovorí o spojení klasickej chemoterapie s hormonálnou liečbou. Sweeney et al. (29) nedávno informovali o predĺžení celkového prežívania pri včasnom použití chemohormonálnej liečby u mužov s novodiagnostikovaným a hormonálne senzitivným metastatickým karcinómom prostaty v rámci randomizovaného klinického skúšania III. fázy. Pacientov zaradili do dvoch skupín: v prvej skupine liečili mužov androgénnou depriváčnou terapiou (ADT) v kombinácii s aplikáciou docetaxelu 75 mg/m² každých 21 dní (maximálne 6 cyklov) a v druhej skupine využili len ADT samotnú. Podmienkou aplikácie docetaxelu bol dobrý výber – vhodnosť pacienta na takúto liečbu. Pacientov hodnotili na základe viacerých kritérií: 1. podľa rozsahu metastáz (mts) rozlišovali jedincov s takzvanou „vysokoobjemovou“ chorobou (= metastatické postihnutie vnútorných orgánov a/alebo 4 a viac mts v kostnom systéme) a pacientov s takzvanou „nízkoobjemovou“ chorobou (= tých, ktorí nespĺňali uvedené kritériá); 2. podľa veku (\geq 70 rokov vs. < 70 rokov); 3. podľa celkového stavu (ECOG 0 až 1 vs. ECOG 2); 4. podľa dĺžky aplikácie ADT (\leq 12 mesiacov vs. >12 mesiacov); 5. podľa trvania liečby prípadnou maximálnou androgénnou blokádou (> 30 dní – áno alebo nie); 6. podľa aplikácie preventívnej terapie príhod spojených s kostným systémom (áno alebo nie). Zaradených bolo 790 mužov (priemerný vek 63 /rozpätie 36 – 91/rokov), z ktorých v dobrom celkovom stave (ECOG 0 – 1) bolo 98 % jedincov súboru, 24 % mužov absolvovalo rádioterapiu a rovnaké percento (24 %) radikálnu prostatektómiu. Len ADT dostávalo 393 mužov

Tabuľka 8. Celkové prežívanie u mužov s hormonálne citlivým metastatickým karcinómom prostaty, liečených buď androgénnou depriváčnou terapiou samotnou, alebo kombináciou docetaxelu + ADT (29)

Počet pacientov	ADT samotná (medián celkového prežívania)	ADT + docetaxel (medián celkového prežívania)	P
790	42,3 mesiaca	52,7 mesiaca	0,0006
520 (s „vysokým objemom“ choroby)	32,2 mesiaca	49,2 mesiaca	0,0012
270 (s „nízkym objemom“ choroby)	NR	NR	0,0836

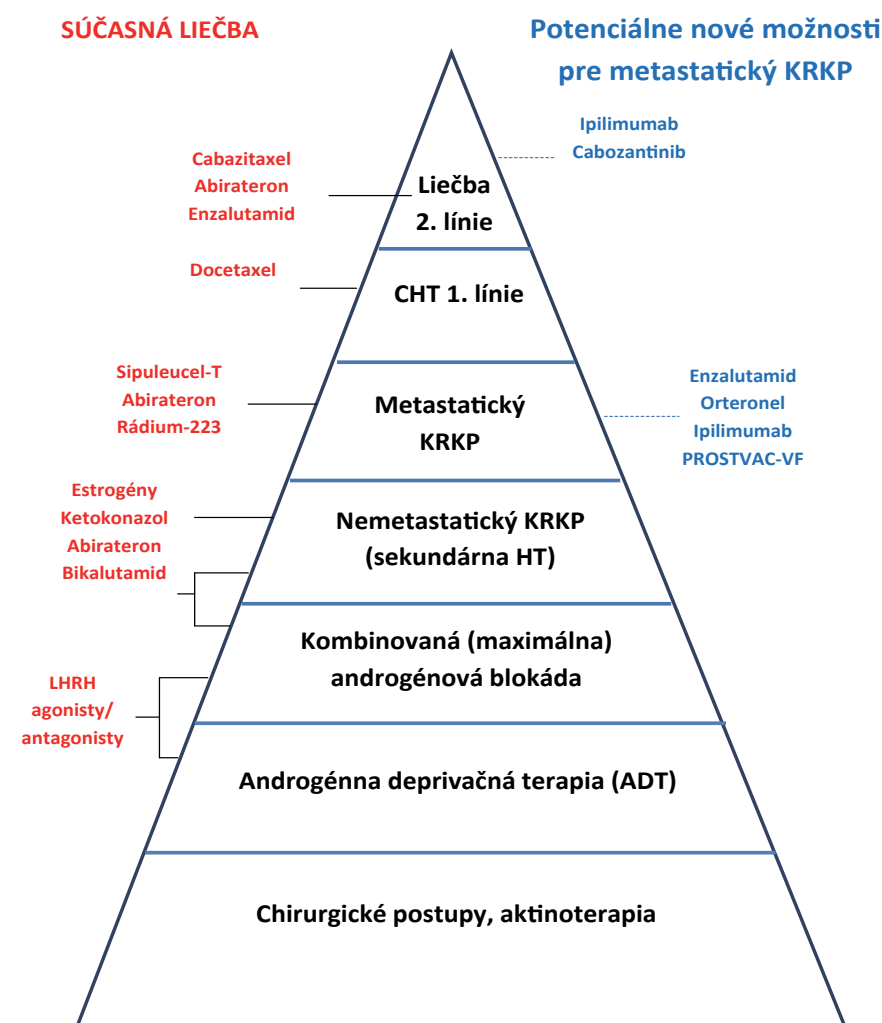
Vysvetlivky: ADT – androgéna depriváčna terapia, NR – not reached (nebol dosiahnutý), P – štatistická významnosť

Tabuľka 9. Ďalšie dôkazy klinického prospechu u mužov s hormonálne citlivým metastatickým karcinómom prostaty, liečených buď androgénnou depriváčnou terapiou samotnou, alebo kombináciou docetaxelu + ADT (29)

Parametre	ADT samotná (n = 393)	ADT + docetaxel (n = 397)	P
PSA < 0,2 ng/ml po 6 mesiacoch	14,0 %	27,5 %	< 0,0001
PSA < 0,2 ng/ml po 12 mesiacoch	11,7 %	22,7 %	< 0,0001
Medián času do KRKP (biochemicky, klinicky alebo rádiograficky potvrdeného)	14,7 mesiaca	20,7 mesiaca	< 0,0001
Medián času do klinickej progresie (príznakovej alebo rádiografickej)	19,8 mesiaca	32,7 mesiaca	< 0,0001
Počet mužov, ktorí progredovali napriek kastročnej hladine sérového testosterónu	174 pacientov	145 pacientov	

Vysvetlivky: ADT – androgéna depriváčna terapia, PSA – prostatický špecifický antigén, KRKP – kastročnej rezistentný karcinóm prostaty, P – štatistická významnosť

Obrázok 3. Liečba (v súčasnosti platná, novozavedená a v budúcnosti možná) pokročilého a kastročnej rezistentného karcinómu prostaty (28)



Vysvetlivky: KRKP – kastročnej rezistentný karcinóm prostaty, CHT – chemoterapia, HT – hormonálna terapia, LHRH – luteinizačný hormón uvoľňujúci hormón (luteinizing hormone releasing hormone)

a 397 kombináciu docetaxel + ADT. Takzvanú „vysokoobjemovú“ chorobu malo v skupine liečenej samotnou ADT 64 % mužov a v skupine s kombinovanou liečbou (docetaxel + ADT) 67 % jedincov. Analýza štúdie jasne potvrdila **prospech kombinovanej liečby u mužov s „vysokým objemom“ metastatického ochorenia – ADT + včasná aplikácia docetaxelu predĺžila medián celkového prežívania o 17 mesiacov** (zvýšenie z 32,2 mesiaca pri ADT vs. 49,2 mesiaca pri kombinovanej terapii) (tabuľka 8) (29). Ďalšie klinické výhody kombinovanej liečby ukazuje tabuľka 9 (29). Vedľajšie účinky chemohormonálnej liečby: teploty s poklesom leukocytov v krvnom obraze u 6 %, významná neuropatia u 2 % a jeden z 397 pacientov zomrel na následky kombinovanej terapie. Až dlhodobšie sledovanie ukáže, či je kombinácia docetaxelu + ADT efektívna aj u mužov s „nízkym objemom“ metastatického postihnutia. Prítomnosť mts vo viscerálnych orgánoch zhoršuje prognózu u mužov s metastatickým KRKP. Jedinci s mts v pečeni, bez ohľadu na prítomnosť/nepřítomnosť iných mts, majú najvyššiu úmrtnosť vo veľmi krátkom časovom úseku (30).

Záver

KP je nesmierne komplikovaný a interindividuálne rozdielny nádor. Poznatky o mechanizme vzniku a vývoja KRKP sú stále nedostatočné, a to aj napriek výraznému pokroku zaznamenanému na tomto poli v posledných dekádach. Rovnako diskutované sú nielen indikácie, ale aj kritériá efektivity rôznych terapeutických modalít tohto finálneho štádia rakoviny prostaty. Okamžitá iniciácia CHT sa odporúča u symptomatických pacientov s KRKP. U asymptomatických mužov by mal byť začiatok CHT posudzovaný individuálne na základe takzvaných zlých prognostických faktorov. Okrem klasického docetaxelu sú už k dispozícii aj nové prípravky (cabazitaxel). Abirateron acetát bol nedávno schválený na použitie aj u mužov s KRKP pred CHT docetaxelom a ďalšie prípravky (napríklad enzalutamid) sú pripravené na akceptáciu takejto indikácie. Pri zlyhaní CHT docetaxelom je indikované použitie CHT cabazitaxelom alebo selektívnym inhibítorom biosyntézy androgénov abirateron acetátom, prípadne inhibítorom signalizácie AR-ov enzalutamidom – pretože bol dokázaný prospech celkového prežívania a bolo zaznamenané aj zlepšenie kvality života postihnutých mužov. Imunoterapia pre KRKP je zrejme najefektívnejšia, ak sa aplikuje pacientom ešte pred vznikom závažných príznakov. Denosumab

a kyselina zoledrónová významne oddiaľujú SREs u mužov s metastatickým KRKP. Externá rádioterapia môže poskytnúť užitočnú kontrolu bolesti z kostných metastáz. Rádium-223 sa zdá sľubnou a efektívnou terapeutickou modalitou u jedincov s postihnutím kostného systému. Pri liečbe KP (najmä pokročilého a KRKP) je vždy nutný pravidelný monitoring (kontroly liečeného jedinca) a veľmi často aj multidisciplinárny prístup a spolupráca odborníkov viacerých špecializácií (urológa, onkológa, rádioterapeuta, psychológa, zdravotnej sestry, sociálneho pracovníka). Napriek všetkému pokroku však zostáva mnoho otázok nezodpovedaných: 1. Ako vyberieme (vyselektujeme) vhodných pacientov?, 2. Aká je optimálna následnosť liečebných metód?, 3. Aké kombinácie liečebných metód by boli pre postihnutého najefektívnejšie a najbezpečnejšie? Aj preto pri liečbe mužov s KP je potrebné a rozumné riadiť sa platnými a pravidelne aktualizovanými smernicami Európskej (a aj Americkej) urologickej spoločnosti (diagram) (3, 4, 5).

Literatúra

- Ondrušová M, Ondruš D. Karcinóm prostaty – vývoj incidencie a mortality na Slovensku v porovnaní so zahraničím. *Onkológia (Bratisl.)*. 2013;8(1):29–31.
- Marenčák J. Karcinóm prostaty a kostný systém. *Monitor medicíny*. 2012;3(3–4):13–20.
- Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. In: Guidelines of European Association of Urology. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office; 2014:1–172.
- European Association of Urology, EAU clinical guidelines, anglický jazyk, prístup: členovia EAU. Available from: <http://www.uroweb.org>.
- Kirby R, Patel M. Fast facts: Prostate cancer. 8th ed. Oxford, United Kingdom: Health Press Limited, 2014. 1–128 p.
- Bolla M, van Poppel H. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach. New York, USA: Springer, 2012. 1–338 p.
- Yuan X, Cai C, Chen C, et al. Androgen receptor functions in castration – resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis. *Oncogene*. 2014;33(10):2815–2825.
- Irelli A, Bruera G, Cannita K, et al. Bioclinical parameters driving decision – making of subsequent lines of treatment in metastatic castration – resistant prostate cancer. *BioMed Research International*. 2014;10(5):1–7.
- Fitzpatrick M, Bellmunt J, Fizazi K, et al. Optimal management of metastatic castration – resistant prostate cancer: highlights from a European expert consensus panel. *Eur. Journal of Cancer*. 2014;50(3):1617–1627.
- Wadia R, Petrylak D. New developments in the treatment of castration resistant prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(2):555–560.
- Marenčák J. Kastrálne rezistentný karcinóm prostaty. *Onkológia (Bratisl.)*. 2013;8(3):168–172.
- Obertová J. Prehľad liečby kastrálne rezistentného karcinómu prostaty (CRPC). *Onkológia (Bratisl.)*. 2012;7(4):257–262.
- Tannock I, de Wit R, Berry V, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502–1512.
- Tannock I, Osoba D, Stockler M, 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*. 1996;14(6):1756–1764.

- De Bono J, Oudart S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration – resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open – label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154.
- De Bono J, Logothetis C, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005.
- Ryan C, Smith M, de Bono J, et al. COU-AA-302 investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–148.
- Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–1197.
- Chaturvedi S, Garcia J. Novel agents in the management of castration resistant prostate cancer. *Journal of carcinogenesis*. 2014;13(5):1–12.
- Clinical Trials. gov registry. A multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer who have failed androgen deprivation therapy (PREVAIL) identifier NCT01212991. [Last accessed on 2013 Mar 24; Last updated 2013 Jan 29]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01212991>.
- Kantoff P, Higano CS, Shore N, et al. Sipuleucel – T immunotherapy for castration – resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411–422.
- Saad F, Gleason D, Murray R, et al. A randomized, placebo – controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458–1468.
- 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*. 2011;377(9768):813–822.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double – blind, randomized, multinational study of Radium-223 chloride in castration – resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl, abstr LBA4512).
- Cheetham P, Petrylak D. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of Radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology*. 2012;26(4):330–341.
- Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. In: Guidelines of European Association of Urology. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office; 2014:1–172.
- Marenčák J. Kastrálne rezistentný karcinóm prostaty – je niečo nové v roku 2014? *Onkológia (Bratisl.)*. 2014;9(4):5 – v tlači.
- Kirby R, Patel M. Fastfacts: Prostate cancer. 8th ed. Oxford, United Kingdom: Health Press Limited, 2014. 1–128 p.
- Sweeney CH, Chen Y, Carducci M, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone – sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): an ECOG – led phase III randomized trial. <http://meetinglibrary.asco.org/content/127755-144>, 2014.
- Pond G, Sonpavde G, de Wit R, et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration – resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(3):3–6.

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Urologické oddelenie FNŠP Skalica
Koreszkova 7, 909 82 Skalica
marencak@ehs.sk

