

Enzalutamid a abirateron v léčbě metastatického kastačně refrakterního karcinomu prostaty po předchozí chemoterapii

Enzalutamide and Abiraterone in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer after Chemotherapy

Richter I.^{1,2}, Dvořák J.², Hejzlarová V.¹, Chalupa J.¹, Sochor M.¹, Stankuš I.¹, Barsová L.¹, Holíková M.¹, Forster J.³, Bartoš J.¹

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

³Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín, a.s.

Souhrn

Cíl: Enzalutamid a abirateron představují novou možnost terapie metastatického kastačně rezistentního karcinomu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC). Cílem předkládané práce je retrospektivní analýza klinických zkušeností, léčebných výsledků a vzájemné porovnání obou preparátů u pacientů s mCRPC, kteří byli předléčeni chemoterapií v rámci našeho onkologického centra. **Pacienti a metody:** Bylo hodnoceno celkem 32 pacientů s mCRPC. Všichni pacienti byli předléčení minimálně jednou linií chemoterapie. Enzalutamidem bylo léčeno 23 pacientů, devět pacientů bylo léčeno abirateronem. Hodnotili jsme celkové přežití i přežití bez známek progrese. **Výsledky:** Při mediánu sledování 6,5 měsíce jsme u pacientů léčených enzalutamidem pozorovali celkem 10 progresí onemocnění (43,47 %). Celkem zemřelo osm pacientů k datu hodnocení (34,78 %). U pacientů léčených abirateronem jsme pozorovali celkem pět progresí onemocnění (55,56 %), jeden pacient zemřel (11,11 %). V rámci hodnocení celkového přežití nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,2362, 95% CI 0,0295–1,8942; $p = 0,102$). V rámci hodnocení přežití bez známek progrese nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,9853, 95% CI 0,2934–3,308; $p = 0,939$). **Závěr:** Naše retrospektivní studie prokázala podobnou účinnost enzalutamidu a abirateronu u pacientů s mCRPC, kteří byli předléčení chemoterapií.

Klíčová slova

karcinom prostaty – enzalutamid – abirateron – celkové přežití – přežití bez známek progrese – toxicita – metastázy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Igor Richter, Ph.D.
Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 11. 2015
Přijato/Accepted: 11. 1. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016127>

Summary

Aim: Enzalutamide and abiraterone represent new therapeutic options in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The aim of the presented study was retrospective analysis of clinical experience and efficacy of enzalutamide or abiraterone in the post-chemo indication in patients with mCRPC. **Patients and Methods:** A total of 32 mCRPC patients were evaluated. All patients received one or more lines of chemotherapy. Twenty-three patients were treated by enzalutamide, nine patients were treated by abiraterone. We defined two parameters: overall survival and progression-free survival. **Results:** The median follow-up was 6.5 months. A total of 10 patients treated by enzalutamide progressed (43.47%) and eight patients died (34.78%). A total of five patients treated by abiraterone progressed (55.56%) and one patient died (11.11%). We did not observe any statistical difference in overall survival (HR 0.2362, 95% CI 0.0295–1.8942; p = 0.102) and in progression-free survival (HR 0.9853, 95% CI 0.2934–3.308; p = 0.939) between enzalutamide and abiraterone. **Conclusion:** Our retrospective study demonstrated similar efficacy of enzalutamide and abiraterone in mCRPC patients previously treated by chemotherapy.

Key words

prostate cancer – enzalutamide – abiraterone – overall survival – progression-free survival – toxicity – metastases

Úvod

Incidence karcinomu prostaty v posledních 20 letech výrazně stoupla. V roce 2013 byla incidence karcinomu prostaty 132,63 na 100 000 mužů, mortalita byla 28,52 na 100 000 mužů [1]. U části pacientů dochází ke vzniku kastačně rezistentního karcinomu (castration-resistant prostate cancer – CRPC), který progrese i přes kastačná hodnoty testosteronu. Onemocnění přestává reagovat na androgenní depri- vaci. V minulosti byla standardem léčby metastatického CRPC (mCRPC) chemoterapie mitoxantronem v kombinaci s prednisonem. Na podkladě klinických studií se stala od roku 2004 standardem léčby 1. linie chemoterapie docetaxelem s prednisonem [2,3]. U pacientů ale dříve nebo později dochází k další progresi onemocnění. Druhá a další linie léčby nebyly standardně definované. Používala se různá cytostatika, jako např. mitoxantron, vinorelbín a jiná. Až v posledních letech došlo k dalšímu vývoji léčebného algoritmu mCRPC. V roce 2010 byly publikovány výsledky klinické studie TROPIC, která prokázala delší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených kabazitaxelem než u pacientů léčených mitoxantronem [4]. Další publikované práce potvrdily, že i přes kastační hodnoty testosteronu má aktivace androgenního receptoru (AR) významný vliv na progresi onemocnění [5–8]. Enzalutamid a abirateron představují novou generaci hormonální léčby. Oba preparáty prokázaly prodloužení OS u pacientů s mCRPC předléčených chemoterapií v registračních klinických studiích

AFFIRM a COO-AA-301 [9,10]. Na podkladě dat ze zmíněných klinických studií jsme také začali tyto preparáty používat v léčbě mCRPC na našem oddělení od září roku 2014. Cílem předkládané práce je retrospektivní analýza klinických zkušeností, léčebných výsledků a vzájemné porovnání obou preparátů u 32 pacientů s mCRPC, kteří byli předléčení chemoterapií.

Pacienti a metody

Celkem bylo hodnoceno 32 mužů s mCRPC. Hodnota testosteronu byla nižší než 1,7 nmol/l. Všech 32 pacientů absolvovalo systémovou chemoterapii docetaxelem v 1. linii léčby. Medián počtu cyklů docetaxelu byl 6, rozmezí 1–10 cyklů. Všichni pacienti měli metastaticky postižen alespoň jeden orgánový systém. Nejčastěji se vyskytovaly kostní metastázy u 26 (81,25 %) pacientů, dále u šesti (18,75 %) pacientů bylo popsáno metastatické postižení lymfatických uzlin pánve nebo retroperitonea, jeden pacient měl metastaticky postižena játra a jeden pacient metastatické postižení plíc. Medián věku všech pacientů byl 70 let, rozmezí 60–83 let. Enzalutamidem jsme celkem léčili 23 pacientů, abirateronem devět pacientů. Šest pacientů léčených enzalutamidem bylo kromě docetaxelu předléčeno i kabazitaxelem, u pacientů léčených abirateronem nebyl kabazitaxel po docetaxelu aplikován. Dva pacienti užívající abirateron byli součástí klinické studie, kde byli léčeni kombinací abirateron a olaparib/placebo. Enzalutamid jsme podávali v dávce 160 mg denně, abirateron v dávce 1 000 mg denně

společně s prednisonem 5 mg ve dvou denních dávkách. U pacientů léčených enzalutamidem byl medián vstupní koncentrace hemoglobinu 131 (91–146) g/l, medián vstupní koncentrace leukocytů byl 6,1 (3,7–18,0) × 10⁹/l, medián vstupní koncentrace trombocytů 183 (67–449) × 10⁹/l. Medián vstupní hodnoty PSA byl 116 ng/ml (rozmezí 4,5–5 000 ng/ml). U pacientů léčených abirateronem byl medián vstupní koncentrace hemoglobinu 136 (106–147) g/l, medián vstupní koncentrace leukocytů byl 5,1 (3,4–12,8) × 10⁹/l, medián vstupní koncentrace trombocytů 198 (62–259) × 10⁹/l. Medián vstupní hodnoty PSA byl 216 ng/ml (rozmezí 150,4–1 067 ng/ml). Pacienti byli v celkovém performance statusu 0–2. Demografická data jsou uvedena v tab. 1. V rámci statistického hodnocení jsme definovali dva ukazatele. Celková doba přežití (OS) = doba od zahájení terapie enzalutamidem nebo abirateronem po úmrtí nebo do dne poslední kontroly u přeživších. Přežití bez známek progrese (progression-free survival – PFS) = doba zahájení terapie enzalutamidem nebo abirateronem do progrese onemocnění nebo do poslední kontroly u pacientů bez progrese. Progrese onemocnění byla určena buď podle zobrazovacích vyšetření (CT vyšetření nebo scintigrafie skeletu), nebo podle 2krát prokázané elevace PSA v průběhu čtyř týdnů se současnou klinickou progresí onemocnění (zhoršení bolesti, přítomnost kostní události). Vzájemné porovnání OS a PFS u pacientů v obou skupinách bylo vypočteno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s použitím log-rank testu. Všechny statistické

testy byly hodnoceny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Medián sledování pacientů v době zhodnocení byl 6,5 měsíce. Medián délky trvání terapie enzalutamidem byl 5 cyklů (rozmezí 1–12 cyklů), medián délky trvání terapie abirateronem byl 6 cyklů (rozmezí 1–14 cyklů). U pacientů léčených enzalutamidem byl medián nadiru koncentrace hemoglobinu 121 (67–142) g/l, medián nadiru koncentrace leukocytů byl 5,3 (2,2–17,7) $\times 10^9/l$, medián nadiru koncentrace trombocytů 159 (60–337) $\times 10^9/l$. U pacientů léčených abirateronem byl medián nadiru koncentrace hemoglobinu 123 (90–142) g/l, medián nadiru koncentrace leukocytů byl 4,9 (2,2–12,8) $\times 10^9/l$, medián nadiru koncentrace trombocytů 162 (47–259) $\times 10^9/l$. Při hodnocení hematologické toxicity jsme srovnávali vstupní hodnoty krevního obrazu před zahájením terapie enzalutamidem či abirateronem a hodnoty nadiru v průběhu terapie. U části pacientů byly hodnoty krevního obrazu pod normou již ve vstupním vyšetření. V případě, že nedošlo k dalšímu poklesu hodnot v krevním obrazu v průběhu terapie, nehodnotili jsme to jako toxicitu terapie u této skupiny pacientů. V rámci hematologické toxicity jsme pozorovali u pacientů léčených enzalutamidem výskyt anémie stupně II u tří pacientů (13 %), anémie stupně III také u tří pacientů (13 %), leukopenie stupně I u dvou pacientů (8,7 %), leukopenie stupně II u jednoho pacienta (4,5 %). U pacientů léčených abirateronem jsme pozorovali anémii stupně II u jednoho pacienta (11,1 %), podobně i leukopenii stupně II a trombocytopenii stupně IV. V rámci nefematologické toxicity jsme pozorovali převážně toxicitu mírného stupně I–II. Jeden pacient na terapii enzalutamidem zemřel na hemoragickou mozkovou příhodu, jeden pacient na terapii abirateronem měl elevaci jaterních testů stupně III. Ostatní nálezy byly stupně I nebo II. Přehled toxicity je uveden v tab. 2. U pacientů léčených enzalutamidem jsme pozorovali celkem 10 progresí onemocnění (43,47 %). Celkem zemřelo osm pacientů k datu hodnocení (34,78 %). U pacientů léčených

Tab. 1. Charakteristika souborů pacientů.

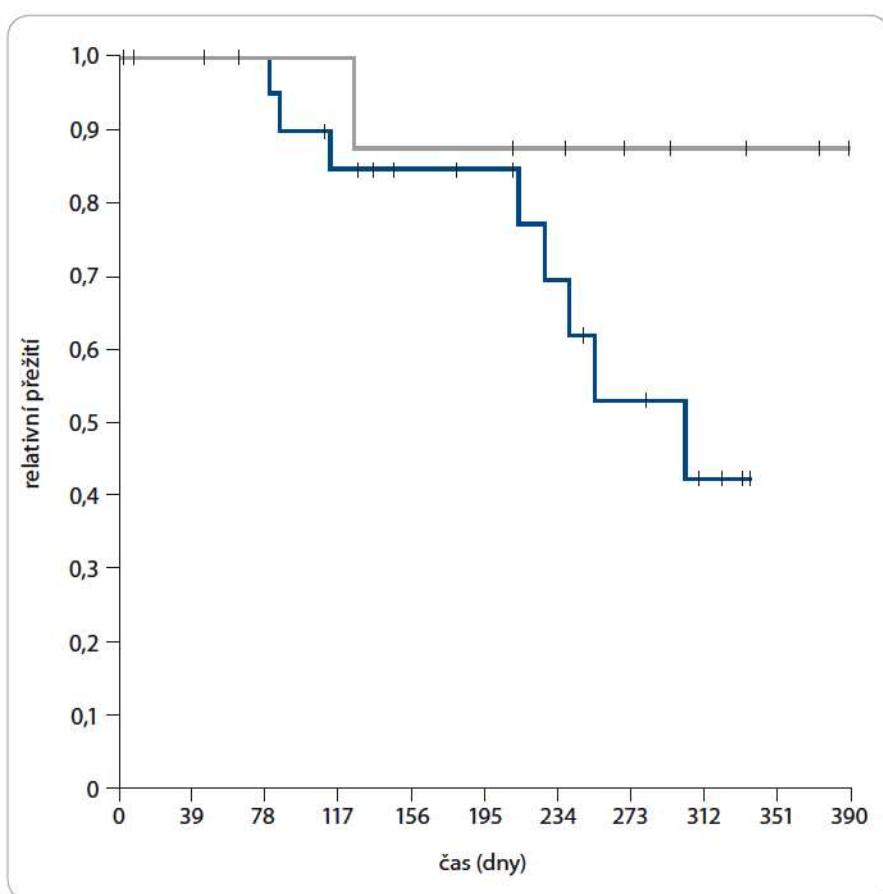
	Enzalutamid (23 pacientů)	Abirateron (9 pacientů)
Věk		
• medián (rozmezí)	71 (60–83)	67 (63–82)
• pacient nad 75 let, počet (%)	7 (30,43)	2 (22,22)
Lokalizace metastatického postižení, počet (%)		
• kosti	18 (78,26)	8 (88,89)
• lymfatické uzliny	4 (17,39)	2 (22,22)
• játra	1 (4,34)	0
• plíce	1 (4,34)	0
Předchozí chemoterapie, počet (%)		
• 1. linie	23 (100)	9 (100)
• 2. linie	6 (26,08)	0
ECOG performance status, počet (%)		
• 0–1	20 (86,95)	9 (100)
• 2	3 (13,05)	0
Vstupní hodnota PSA, medián (rozmezí)	116 (4,5–5 000)	216 (150,4–1 067)

Tab. 2. Nežádoucí účinky léčby – nefematologická toxicita.

	Enzalutamid počet (%)	Abirateron počet (%)
únava	4 (17,3)	1 (11,1)
zmatenosť	2 (8,6)	0
epistaxe	3 (13)	0
nevolnosť	3 (13)	0
mozková hemoragie	1 (4,3)	0
elevace jaterních testů	1 (4,3)	1 (11,1)
křeče	1 (4,3)	0
průjem	1 (4,3)	0
hypertenze	0	3 (33,3)
kožní exantém	0	1 (11,1)

abirateronem jsme pozorovali celkem pět progresí onemocnění (55,56 %), jeden pacient zemřel (11,11 %). V rámci hodnocení OS nebyl prokázán statisticky

významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,2362, 95% CI 0,0295–1,8942; $p = 0,102$)



Graf 1. OS v měsících u pacientů léčených enzalutamidem (modrá) a abirateronem (šedá).

(graf 1). Medián OS u pacientů léčených abirateronem nebyl dosažen. V rámci hodnocení PSF podobně nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,9853, 95% CI 0,2934–3,308; $p = 0,939$). Medián PFS u pacientů léčených enzalutamidem byl 7,36 měsíce, medián PFS u pacientů léčených abirateronem byl 8,36 měsíce (graf 2). Medián nadiru PSA u pacientů léčených enzalutamidem byl 38,9 ng/ml (0–1 023). Medián nadiru PSA u pacientů léčených abirateronem byl 28,1 ng/ml (0,79–800).

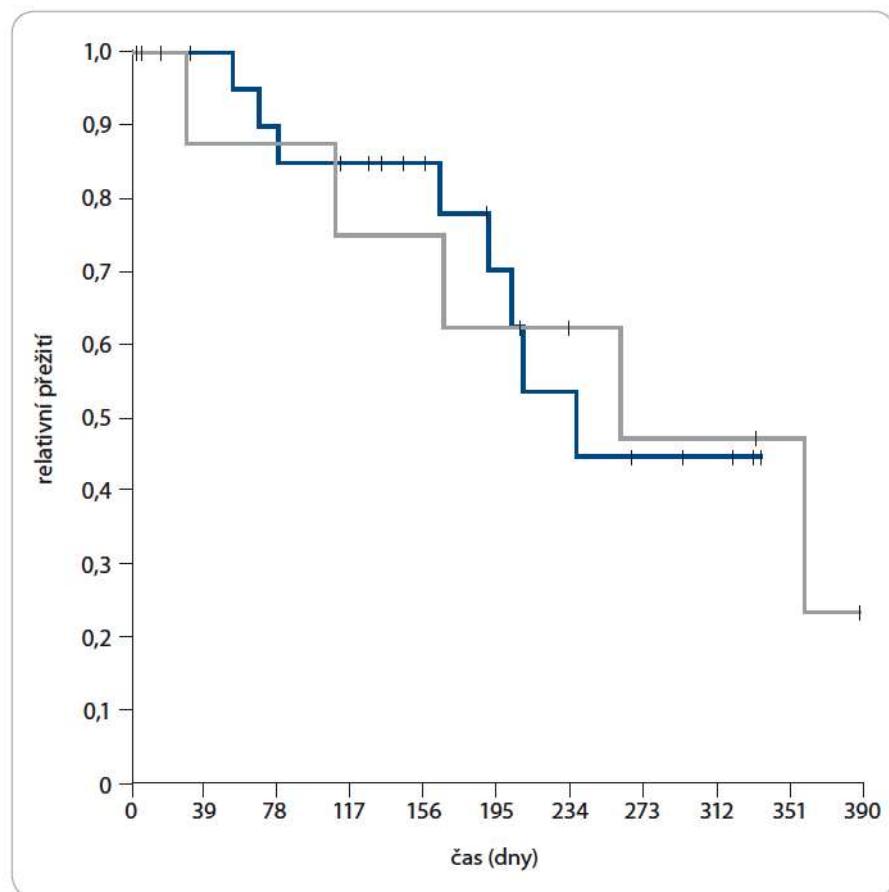
Diskuze

Prezentovaná práce poukazuje na naše zkušenosti s hormonální terapií nové generace u pacientů s mCRPC. V rámci souboru jsme léčili více pacientů enzalutamidem (23 pacientů) než abirateronem (devět pacientů). Navíc dva pacienti léčení abirateronem byli sou-

částí klinické studie. Důvodem vyššího počtu pacientů léčených enzalutamidem byl příznivější profil nežádoucích účinků v klinické studii AFFIRM než v klinické studii COU-AA-301 hodnotící abirateron [9,10]. Další výhodou aplikace enzalutamidu bylo jeho podání bez nutnosti podávání prednisonu. Prednison byl navíc užíván i v předchozí terapii v kombinaci s chemoterapií. Mnoho pacientů udávalo jeho negativní vliv hlavně na nárůst hmotnosti a retenci tekutin. V průběhu terapie abirateronem jsme postupně pozorovali dobrou toleranci preparátu s nižším počtem závažných nežádoucích účinků než v registrační klinické studii. Je ale potřeba vzít v úvahu fakt, že zatím nelze zobecňovat tuto empirickou zkušenosť na vzorku devíti pacientů. V rámci terapie jsme pozorovali jedno úmrtí na hemoragickou mozkovou příhodu u pacienta léčeného enzalutamidem. Jednalo se o pacienta s anamnézou arteriální hypertenze

a dalších kardiálních komorbidit. Je obtížné zhodnotit přímý vliv enzalutamidu na výskyt této komplikace. Naše retrospektivní pozorování neprokázalo statisticky odlišné léčebné výsledky u obou skupin pacientů (PFS, OS). Pacienti léčení abirateronem prokázali statisticky nevýznamně delší PFS o jeden měsíc. U této skupiny pacientů ale nutno přihlížet ke skutečnosti, že byli léčení v klinické studii v kombinaci s olaparibem/placebem, kde případné podání olaparibu mohlo mít vliv na léčebné výsledky. Navíc se jednalo o menší skupinu pacientů. Je možné, že postupně s doplněním dalších pacientů a delší dobou sledování dojde ještě k dalšímu přiblížení hodnot PFS. Hodnoty PFS v našem souboru přibližně odpovídají výsledkům registračních klinických studií. Nyní na ESMO 2015 bylo publikováno posterové sdělení hodnotící retrospektivně účinnost abirateronu u 553 pacientů léčených předchozí chemoterapií. Většina vstupních charakteristik pacientů léčených v reálné klinické praxi byla podobná charakteristikám populace v registrační studii COU-AA-301. Medián OS byl 18,2 měsíce, což je o 2,4 měsíce delší doba než v registrační studii. Data z výše uvedené práce hodnotící reální klinickou praxi prokázala, že abirateron je efektivní léčebnou modalitou mCRPC [11]. Zatím nebyla publikována klinická studie, která by přímo hodnotila účinnost enzalutamidu a abirateronu u pacientů s mCRPC po předchozí aplikaci chemoterapie. V roce 2014 bylo publikováno nepřímé zhodnocení enzalutamidu a abirateronu na podkladě výsledků klinických studií AFFIRM a COO-AA-301 [12]. V rámci OS nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi enzalutamidem a abirateronem (HR 0,85, 95% CI 0,68–1,07; $p = 0,17$). Enzalutamid ale prokázal delší čas elevace PSA (PSA progrese) (HR 0,4, 95% CI 0,3–0,47; $p < 0,001$), delší přežití bez radiologické progrese (HR 0,61, 95% CI 0,5–0,74; $p < 0,001$) a větší procento PSA odpovědí (HR 10,69, 95% CI 3,92–29,20; $p < 0,001$) než abirateron. V rámci hodnocení nežádoucích účinků nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v únavě, průjmu, elevaci jaterních testů. Byl prokázán trend k vyššímu výskytu kardiálních nežádoucích účinků u pacientů

léčených abirateronem. Specifické nežádoucí účinky abirateronu jako retence tekutin a hypokalemie byly významně častěji pozorovány u pacientů léčených abirateronem. Výskyt křečí byl častější u pacientů léčených enzalutamidem. Je otázka, čím mohla být způsobena vyšší účinnost enzalutamidu než abirateronu podle výše zmíněné publikace. Nutno ale dodat, že se jednalo o nepřímé retrospektivní srovnání na podkladě různých klinických studií. V roce 2012 byla publikovaná práce, která prokázala, že exogenní podání kortikoidů může aktivovat mutovaný androgenní receptor [13]. Bodová mutace androgenního receptoru je vzácná u nepředléčených pacientů, ale vyskytuje se u 15–45 % pacientů s CRCP. Mutace je spojena s vyšší afinitou ke steroidům s následnou aktivací AR [14,15]. Právě pacienti s abirateronem užívali i prednison. V klinické studii AFFIRM, která hodnotila enzalutamid, nebyla terapie prednisonem nutná. Sher et al na ESMO 2012 hodnotili i vliv kortikoidů na léčebné výsledky pacientů léčených enzalutamidem v postanalýze této klinické studie a prokázali, že pacienti užívající prednison měli trend ke kratší době OS a významný negativní vliv přežití bez progrese PSA či přežití bez radiologické progrese než pacienti bez kombinace s prednisonem. Na druhé straně pacienti léčení kombinací prednisonu a enzalutamidu byli v horším výkonnostním stavu než pacienti bez prednisonu, což také mohlo mít vliv na léčebné výsledky [16]. Obě registrační studie i naše pozorování prokázaly účinnost enzalutamidu i abirateronu. Oba preparáty lze nejspíše považovat za rovnocenné ve smyslu účinnosti, ale s různým profilem toxicity, což je nutno zvážit při výběru terapie. Aplikace enzalutamidu může být rizikovější u pacientů s anamnézou mozkového postižení, např. stavy po mozkových úrazech či přítomnost křečových stavů v anamnéze. Naopak podání abirateronu je nutno zvážit u pacientů s městnavým srdečním selháním, renálním selháním, u pacientů s minerálovou dysbalancí. Naše práce hodnotila jenom pacienty po předchozí terapii minimálně jedním cyklem chemoterapie. Vždy se jednalo o docetaxel jako standardní cytostatikum v 1. linii terapie mCRPC. Existuje ale sku-



Graf 2. PFS v měsících u pacientů léčených enzalutamidem (modrá) a abirateronem (šedá).

pina pacientů s asymptomatickým postižením nebo minimálně symptomatickým postižením, kde lze enzalutamid nebo abirateron podat s efektem i bez předchozí léčby docetaxelem, jak prokázaly další publikované klinické studie [17,18]. Je ale nutno zdůraznit, že oba preparáty byly v těchto studiích srovnávány s placebo. Od listopadu 2015 má abirateron také schválenou úhradu v indikaci před aplikací chemoterapie u pacientů s mCRPC. V roce 2016 bude zřejmě schválena úhrada i pro enzalutamid v podobné indikaci. Podle dat registračních klinických studií AFFIRM a COO-AA-301 je zřejmé, že ne každý pacient odpoví na terapii enzalutamidem či abirateronem. I z našich pozorování vyplývá, že u některých pacientů došlo k progresi onemocnění bez alespoň krátkodobé léčebné odpovědi či stabilizace nálezů. Hledají se proto možné faktory predikující účinnost abirateronu či enzalutamidu. V roce 2014 byla publikována studie, která pro-

kázala, že detekce splice varianty 7 androgenního receptoru (AR-V7) v cirkulujících nádorových buňkách u pacientů s mCRPC je spojena s rezistencí vůči enzalutamidu či abirateronu. Celkem bylo hodnoceno 31 pacientů léčených enzalutamidem a 31 pacientů léčených abirateronem. Pacienti s detekcí AR-V7 prokázali v obou skupinách významně kratší OS, kratší přežití bez PSA či radiologické progrese než pacienti bez detekce AR-V7 [19].

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [citováno 13. červenec 2009]. Verze 7.0 [2007]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantron plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
3. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520.
4. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castra-

- tion-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
5. Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 18. doi: 10.1186/1756-8722-4-18.
 6. Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2003; 10(1): 33–39.
 7. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005; 23(32): 8253–8261.
 8. Ondruš D, Ondrušová M. Manažement pacientov s kastačne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 24–29. doi: 10.14735/amko201524.
 9. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
 10. de Bono JS, Logothesis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
 11. Dearden L, Misingarimi P, Shalet N et al. Real-world treatment with abirateron acetate in metastatic castration-resistance prostate cancer (mCRPC) patients in post-chemotherapy setting in Europe. The 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress, Vienna, 25–29. 9. 2015: abstr. 2545.
 12. Tan PS, Haaland B, Montero AJ et al. Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel – an indirect comparison. *Clin Med Insights Oncol* 2014; 8: 29–36. doi: 10.4137/CMO.S13671.
 13. Richards J, Lim AC, Hay CW et al. Interaction of abiraterone, eplerenone and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res* 2012; 72(9): 2176–2182. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980.
 14. Luthy IA, Begin DJ, Labrie F. Androgenic activity of synthetic progestins and spironolactone in androgen-sensitive mouse mammary carcinoma (Shionogi) cells in culture. *J Steroid Biochem* 1988; 31(5): 845–852.
 15. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD et al. Mutation of the androgen receptor gene in metastatic androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(21): 1393–1398.
 16. Sher HI, Fizazi K, Saad F et al. Association of baseline corticosteroid with outcomes in multivariate analysis of the phase 3 AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). In ESMO 2012, Vienna; abstr. 2887.
 17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
 18. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
 19. Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.