

ROLE UROLOGA U KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY V ČESKÉ REPUBLICE

ROLE OF THE UROLOGIST IN THE TREATMENT
OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER
IN THE CZECH REPUBLIC

Milan Hora¹, Marko Babjuk²,
Radim Kočvara³

¹Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

²Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol,
Praha

³Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Došlo: 7. 2. 2013.

Přijato: 21. 2. 2013.

Kontaktní adresa

prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D.

Urologická klinika LF UK a FN

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: horam@fnplzen.cz

Střet zájmů: žádný.

M. Hora je podporován projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň a M. Babjuk projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 – FN Motol.

Souhrn

Hora M, Babjuk M, Kočvara R. Role urologa u kastracně rezistentního karcinomu prostaty v České republice

Role urologa byla u pacientů s karcinomem prostaty (PC) vždy zásadní. Urolog samozřejmě vždy úzce spolupracoval s řadou odborností, ale léčbu řídil. Významnější roli hrál a hraje v léčbě v určitých fázích onemocnění radioterapeut. Nicméně se zavedením klasické chemoterapie do léčby karcinomu prostaty (ve stadiu kastracní rezistence) vstoupil do hry významně i klinický onkolog.

Lokálně pokročilý a generalizovaný PC vyžaduje péči z pohledu lokální kontroly onemocnění (mikce, průchodnost horních cest močových), kontroly symptomů (mj. bolesti) a komplikací (uroinfekce, cystolitíza apod.) a onkologickou léčbu základního onemocnění. V počátečních stádiích je základem onkologické terapie hormonální léčba, kterou provádí standardně urolog. Kastracně rezistentní PC (CRPC) neměl dříve mnoho eventualit léčby a vše stále řídil urolog (estramustinfosfát, β -zářiče atd.). S příchodem mitoxantronu a zejména docetaxelu se zapojil významně i klinický onkolog. Druhá linie léčby CRPC cytostatikem kabazitaxel je opět v rukou onkologa. Nicméně nyní přišly či přichází do klinické praxe do schématu léčby nové preparáty (alfaradin, abirateron, denosumab, enzalutamid, sipuleucel-T), u nichž není nutné

z technických důvodů podávání onkologem, ale léčba se může vrátit opět do rukou urologa.

Dalším výrazným faktem, který vstupuje do organizace léčby pacientů s CRCP jsou plátcí zdravotní péče. Jejich snahou je logicky mj. i kontrola nad nově zaváděnými drahými metodami léčby. A samozřejmě se lépe kontroluje léčba v rámci 13 KOC (komplexních onkologických center) než téměř 600 urologů z pohledu možnosti kontroly podávání léčby nijak nestratifikovaných.

Urolog by měl mít zásadní roli v péči o pacienty s CRCP. Může pacienta sledovat a léčit komplexně, a díky zavádění nových zejména perorálních metod léčby i po stránce vlastní onkologické léčby. V péči o pacienta se bude samozřejmě opírat o spolupráci s ostatními specialisty nejlépe v rámci multidisciplinárních týmů. Musí se však jednat o urologa na danou problematiku specializovaného, vysoce erudovaného. K tomu bude sloužit již schválený a v praxi právě realizovaný certifikovaný kurz z onkourologie. Pro plátce zdravotní péče bude nutné vytvořit model, který umožní centralizovat, a tím účinně kontrolovat nové finančně nákladné formy léčby CRCP.

Klíčová slova:

karcinom prostaty, kastračně rezistentní PC, hormonální léčba, chemoterapie, abirateron, enzalutamid, radium-223, sipuleucel-T, denosumab.

Summary

Hora M, Babjuk M, Kočvara R. Role of the urologist in the treatment of castration-resistant prostate cancer in the Czech Republic

The role of the urologist in the treatment of prostate cancer (PC) has been always crucial. Obviously working in close cooperation with physicians of other specialties, the urologist has always been managing the treatment. In certain stages of the disease radiotherapists played and plays important role. However, with the introduction of chemotherapy in prostate cancer treatment (castration-resistant stage) engagement of the clinical oncologists became more important.

A locally advanced and metastatic PC requires care from the perspective local management of the disease (urination, upper urinary tract patency), symptoms (i.e. pain control), treatment of complications (urinary tract infections, cystolithiasis, etc.), and oncological treatment of the underlying disease. During the initial

stages, oncological treatment focuses on hormonal therapy, which as a standard is prescribed by the urologist. Until recently only few treatment options (such as estramustine phosphate and β -irradiators) were available for patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC); and this treatment was still managed by the urologist. The engagement of a clinical oncologist became more relevant with the introduction of mitoxantrone and, in particular, docetaxel. Second line CRPC therapy, cytostatic agent cabazitaxel, is also in the hands of the oncologist. However, recently have come and keep coming into clinical practice new treatment options (radium-223 chloride, abiraterone acetate, denosumab, enzalutamide, sipuleucel-T) that need not to be for technical reasons administered by the oncologist, so therapy can be returned to the hands of the urologist. For this, though, the urologist must be highly knowledgeable and specialized in this specific treatment segment.

Healthcare payers constitute another important factor in organizing of care for patients with CRCP. Logically, healthcare payers wish to control the new and expensive treatment modalities entering into the clinical practice. And of course, it is easier to control 13 CCCs (Comprehensive Cancer Centers) than over 600 urologists not stratified from the perspective of control of indication and administration of new expensive drugs.

The urologist should continue to play the key role in care for patients with CRCP. It is the urologist who can monitor the patient and manage the therapy in a comprehensive manner; introducing of new mainly oral treatment options into clinical practice also manage the patient in terms of oncological treatment. The patient care although coordinated by the urologist will, of course, depend on cooperation with other specialists, best within the multidisciplinary teams. For this, however, urologist must be highly educated and specialized in this specific treatment segment. The above concept is supported by recently approved and certified oncology training course, currently under way. Health care payers will be required to set up a model enabling to centralize and thus to effectively control new CRPC treatment modalities with high cost.

Key words:

prostate cancer, castration resistant, hormonal therapy, chemotherapy, abiraterone enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T, denosumab.

ÚVOD

Incidence zhoubných nádorů prostaty (C61) v České republice trvale narůstá, v roce 2010 bylo nově diagnostikováno 6771 případů (1). I v současné době je podstatná část nádorů zachycena v pokročilém stadiu a významné procento původně lokalizovaných nádorů přes léčbu s kurativním záměrem progreduje do fáze metastatického onemocnění. Primární léčbou generalizovaného karcinomu prostaty je ablační hormonální léčba (chirurgická či lépe medikamentózní kastrace). Jedná se však o léčbu paliativní s přechodným účinkem, kdy nádor přes sekundární hormonální manipulace průměrně po 18–24 měsících přechází do kastračně refrakterní fáze. Zhruba lze říci, že během prvního roku hormonální léčby se vymkne kontrole 10 %, během druhého roku 80 % a během třetího roku již téměř všechny tumory.

Definice kastračně rezistentního (refrakterního) karcinomu prostaty (CRCP z angl. Castration-Resistant Prostate Cancer) zahrnuje dle doporučení Evropské urologické asociace (EAU) (2, 3) následující kritéria: karcinom prostaty s vyčerpanými možnostmi standardní hormonální léčby včetně vysazení antiandrogenu (4 týdny po vysazení u flutamidu, resp. 6 týdnů u bicalutamidu), hladinou testosteronu $< 1,7$ nmol/l, tři následné vzestupy PSA s minimálně týdenním odstupem, z toho minimálně 2krát se vzestupem o 50 % nad nadír a PSA > 2 ng/ml. Znalost této definice mezi urology je nezbytným předpokladem včasné a adekvátní léčby CRCP.

Klíčovou roli v léčbě CRCP měl vždy urolog. Bylo to podpořeno skutečností, že léčba byla do počátku tohoto tisíciletí pouze symptomatická. Situaci změnil příchod chemoterapie docetaxelem, který umožnil prodloužení přežití a samozřejmě i zvýšil úlohu onkologa v léčbě CRCP.

V posledních 2 letech byla popsána řada nových terapeutických modalit u pacientů s CRCP, které pronikají nebo budou v dohledné době pronikat i na náš trh. Tyto léčby mnohdy nevyžadují speciální formy podávání, což přináší možnost širšího zapojení urologů do jejich aplikace (3–6). Musí se však jednat o urology na danou problematiku specializované, s hlubokými znalostmi principů moderní onkologie a řídící se striktně zásadami medicíny založené na důkaze (7, 8). Takoví experti budou schopni přesně určit, kdy je

nutné zahájit spolupráci s jinými odbornostmi (radioterapeut, klinický onkolog, algeziolog a další) a budou s nimi spolupracovat v rámci multidisciplinárních týmů (MDT).

Tento článek základním způsobem sumarizuje přehled současných možností léčby CRCP, jeho hlavním cílem je ale definovat roli urologa a onkourologa.

HISTORIE, SOUČASNÝ STAV A BUDOUCNOST LÉČBY CRCP

Muži s CRCP měli do konce devadesátých let 20. století k dispozici pouze symptomatickou léčbu, případně aplikaci estramustin fosfátu bez prokázaného kurativního účinku. Mitoxantron byl schválen k léčbě karcinomu prostaty (PC) v roce 1996 (9), nepřinášel však bohužel prodloužení přežití, ale pouze zmírnění symptomů. Jeho podávání v klinické praxi bylo velmi omezené, proto pacienti s CRCP zůstávali trvale v péči urologa, který zajišťoval symptomatickou terapii (10). Průlomem byla studie TAX 327 z roku 2004 (11). Prokázala, že podávání docetaxelu à 3 týdny společně s prednisonem 10 mg denně prodlužuje přežití o 18,9 měsíců ve srovnání s 16,5 měsíce u mitoxantronu s prednisonem. Dle dalšího sledování pacientů zařazených ve studii se výsledky potvrdily (19,2 vs. 16,3 měsíce) (12). Tím byla odstartována nová éra léčby CRCP, do které se významným způsobem zapojil klinický onkolog.

Nutnost účasti klinického onkologa v léčbě CRCP potvrdila nedávná studie fáze III TROPIC (13). U pacientů předlčených docetaxelem bylo prokázáno, že kabazitaxel s prednisonem přináší prodloužení přežití na 15,1 měsíce oproti 12,7 měsíce u kontrolního ramene s mitoxantronem a prednisonem. Studie tak zařadila kabazitaxel do druhé linie léčby CRCP po selhání docetaxelu. Role urologa tak v současné době spočívá, kromě léčby urologických komplikací, pouze v indikaci paliativních β -zářičů (stroncium-89, samarium-153) či ovlivnění kostního postižení bisfosfonáty (zejména zoledronát) (14). V péči urologa proto zůstávají buď pacienti, kteří nejsou vhodní k cytostatické léčbě, či je urolog k onkologovi z různých důvodů neodeslal.

Nyní však přicházejí či brzy přijdou do klinické praxe léky s prokázaným pozitivním

účinkem na přežití u pacientů s CRCP, jejichž forma podávání urologa vůči klinickému onkologovi nelimituje (forma perorální, subkutánní, či se aplikují na pracovišti nukleární medicíny) (3–6). Vyjmenujme zde nejdůležitější léky, které se nedávno objevily či se v brzké době objeví na českém trhu: alfaradin, abirateron, enzalutamid, denosumab, sipuleucel-T.

Alfaradin je β -zářič s radiem 223 emitující záření na velmi krátkou vzdálenost, což vede k menší zátěži okolních tkání. Původně byl lék vyvíjen pouze k symptomatické léčbě. Změnu náhledu však přinesla studie fáze III ALSYM-PCA (Alfaradin in Patients with Symptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer with Skeletal Metastases) (15), která prokázala, že podávání alfaradinu u pacientů se symptomatickým CRCP vedlo oproti placebu i k prodloužení přežití 14,9 vs. 11,3 měsíce.

Abirateron je perorálně podávaný analog pregnenolonu, který ireverzibilně inhibuje klíčový enzym v biosyntéze androgenů – CYP17. Blokuje tak syntézu androgenů. Užívají se perorálně 4 tablety à 250 mg 1krát denně společně s prednisonem 2krát 5 mg. Pro registraci byla zásadní studie fáze III pod označením COU-AA-301 (16). Celkové přežití u mužů předléčených docetaxelem s prednisonem bylo u abirateronu s prednisonem ve srovnání s placebem a prednisonem 15,8 vs. 11,2 měsíce. V současnosti probíhají, resp. již byly publikovány výsledky studií fáze III s abirateronem v 1. linii léčby CRPC (ClinicalTrials.gov identifikátory NCT00887198 [COU-AA-302 (17) a NCT01591122]) a dokonce studie fáze III s podáváním abirateronu (v kombinaci s kastrací) u vysoce rizikového generalizovaného karcinomu prostaty zatím neléčeného hormonální léčbou – (EudraCT 2012-002940-26 – ve studii budou otevřena centra i v České republice). Lze tedy předpokládat přesun užití abirateronu i do časnějších stadií onemocnění – tedy místo docetaxelu či dokonce před něj.

Enzalutamid (MDV3100) zasahuje na několika úrovních do kaskády tvorby androgenů. Studie fáze III AFFIRM (18) zkoumala efekt enzalutamidu u CRPC po selhání chemoterapie. Podává se perorálně v dávce 160 mg denně. Přežití bylo prodlouženo na 18,4 z 13,6 měsíců u placeba. Další podstatnou výhodou ve srovnání s jinými druhy léčby je, že nevyžaduje současnou aplikaci kortikosteroidů. V současné době probíhá studie PREVAIL, kdy se enzalutamid podává v první linii již po selhání hor-

monální léčby (ClinicalTrials.gov identifikátor NCT01212991).

Denosumab, plně humánní monoklonální protilátka vázající se na RANK ligand (zprostředkovává osteoresorpci), zpomaluje osteolýzu, snižuje riziko vzniku kostních metastáz a kostní destrukce. V nižším dávkování (preparát Prolia®, 60 mg s.c. à 6 měsíců) se užívá k léčbě a prevenci kostního poškození způsobeného dlouhodobou androgenní deprivací u karcinomu prostaty (CTIBL – Cancer Treatment Induced Bone Loss). Ve vyšším dávkování (preparát Xgeva® 120 mg s.c. à 4 týdny) se užívá k ovlivnění přímého nádorového poškození kostí (CIBD – Cancer Induced Bone Disease), kdy prodlužuje medián do vzniku metastázami podmíněných kostních komplikací (Skeletal-related events) (19).

Sipuleucel-T je autologní vakcína na bázi dendritických buněk. Aplikuje se 3krát à 14 dní intravenózně. Její podávání se schválilo FDA na podkladě tří studií fáze III: IMPACT, D9901 a D9902 (10, 20). Ve studii IMPACT bylo prokázáno prodloužení celkového přežití o 4,1 měsíce (25,8 vs. 21,7 měsíců) u pacientů s asymptomatickým nebo minimálně symptomatickým metastatickým CRPC. Preparát je zatím dostupný pouze v USA.

Zásadní pro všechny výše uvedené léky je, že je může podávat urolog (perorální a subkutánní formy) či odesílá pacienta na nukleární medicínu (alfaradin). Podstatné je tedy, aby indikující a aplikující urolog byl v dané léčbě erudován a aby byl pro plátce zdravotní péče akceptovatelným partnerem. Je zřejmé, že je třeba vytvořit skupinu urologů specializovaných v onkourologii, kteří budou tato kritéria splňovat.

ONKOUROLOGIE A FORMÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ UROLOGŮ

Není pochyb o tom, že urolog s ukončeným specializačním vzděláváním je plně kompetentní k diagnostice a léčbě nádorových onemocnění v urologii. Nemá však k dispozici některé modalitý protinádorové léčby, které zůstávají doménou klinického onkologa. Důvodem je specifický charakter jejich podávání nebo vedlejších účinků. Nové léčebné možnosti, které byly zmíněny výše, však často při-

nášejí jednodušší aplikaci a podstatně menší riziko vedlejších účinků než systémová chemoterapie. Logicky se tak otvírá prostor i pro jejich aplikaci urologem. Je však jednoznačné, že stále se rozšiřující spektrum léčebných modalit bude vyžadovat specializované odborníky i v řadách urologů. Navíc se stále zvyšuje význam mezioborové spolupráce v diagnostice a léčbě nádorových onemocnění. Tento trend vyžaduje výchovu specialistů s širokými znalostmi, kteří budou adekvátními partnery klinických a radiačních onkologů v onkourologických týmech.

Akreditační komise pro urologii MZ ČR a výbor ČUS se proto rozhodly připravit speciální formu vzdělávání a vypracovaly návrh na certifikovaný kurz („nástavbová atestace“) z onkourologie. Jedná se o stejnou formu vzdělávání, jakou je řešena dětská urologie a intenzivní medicína (též je možné absolvovat po získání specializované způsobilosti v oboru urologie – Intenzivní medicína – Věstník MZ ČR roč. 2010, částka 5, 30. 4. 2010, s. 165). Certifikovaný kurz je obecně definován dle § 21e, zákon 95/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta, novelizovaná zákonem 346/2011 Sb. s účinností od 29. 11. 2011 (20). Certifikovaný kurz (nástavbový obor) onkourologie bude nově uveden v novele vyhlášky č. 185/2009 Sb., o oborech specializačního vzdělávání lékařů, zubních lékařů a farmaceutů a oborech certifikovaných kurzů: v příloze 2 pod bodem 40 (nástavbový obor: onkologická urologie, označení odbornosti: onkourolog). Tato novela vyhlášky je již zpracována a schválena MZ, nyní je ve finálním připomínkovém řízení (stav v únoru 2013). Zatím platí vyhláška č. 361/2010 Sb. (s účinností od 1. 1. 2011), kterou se mění zmíněná vyhláška č. 185/2009 Sb. Vyhláška 361/2010 Sb. byla mimochodem pro urology zásadní, neboť zavedla samostatný urologický kmen.

Zde jsou uvedeny **vybrané požadavky z certifikovaného kurzu onkourologie**:

- Pro zahájení je třeba specializovaná způsobilost uchazeče v oboru urologie.
- Celkem 24 měsíců:
 - 15 měsíců na urologickém pracovišti v rámci akreditovaného Komplexního onkologického centra (KOC),
 - 3 měsíce na radioterapeuticko-onkologickém oddělení příslušného KOC,

- 6 měsíců v onkourologickém centru s příslušnou akreditací.
- Vybrané požadavky: pracoviště s akreditací II. typu v oboru urologie, školitel má nejvyšší vzdělání v oboru urologie a specializaci v oboru klinická onkologie nebo certifikovaný kurz onkourologie.
- Lze uznat maximálně 12 měsíců z předchozí specializační přípravy v oboru urologie, jestliže to odpovídá výše uvedeným požadavkům
- Čtyři povinné celodenní kurzy (I Obecná onkologie, II Principy operační léčby, nádory nadledvin, varlat, penisu, retroperitonea, III Nádory prostaty, IV Nádory močového měchýře, horních cest močových, ledvin).
- Praktické dovednosti (vybrané požadavky):
 - jako operátor: 10 laparoskopických nefrektomií, 10 otevřených nefrektomií pro pokročilý nádor (T3, N+),
 - jako asistent: cystektomie 10 (z toho 3 ortotopické náhrady), radikální prostatektomie 30 (z toho minimálně 5 laparoskopicky či roboticky),
 - aplikace intravezikální chemo- a imunoterapie 20krát, asistence při aplikaci systémové chemoterapie 20krát.
- Minimálně jedna původní práce jako první autor na téma onkourologie v recenzovaném časopisu.
- Atestační zkouška – písemný test, ústní zkouška se třemi otázkami, obhajoba a diskuse nad publikovanou prací.

Charakteristika činností, pro která získává způsobilost (týká se jen urologických nádorů):

- intravezikální chemoterapie,
- indikace systémové terapie a radioterapie s klinickým onkologem a radioterapeutem,
- aplikace systémové terapie nevyžadující zvláštní režimy přípravy (např. ředění cytostatik) a řešení závažných systémových komplikací, např. perorálně aplikovaná biologická léčba,
- vedení multidisciplinárních týmů.

ZÁVĚR

Urolog by měl hrát i v budoucnu zásadní roli v péči o pacienty s CRPC. Může pacienta sledovat a léčit komplexně včetně nových, zejména perorálních metod systémové on-

kologické léčby. V péči o pacienta se bude samozřejmě opírat o spolupráci s ostatními specialisty, nejlépe v rámci multidisciplinárních týmů (MDT). Nicméně MDT, jejichž fungování je organizačně a finančně náročnější než péče jedním specialistou, mohou stát jen u zásadních rozhodnutí. V tomto smyslu to mimochodem definuje i Všeobecná zdravotní pojišťovna u kódu 51881 (Multidisciplinární indikační seminář k určení optimálního způsobu léčby u nemocných se zhoubnými solidními nádory – lze vykázat jednou za jeden individuální léčebný postup). Velká část léčby tak zůstane v rukách

jediného specialisty, a to většinou urologa. Musí se jednat o urologa na danou problematiku specializovaného, vysoce erudovaného. K tomu by měl sloužit plánovaný certifikovaný kurz z onkourologie, který je připraven (leden 2013) Akreditační komisí pro urologii Ministerstva zdravotnictví ČR ve spolupráci s Českou urologickou společností a měl by být během roku 2013 realizován. Pro plátce zdravotní péče bude nutné vytvořit model, který umožní centralizovat, a tím účinně kontrolovat nové finančně nákladné formy léčby. Toto je úloha pro výbor ČUS ve spolupráci s MZ ČR a plátcí zdravotní péče.

LITERATURA

1. <http://www.uroweb.cz/>
2. **Heidenreich A, Batian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F.** Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2012; 163 s., http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf
3. **Čapoun O.** Novinky v léčbě kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Urol. Praxi 2012; 13(3): 101–110.
4. **Higano CS.** New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev 2012; 38(5): 340–345.
5. **Shore ND.** Chemotherapy for prostate cancer: when should a urologist refer a patient to a medical oncologist? Prostate Cancer Prostatic Dis 2013; 16(1): 1–6.
6. **Suchý D, Hora M, Fínek J.** Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv. Čes Urol 2009; 13(2): 141–148.
7. **Běhounek P, Hora M, Klečka J.** Medicína založená na důkazech (Evidence based medicine). Čes Urol 2011; 15(1): 10–14.
8. **Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al.** Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996; 14: 1756.
9. **Sartor AO, Fitzpatrick JM.** Urologists and oncologists: adapting to a new treatment paradigm in castration-resistant prostate cancer (CRPC). BJU Int. 2012; 110(3): 328–335.
10. **Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351(15): 1502–1512.
11. **De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147–1154.
12. **Vyzula R. a kol.** Modrá kniha České onkologické společnosti, 15. vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav 2012; 250.
13. **Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 26(2): 242–245.

14. **Cheetham PJ, Petrylak DP.** Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26(4): 330–337, 341.
15. **De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators.** Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995–2005.
16. **Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winkler E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators.** Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148.
17. **Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators.** Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
18. **Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C.** 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.
19. **Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators.** Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411–422.
20. **Kočvara R, Dvořáček J.** Postgraduální vzdělávání v urologii – současný stav. *Čes Urol* 2008; 12(1): 55–61.