

<https://doi.org/10.59674/pbk10>

## **ZNACZENIE RECEPTORA ANDROGENOWEGO W TERAPII RAK STERCZA**

### **THE ROLE OF THE ANDROGEN RECEPTOR IN PROSTATE CANCER**

Anna BARNAŚ, Andrzej ANTCZAK, Wojciech A. CIEŚLIKOWSKI

Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

*Streszczenie:* Receptor androgenowy po związaniu z ligandem pełni rolę czynnika transkrypcyjnego, który w ostatecznym efekcie pomaga utrzymać prawidłową strukturę i funkcję prostaty. W raku gruczołu krokowego stała aktywacja szlaku androgenowego w komórce powoduje proliferację komórek nowotworowych i rozwój raka stercza. Poszczególne etapy sygnalizacji androgenowej stały się celem terapii antyandrogenowych, których ostatecznym efektem jest obniżenie poziomu testosteronu w komórce. Z czasem trwania terapii dochodzi do pojawienia się w komórce raka stercza nowych mechanizmów oporności, takich jak zwiększenie liczby receptorów androgenowych, czy endogenna synteza testosteronu. Ostatecznie prowadzi to do ewolucji komórek nowotworowych w raka opornego na kastrację. Ten artykuł ma na celu przegląd i porównanie współczesnych leków antyhormonalnych stosowanych w raku gruczołu krokowego. Leki nowej generacji, takie jak enzalutamid, apalutamid, darolutamid wiążą się z receptorem androgenowym i hamują jego translokację do jądra komórkowego. Octan abirateronu hamuje endogenną syntezę testosteronu, natomiast relugolix jest pierwszym doustnym analogiem gonadoliberyny nie powodującym efektu „flare”. Zrozumienie mechanizmów molekularnych i biologii receptora androgenowego jest kluczowe dla przyszłych kierunków rozwoju terapii lekowych raka stercza i odpowiedniego ich stosowania.

*Słowa kluczowe:* rak stercza, receptor androgenowy, terapia antyandrogenowa

*Summary:* The androgen receptor, upon binding to a ligand, functions as a transcription factor, ultimately helping to maintain the proper structure and function of the prostate. In prostate cancer, the constant activation of the androgen pathway in the cell leads to the proliferation of cancer cells and the development of prostate cancer. The individual stages of androgen signaling have become the target of anti-androgen therapy, which ultimately results in a decrease in testosterone levels in the cell. Over time, the duration of therapy leads to the emergence of new mechanisms of resistance in prostate cancer cells, such as an increase in the number of androgen receptors or endogenous synthesis of testosterone. This ultimately leads to the evolution of cancer cells into castration-resistant

prostate cancer. This article aims to review and compare contemporary anti-hormonal drugs used in prostate cancer. New generation drugs such as enzalutamide, apalutamide, and darolutamide bind to the androgen receptor and inhibit its translocation to the cell nucleus. Abiraterone acetate inhibits endogenous testosterone synthesis, while relugolix is the first oral gonadotropin-releasing hormone analogue that does not cause a “flare” effect. Understanding the molecular mechanisms and biology of the androgen receptor is crucial for future directions in the development of prostate cancer drug therapies and their appropriate use.

*Keywords:* prostate cancer, adrogen receptor, anti-androgen therapy

## WSTĘP

### RECEPTOR ANDROGENOWY

Receptor androgenowy (AR) znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu X, który po związaniu się z ligandem działa jako czynnik transkrypcyjny. Za aktywację i główną działalność transkrypcyjną AR odpowiedzialna jest domena NH-2-końcowa (NTD), natomiast za wiązanie z ligandem – domena COOH-końcowa, która w mniejszym stopniu odpowiada za aktywność transkrypcyjną. Domena wiążąca DNA jest położona w centrum AR i składa się z 2 motywów palców cynkowych [1]. W stanie nieaktywnym, AR pozostaje związany w cytoplazmie przez białka szoku cieplnego. Po związaniu ligandu, AR ulega zmianie konformacyjnej i dochodzi do translokacji związanych kompleksów ligand-receptor do jądra komórkowego. W jądrze domena wiążąca się z DNA AR oddziałuje z elementami odpowiedzi na androgeny, aby zwerbować koregulatory transkrypcyjne i rozpocząć transkrypcję [2]. W warunkach fizjologicznych wyżej opisany proces pomaga utrzymać odpowiednią architekturę i funkcję prostaty. Jednak w raku gruczołu krokowego (PC) powtarzająca się transkrypcja tych genów docelowych służy do zahamowania apoptozy i proliferacji komórek nowotworowych [3]. Jednym z produktów jest antygen specyficzny dla prostaty (PSA), który, chociaż nie jest bezpośrednio związany z przeżyciem komórek, jest pomocnym biomarkerem surowicy do diagnostyki i monitorowania aktywności choroby [4]. Mając na uwadze zróżnicowaną prezentację objawów, znaczący odsetek przypadków raka prostaty diagnozuje się na etapie choroby przerzutowej [5]. Przerzuty w raku stercza często poprzedzone są występowaniem krążących komórek nowotworowych wykrywanych w krwi obwodowej pacjenta [6, 7]. Celem istniejących terapii hormonalnych jest zmniejszenia krążących androgenów, zmniejszenie sygnalizacji AR i zdolności komórek raka gruczołu krokowego do przetrwania oraz wystąpienia przerzutów. Efekt deprywacji androgenowej może być osiągnięty poprzez orchidektomię lub, częściej poprzez farmakologiczną kastrację androgenową [3].

## **MECHANIZM POWSTAWANIA RAKA STERCZA OPORNEGO NA KASTRACJĘ**

Ten artykuł porusza następujące mechanizmy oporności na deprivację androgenową: amplifikacja AR, zwiększoną czułość AR, alternatywny splicing AR DNA (prowadzący do jego stale pobudzonej formy) oraz zwiększoną syntezę androgenów wewnątrz komórek guza.

### **AMPLIFIKACJA AR**

W przeszłości sądzono, że jeśli PC postępował mimo terapii hormonalnej to jest on „niezależny od androgenów” lub „oporny na hormony”, co sugerowało, że wzrost guza następuje za pośrednictwem szlaków zupełnie niezależnych od androgenów. W 1997 roku Koivisto i współpracownicy badali amplifikację genu AR oraz ekspresję mRNA w grupie 54 mężczyzn, z rakiem stercza, u których podstawowa terapia hormonalna nie odniosła skutku. U 26 z tych pacjentów poddano analizie pierwotne próbki guza. Około 30% guzów „opornych na terapię” wykazywało zarówno amplifikację genu AR typu dzikiego, jak i znacznie zwiększone poziomy mRNA AR, co sugeruje, że sygnalizacja androgenowa odgrywała wciąż ważną rolę. Co ciekawe, pierwotny guz u tych pacjentów i u pacjentów nie leczonych nie wykazywał amplifikacji genu AR, co wskazuje na ewolucję tych guzów w czasie w odpowiedzi na terapię deprivacji androgenowej (ADT) [8]. Obecnie w literaturze występują liczne badania wykazujące zwiększone poziomy mRNA AR, białka AR oraz amplifikację genu AR w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC) [2, 4, 9].

### **ZWIĘKSZONĄ CZUŁOŚĆ AR**

Synteza testosteronu odbywa nie tylko w komórkach Leydiga w jądrach, ale także in situ w komórkach nowotworu (mechanizm opisany poniżej) oraz w nadnerczach. Mimo stosowania terapii antyandrogenowej, poziomy androgenów w organizmie są wystarczająco wysokie, aby aktywować nadmiernie ekspresjonowany AR [3].

### **ALTERNATYWNY SPLICING AR DNA**

Gen AR jest rzadko zmieniony u pacjentów nie poddanych terapii. Analiza DNA z tkanek z przerzutowego raka gruczołu krokowego wykazała modyfikacje genetyczne AR, takie jak zwiększenie kopii genu, mutacje białka wiążącego ligand, strukturalne rearanżacje AR. Te ostatnie mogą skutkować ciągle aktywną postacią białka AR, głównie poprzez alternatywny splicing. Ponadto w trakcie ewolucji, mogą powstawać subklonalne linie komórkowe, heterogeniczne u tego samego pacjenta [2,10]. Mutacje zmiany sensu w genie kodującym białko wiąż-

zące ligand (np. p.875Y i T878A) mogą skutkować powstaniem „rozwiązłego” AR. Owa rozwiążłość polega na pobudzaniu AR nie tylko przez testosteron i dihydrotestosteron, lecz również przez inne endogenne hormony steroidowe, np. estrogen, progesteron, glikokortykosteroidy [10].

### **ZWIĘKSZONA SYNTEZA ANDROGENÓW WEWNĄTRZ KOMÓREK GUZA**

Mimo terapii skupionej na AR, inną drogą progresji nowotworu, nazywanej niekiedy w literaturze „tylnym wejściem/tylną furtką” jest endogenna synteza testosteronu. U zdrowych mężczyzn synteza androgenów odbywa się głównie tylko w jądrach i nadnerczach, natomiast androgeny są syntetyzowane z dehydroepiandrosteronu (DHEA) w prostatie przez klasyczną drogę. Po rozwoju CRPC poziom testosteronu w zmianie chorobowej pacjenta wzrasta w porównaniu do poziomu sprzed leczenia ADT, a terapia endokrynną jest nieskuteczna w redukcji poziomu dihydrotestosteronu (DHT) u pacjentów z CRPC. Poziom siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-SO<sub>4</sub>) w krążeniu są istotnie podwyższone u pacjentów z CRPC, dla których synteza DHEA-SO<sub>4</sub> z cholesterolu jest przyspieszona w nadnerczach, a pobieranie DHEA przez prostatę jest znacznie zwiększone [11]. DHT – aktywny metabolit testosteronu, jest syntetyzowany przez redukcję enzymatyczną za pomocą 5 $\alpha$ -reduktazy. Wykazano nadmierną ekspresję 5 $\alpha$ -reduktazy w komórkach PC, co sugeruje, że guz próbuje zwiększyć wrażliwość na androgeny, przekształcając testosteron w jego potężniejszą formę DHT [12]. Ponadto w porównaniu do ich pierwotnych odpowiedników, stwierdzono, że guzy CRPC wykazują zwiększoną ekspresję enzymów steroidogennych, w tym CYP17A1 [13].

### **LEKI ANTYHORMONALNE NOWEJ GENERACJI**

Nowe terapie hormonalne wykorzystują różne punkty uchwytu szlaku sygnałowego AR. Octan abirateronu (AA) hamuje biosyntezę androgenów, podczas gdy enzalutamid, apalutamid i darolutamid blokują dimeryzację AR oraz jego translokację do jądra i wiązania dimerów AR z elementami odpowiedzi na androgeny [14]. Do grupy klasycznych leków powodujących deprywację androgenową należą analogi gonadoliberyny (LHRH) – busarelina, goserelina, leuprorelina i triptorelina. Analogi LHRH poprzez stymulację receptora LHRH przysadki mózgowej prowadzą do zwiększenia uwalniania się LH i FSH, co powoduje zwiększenie produkcji testosteronu (zjawisko „flare”) otrzymującego się przez około tydzień. Przewlekłe stosowanie analogu (agonisty) LHRH prowadzi do wyczerpania czynności (down-regulation) receptorów LHRH, co skutkuje ograniczeniem wydzielania LH i FSH i tym samym powoduje zmniejszenie produkcji testosteronu [15, 16].

## OCTAN ABIRATERONU

AA jest silnym, nieodwracalnym inhibitorem enzymu CYP17A1, będącego kluczowym w syntezie testosteronu i innych androgenów. Najczęstsze działania niepożądane AA to: hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, retencja płynów, w związku z czym konieczne staje się jego stosowanie wraz z kortykosteroidami np. prednizonem (w dawce 5mg) lub prednizolonem [14]. Jego głównym wskazaniem jest CRPC, jednakże u pacjentów z nowo zdiagnozowanym PC z przerzutami AA w połączeniu z ADT zwiększyło całkowite przeżycia (OS) oraz wydłużyło przeżycia wolne od progresji radiologicznej (rPFS) [17]. U pacjentów nie poddanych uprzednio chemioterapii w porównaniu do pacjentów po chemioterapii, AA w połączeniu z prednizonem zwiększył całkowite przeżycia o 3 miesiące (18.1 vs. 15.5 miesięcy) i czas wolny od progresji 6.7 vs 6.4 miesiące [18]. Co ciekawe, w badaniu Szmulowitz'a i współpracowników wykazano, że dawka AA 1000mg oraz dawka AA 250mg w połączeniu z ubogotłuszczowym posiłkiem tak samo skutecznie obniżają PSA (odpowiednio uzyskana odpowiedź wynosiła 50% i 58%) [19].

## ENZALUTAMID

Enzalutamid wiąże się konkurencyjnie z domeną wiążącą ligand AR i następnie hamuje jego translokację do jądra komórkowego i wiązanie z DNA. Ponadto, wykazano również, że enzalutamid zmniejsza proliferację i zwiększa apoptozę komórek raka prostaty [14]. W badaniu Beer i współ. enzalutamid znacząco poprawił rPFS oraz OS u mężczyzn z przerzutowym, poddającym się kastracji rakiem prostaty opornym na chemioterapię, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią, we wstępnie określonej analizie pośredniej PREVAIL, badania fazy 3, w podwójnie ślepej, randomizowanej próbie. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 35,3 miesiąca (95% CI 32,2 – nie osiągnięto jeszcze) w grupie leczonej enzalutamidem i 31,3 miesiąca (95% CI 28,8-34,2) w grupie placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enzalutamidu były zmęczenie, ból pleców, zaparcia i bóle stawów [20].

## APALUTAMID

Apalutamid ma 7-10-krotnie wyższe powinowactwo do AR w porównaniu do bikalutamidu (antyandrogen I generacji). Różnica strukturalna między apalutamidem a enzalutamidem powoduje, że apalutamid w porównaniu do enzalutamidu, wykazuje na zwiększoną hydrofilowość i wpływa na jego przepuszczalność przez barierę krew-mózg. W przypadku myszy z przeszczepionymi guzami LNCaP stężenie apalutamidu w mózgu było czterokrotnie niższe niż enzalutamidu po 28

dniach leczenia, co sugeruje, że apalutamid ma niższe progi kliniczne dla drgawek i toksyczności centralnego układu nerwowego (CNS) [14]. W badaniu TITAN pacjenci z PC wrażliwym na kastrację bez przerzutów (nmCSPC) zostali podzieleni na dwie grupy; pierwsza otrzymywała apalutamid oraz ADT, druga placebo oraz ADT. Głównymi punktami końcowymi były rPFS oraz OS, które były istotnie dłuższe w grupie leczonej apalutamidem w porównaniu z placebo w połączeniu z ADT, a profil działań niepożądanych nie różnił się istotnie między obiema grupami [21]. Dalsze analizy badania TITAN udowodniły również, że apalutamid w połączeniu z ADT poprawił całkowite przeżycie, opóźnił oporność na kastrację oraz poprawił jakość życia leczonych pacjentów [22].

### **DAROLUTAMID**

Podobnie jak enzalutamid i apalutamid blokuje dimeryzację AR oraz jego translokację do jądra komórkowego. W porównaniu do poprzedników, darolutamid dzięki swojej strukturze jest najbardziej hydrofilny, dzięki czemu w najmniejszym stopniu przenika barierę krew-mózg i powoduje najmniej powikłań z tym związanych, jak np. upadki. Ponadto silniej niż enzalutamid i apalutamid hamuje receptor AR [23].

Metanaliza wykazała znaczną korzyść w wynikach OS dla enzalutamidu, apalutamidu i darolutamidu, przy czym ten ostatni największą. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy podanymi trzema lekami jeśli chodzi o skutki uboczne takie jak np. zmęczenie, nadciśnienie tętnicze, upadki nie były istotne. Jednakże najmniejsze prawdopodobieństwo ich wystąpienia stwierdzono w przypadku darolutamidu [24].

### **RELUGOLIX**

Relugolix jest antagonistą receptora gonadoliberyny, pierwszego z tej grupy, będącego lekiem doustnym. Relugolix prowadzi do szybkiego zahamowania produkcji testosteronu przez jądra i szybkiego jego powrotu po odstawieniu [16]. Podobnie jak jego odpowiednik w postaci iniekcyjnej – degarelix, nie powoduje efektu “flare”, dzięki czemu szybciej i w bezpieczniejszy sposób dochodzi do supresji testosteronu [15]. W badaniu HERO relugolix wiązał się z lepszym profilem bezpieczeństwa kardiologicznego w porównaniu do agonistów GnRH. Jako lek doustny, relugolix może być związany z wyzwaniami związanymi z dostępnością, przestrzeganiem zaleceń w przeważająco starszej populacji pacjentów [16].

### **PODSUMOWANIE**

AR działa jako czynnik transkrypcyjny po związaniu z ligandem. W odpowiednich warunkach fizjologicznych AR pomaga utrzymać funkcje i strukturę stercza, ale w przypadku PC przyczynia się do hamowania apoptozy i powoduje

zwiększenie proliferacji komórek nowotworowych. Liczne badania wykazały w jaki sposób sygnalizacja androgenowa odgrywa ważną rolę w PC na różnych jego etapach rozwoju. Gen AR rzadko ulega zmianom u pacjentów przed terapią, jednakże podczas ewolucji mogą powstawać subklonalne linie komórkowe. Mutacje w genie kodującym białko wiążące ligand mogą prowadzić do pobudzania AR przez inne hormony steroidowe, np. estrogen czy progesteron. CRPC może być spowodowany endogenną syntezą testosteronu lub nadmierną ekspresją 5 $\alpha$ -reduktazy, wymykając się w ten sposób do tej spory stosowanym lekom antyandrogenowym. Dlatego istotne są leki oddziałujące na różne etapy szlaku sygnałowego testosteronu i AR oraz ich odpowiednie łączenie. Przykłady takich terapii to octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid i darolutamid, relugolix. Wszystkie mają na celu zmniejszenie sygnalizacji AR i zdolności komórek raka prostaty do przetrwania.

## LITERATURA

- [1] Brand LJ, Dehm SM. Androgen Receptor Gene Rearrangements: New Perspectives on Prostate Cancer Progression. *Curr Drug Targets*. 2013 Apr;14(4):441-9. DOI: 10.2174/1389450111314040005
- [2] Likos E, Bhattarai A, Weyman CM, Shukla GC. The androgen receptor messenger RNA: what do we know? *RNA Biol*. 19(1):819-28. DOI: 10.1080/15476286.2022.2084839
- [3] Tan ME, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong E leong. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*. 2015 Jan;36(1):3-23. DOI: 10.1038/aps.2014.18
- [4] Anantharaman A, Friedlander TW. Targeting the androgen receptor in metastatic castrate-resistant prostate cancer: A review. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2016 Aug;34(8):356-67. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.11.003
- [5] Cieslikowski WA, Haber T, Krajnak S, Anic K, Hasenburg A, Mager R, et al. Co-administration of tyrosine kinase inhibitors with rottlerin in metastatic prostate cancer cells. *EXCLI J*. 2021 Nov 19;20:1585-96. DOI: 10.17179/excli2021-3980
- [6] Cieslikowski WA, Antczak A, Nowicki M, Zabel M, Budna-Tukan J. Clinical Relevance of Circulating Tumor Cells in Prostate Cancer Management. *Biomedicines*. 2021 Sep;9(9):1179. DOI: 10.3390/biomedicines9091179
- [7] Cieslikowski WA, Milecki P, Świerczewska M, Ida A, Kaspercak M, Jankowiak A, et al. Baseline CTC Count as a Predictor of Long-Term Outcomes in High-Risk Prostate Cancer. *J Pers Med*. 2023 Apr;13(4):608. DOI: 10.3390/jpm13040608
- [8] Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J, et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res*. 1997 Jan 15;57(2):314-9.
- [9] Pozas J, Álvarez Rodríguez S, Fernández VA, Burgos J, Santoni M, Manneh Kopp R, et al. Androgen Receptor Signaling Inhibition in Advanced Castration Resistance Prostate Cancer: What Is Expected for the Near Future? *Cancers*. 2022 Dec 9;14(24):6071. DOI: 10.3390/cancers14246071
- [10] Androgen receptor genomic alterations and treatment resistance in metastatic prostate cancer – Kwan – 2022 – The Prostate – Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.24356> doi.org/10.1002/pros.24356
- [11] Zhang H, Zhou Y, Xing Z, Sah RK, Hu J, Hu H. Androgen Metabolism and Response in Prostate Cancer Anti-Androgen Therapy Resistance. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 4;23(21):13521. DOI: 10.3390/ijms232113521
- [12] Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4447-54. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249

- [13] Efsthathiou E, Titus M, Tsavachidou D, Tzelepi V, Wen S, Hoang A, et al. Effects of Abiraterone Acetate on Androgen Signaling in Castrate-Resistant Prostate Cancer in Bone. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):637-43. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7675
- [14] Ong TA, Saad M, Lim J, Lee HH. Novel hormonal therapies in the management of advanced prostate cancer: extrapolating Asian findings to Southeast Asia. *BMC Urol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 18];23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9824980/> doi.org/10.1186/s12894-022-01156-8
- [15] Kasparian S, Wei O, Tsai NC, Palmer J, Pal S, Lyou Y, et al. A Practical Guide to Relugolix: Early Experience With Oral Androgen Deprivation Therapy. *The Oncologist*. 2023 Mar 8;oyad036. DOI: 10.1093/oncolo/oyad036
- [16] Sahu KK, Tripathi N, Agarwal N, Swami U. Relugolix in the management of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 Sep;22(9):891-902. DOI: 10.1080/14737140.2022.2105209
- [17] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 27 [cited 2023 Mar 18];377(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/> DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
- [18] Poon DMC, Chan K, Lee SH, Chan TW, Sze H, Lee EKC, et al. Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer – the unanticipated real-world clinical experience. *BMC Urol* [Internet]. 2016 Mar 22 [cited 2023 Mar 18];16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001043/> DOI: 10.1186/s12894-016-0132-z
- [19] Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, Martinez E, Kozloff MF, Carthon B, et al. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 May 5;36(14):1389. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.4381
- [20] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2023 Mar 18];71(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/> DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032
- [21] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2023 Mar 18];381(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/> DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
- [22] Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2021 Jul 10 [cited 2023 Mar 18];39(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914595/> DOI: 10.1200/JCO.20.03488
- [23] Bastos DA, Antonarakis ES. Darolutamide For Castration-Resistant Prostate Cancer. *OncoTargets Ther*. 2019;12:8769. DOI: 10.2147/OTT.S197244
- [24] Wenzel M, Nocera L, Ruvolo CC, Würmschimmel C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(2):139. DOI: 10.1038/s41391-021-00395-4

*Redaktor prowadzący – Maciej Zabel*

*Otrzymano: 18.06.2023*

*Przyjęto: 25.07.2023*

*Wojciech Cieślowski*

*Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej UMP*

*ul. Szwajcarska 3, 62-385 Poznań*

*e-mail: .cieslikowski@gmail.com*