



Metastatik Olmayan Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Yaklaşımları: Derleme

Treatment Approaches for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Dr. Mehmet Yıldızhan¹, Dr. Hakan Gemalmaz², Dr. Mehmet Şirin Ertek²

¹Mardin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Kliniği, Aydın, Türkiye

Özet

İleri evre veya metastatik prostat kanseri başlangıçta farklı androjen baskılama tedavi yöntemlerine yanıt vermekte ancak hastaların büyük bir kısmı sonunda nonmetastatik veya metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserine ilerleme göstermektedir. Nonmetastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri olan hastaların üçte birinde, 2 yıl içinde kemik metastazları ortaya çıkacaktır. Nonmetastatik kastrasyon dirençli prostat kanserli hastaların tedavisinde hasta popülasyonunun heterojenitesi göz önünde tutulmalıdır. İleri evre metastatik kastrasyon dirençli hasta tedavi yönetiminde ağrı ve yaşam kalitesi esas belirleyicilerdir. Bunun aksine nonmetastatik veya az sayıda metastazı olan hastalarda progresyona kadar geçen süreyi uzatmak asıl hedeftir. Esas olarak metastatik hastalıkta sağkalım avantajı sağladığı kanıtlanmış tedavilerin nonmetastatik hasta grubunda da sağkalım yararı sağladığı gösterilmiştir. Bu yüzden, androjen reseptör sinyali yolaklarını ve alternatif onkogenik yolları hedef alan bu tedavi ajanlarının erken kullanımı metastazı olmayan kastrasyon dirençli hastalarda kabul edilebilir gibi görünmektedir. Ancak randomize klinik çalışmalara dayanan kanıtların yokluğu tedavi seçeneklerimizi sınırlamaktadır. Bu yüzden bu hastalar konsülte edilmeli, multi disiplinler bir yaklaşımla yönetilmeli ve tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kastrasyon dirençli prostat kanseri, metastatik olmayan, tedavi yaklaşımları

Summary

Advanced or metastatic prostate cancer initially responds to various types of androgen ablation, but majority of them eventually progress to non-metastatic or metastatic castration-resistant prostate cancer. Among patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer, about one-third will develop bone metastasis within 2 years. In treating non-metastatic castration resistant prostate cancer patients, physicians should recognize the heterogeneity of the disease. In the management of advanced metastatic castration resistant prostate cancer patients, pain and quality of life are the predominant factors. In contrast, delaying time to progression is more important in non-metastatic or oligo-metastatic castration resistant prostate cancer groups. The use of medications that are mainly approved for metastatic disease has been shown to provide survival benefit in patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer. Therefore, early use of such treatment approaches that target both androgen receptor signaling pathways and alternative oncogenic pathways seem reasonable in non-metastatic castration resistant prostate cancer. However, lack of evidence that depends on randomized trials limits therapeutic options in non-metastatic castration resistant prostate cancer, therefore the patients should be consulted, managed, and treated in a multidisciplinary approach.

Key Words: Castration-resistant prostate cancer, non-metastatic, treatment options

Giriş

Huggins ve Hodges ile başlayan süreçte Androjen Baskılama Tedavi'leri (ABT) ileri evre metastatik prostat kanserli hastalarda temel tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (1). ABT, standart olarak; cerrahi kastrasyon ya da kastrasyonu taklit eden medikal tedaviler ile monoterapi veya Maksimum Androjen Blokajı (MAB) ile sağlanır. Bu tedavilere yanıt oranları %80-90'lara ulaşmakla birlikte tam yanıt nadiren gözlenir ve sonrasında kastrasyona direnç gelişerek hastalık ilerler (2). Buna rağmen Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (KDPK) olgularının bir kısmı halen steroidlere ve ikincil, üçüncül hormonal manipülasyonlara cevap verir (3,4). KDPK gelişen olguların %16'sında metastatik

hastalık yoktur ve bu olguların %33'ünde 2 yıl içinde kemik metastazı izlenir (5).

KDPK gelişimine Androjen Reseptör'ü (AR) bağımlı ve AR bağımsız birbiriyle örtüşen iki ana mekanizmanın aracılık ettiği düşünülmektedir. Prostat kanserinde, AR inhibisyonuna direnç gelişmesine yol açan mekanizma, genomik değişikliğin hemen hemen tüm sınıflarını kapsayan ve bir dizi seçici/adaptif yanıtlara neden olan çoğul ve kompleks bir olaydır. KDPK'de androjene duyarlı hücrelere kıyasla hücre içi androjen seviyesinin yüksek olması ve AR over ekspresyonunun gözlemlenmesi adaptif bir mekanizmaya işaret etmektedir (6). Testosteron düzeylerinin kastre seviyelerde olmasına karşın, tümör hücreleri üzerindeki AR'larında amplifikasyon veya çeşitli mutasyonlar gelişmekte ve

primer hücre büyümesini yürüten ana mekanizma hala androjen reseptör sinyali üzerinden devam edebilmektedir (7). Geçen 10 yıllık süreç içinde prostat kanserine bağlı ölüm oranları azalmış olmasına rağmen, bu azalmaya metastatik hastalık tedavisi sürecinin katkısı oldukça azdır (8). AR ve yolaklarını hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları ile KDPK'li metastatik hastalarda (MKDPK) sağkalım avantajı yakalansa da hastalığın bu evresinde kür şansı yoktur ve önemli morbidite/mortalite oranları ile birliktedir (9). Bu nedenle henüz hormonal tedavilere duyarlı metastatik hastalığa sahipken ABT tedavileri görmüş ve sonrasında KDPK evresine geçiş yapmış, metastatik yükün minimal ya da olmadığı ve çoğunlukla asemptomatik seyreden metastazsız KDPK (MOKDPK) olarak tanımlanan bu özel evre, iyi planlanmış tedaviler ile metastatik hastalığa ilerlemeyi geciktirmek, sağkalım avantajı yakalamak için uygun olabilir (10). Hem AR sinyal hem de alternatif onkojenik yolları hedef alan kombine tedavi yaklaşımları mantıklı gibi gözükmektedir. Bu derlemede MOKDPK olgularda güncel yaklaşım ne olmalı sorusuna literatür ışığında yanıt verilmeye çalışılmıştır.

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tanımı

Uygun ABT sonrası rekürren veya relaps gösteren prostat kanserinin tam tanımı halen tartışmalıdır ve birçok grup KDPK'ni tanımlamak için pratik önerilerde bulunmuştur.

1. Serum testosteronunun kastre seviyede kabul edildiği 50 ng/dl'nin altında olması,
2. En düşük değer sonrası bir hafta arayla ardışık bakılan üç Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerinin ikisinde dip PSA değeri üzerinde %50 artış görülmesi ve PSA'nın 2 ng/ml üzerinde olması,
3. En az 4 hafta anti androjen çekilmesi ya da ikincil bir hormonal manüplasyona rağmen PSA progresyonu,
4. Radyolojik progresyon için anlamlı kabul edilen; kemik taramasında iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi, Response Evaluation Criteria in solid tumours (RECIST) kriterlerine göre yumuşak doku lezyonlarında genişleme (10,11,12).

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri'nde Prognostik Faktörler ve Tedaviye Yanıtın İzlenmesi

MOKDPK'li olgularda bazal PSA düzeyi ve kinetiği (ikileme zamanı ve hızı) hastalık ilerlemesi ve ölüm riski ile paralellik gösterir. Daha kısa kemik metastazsız ve genel sağkalım gözlenir (13). Prognostik bilgi açısından bazal PSA düzeyi 10 ng/ml ve yüksek PSA hızı, PSA ikileme zamanının 6-10 aydan kısa olması ilk kemik metastazı görülme zamanını azaltan faktörler olarak MOKDPK hastalarda saptanmıştır (14). Bu parametrelerin yüksek riskli belirttiği olgularda daha saldırgan bir tedavi yaklaşımı seçmek mantıklı olarak gözükmektedir.

KDPKli olgularda tedaviye yanıtı değerlendirilecek kesin bir belirteç yoktur. Yaşam kalitesindeki iyileşme, progresyonsuz sağkalım ve prostat kanseri spesifik sağkalım süresi kullanılmaktadır ancak altın standart halen yaşam süresindeki iyileşmedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PSA kullanımının önemi ve PSA seviyesinin düşme süresi ile ilgili bir konsensus yoktur. Yeni ajanlarla uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmasına rağmen, PSA ile ilgili çelişkili kanıtlar mevcuttur (13).

Sipuleucel-T (Provenge) ve TRICOM (PROSTVAC) aşı çalışmalarında PSA'da bir değişim olmaksızın tüm sağkalım süresinde anlamlı bir katkı izlenmiştir (15,16). Bununla birlikte tedavi sonrası PSA seviyesinde %50'den fazla bir düşüş olmasının anlamlı bir sağkalım yararı sağladığı birçok kez gösterilmiştir (17). Bazı çalışmalarda, dolaşımdaki tümör hücresi (CTC- circulating tumour cell) sayısı sağkalımla ilişkilendirilmiştir ancak prospektif çalışmalarla önemi doğrulandığı takdirde diğer önemli bir belirteç olabilir (18). FDA son zamanlarda bir CTC kitine onay vermiştir. Semptomatik kemik lezyonları olan hastalarda ağrının azalması ya da tam ağrı sağaltımı palyatif tedaviye yanıtı değerlendirme parametreleri olarak kullanılabilir (19). TAX 327 analizinde PSA yanıtı ve ağrı yanıtı sağkalımla bağımsız olarak ilişkili bulunmuş, ancak yaşam kalitesi yanıtı sağkalımla ilişkili bulunmamıştır (20).

Tedavi Seçenekleri

1. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Androjen Baskılama
Prostat kanserli hastalar, kastrasyon durumuna rağmen eninde sonunda hastalık progresyonuna dair kanıtlar gösterirler. Manni ve ark., KDPK'de ABT'nin devamının tartışmalı olduğunu öne sürmüştür (21). Bu bilgi, iki farklı çalışmada analiz edilmiş ve sadece ikinci ve üçüncü basamak tedavilerde LHRH analoglarının devam edilmesinin sağkalım yararı sağladığı gösterilmiştir (22,23). Bu konuda prospektif verilerin olmamasına rağmen, kastrasyona devam etmenin küçük potansiyel faydaları bile tedavinin minimal risklerine ağır basmaktadır. Amerikan üroloji kılavuzunun asemptomatik metastazı olmayan hasta grubundaki tedavi yaklaşımı da androjen baskılama tedavisinin devamının sağlanarak gözlemlenmesi şeklindedir. Ancak gözlemi kabul etmeyen hastalarda, birinci jenerasyon antiandrojenler (flutamide, bikalutamide ve nilutamide) veya androjen sentez inhibitörleri (ketokonazol ve steroid) tedaviye eklenmelidir (24). ABT'lerinin devamıyla ilgili şüphelerin olduğu, tedaviye uyumu iyi olmayan hastalarda androjen baskılanmasının güvenceye alınmasında altın standart yaklaşım bilateral orşiektomidir.

2. İkincil Hormonal Tedaviler

ABT'ye rağmen ilerleme gösteren hastalarda ikincil sıra hormonal tedavide birçok seçenek vardır. Bunlar; antiandrojen doz artımı, değişimi, kesilmesi, östrojenik bileşikler, adrenolitik ajanlar ve yeni yaklaşımları içermektedir. Bu tedavilerle yapılan randomize çalışmalarda biyokimyasal ve klinik cevaplar oluşturulabilmiş ancak randomize çalışmalarda ne yazık ki sağkalım faydası gösterilememiştir (24).

Bikalutamid: Bikalutamidin bir doza bağlı yanıt gösteren bir doz eğrisi vardır, yüksek dozlarda PSA seviyesinde daha fazla bir düşüşe yol açmaktadır (25). Yüksek doz bikalutamid (150 mg) yaklaşık olarak hastaların %50'sinde PSA düzeyinde düşmeye neden olmaktadır ve bazal PSA düzeyi %85'den fazla azalan olgularda cevap süresi 2 yıldan uzun olup aynı şekilde metastazsız sağkalım da artmaktadır (25).

Antiandrojen değişimi: ilk basamak tedaviden sonra relaps gösteren 112 prostat kanserli hastada ikincil tedavide alternatif antiandrojen kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmanın verileri analiz edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre alternatif bir antiandrojen kullanılan hastalarda kullanılmayanlara kıyasla hastalık spesifik sağkalımla anlamlı uzama izlenmiştir. Bu çalışmada steroid bir antiandrojenden nonsteroidal bir antiandrojene geçişte %62,5 oranında iyi yanıt (PSA seviyesinde

%50 veya daha fazla düşme), nonsteroidal bir antiandrojen diğer bir non steroidal antiandrojene geçişte %65,7 oranında iyi yanıt ve ve nonsteroidal bir antiandrojen steroidale bir anti androjene geçişte %20 oranında parsiyel bir yanıt (PSA seviyesinde %50'den daha az yanıt alınması) alınmıştır. Çalışma bikalutamide ve flutamidin tam bir çapraz direnç göstermediğini, steroidale antiandrojenlerle tedavi edilirken relaps gösteren ileri evre prostat kanserli hastalarda alternatif nonsteroidal antiandrojen kullanımının etkili olduğunu bildirmiştir (26).

Antiandrojen kesilmesi: MAB'a cevapsız hale gelen hastaların %15-30'u androjen çekilmesine PSA'nın %50'den fazla düşmesi şeklinde, ortalama 4 ay sürecek bir yanıt vermektedir (27,28). Bu yanıt antiandrojenin kesilmesinden 2-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (29,30,31,32,33,34). SWOG 9426 isimli, M0 ve M1 kanser evresindeki 210 hastanın incelendiği bir çalışmanın alt grup analizinde, MAB tedavisine rağmen PSA progresyonu izlenmiştir (35). Uzamış progresyonsuz sağkalım ve tüm yaşam süresindeki uzama, MAB tedavisine yanıtız hale gelinceye kadar geçen süreye, non-steroidal antiandrojen ilaçların uzun süre kullanımına, başlangıç PSA seviyesine ve kanserin M0 evrede olmasıyla ilişkilidir.

Östrojenler: Prostat kanserinde genellikle, hayvan modellerinde görüldüğü üzere, androjen ablasyonu sonrası östrojen reseptörlerinde upregülasyon olmaktadır. Dietilstilbestrol (DES), hastaların %24-80'inde 2 yılda genel bir tahmin ile %63 sağkalımına yol açan pozitif PSA yanıtı sağlamaktadır. Bununla birlikte düşük doz DES kullanan hastalarda bile %31 derin ven trombozu ve %7 myokard enfarktüsü gelişmiştir (36,37).

LHRH Analogu Değişimi: Uzun yıllar boyunca LHR analoglarının cerrahi kastrasyon eş olduğu kabul edilmiştir. Çünkü LHRH analogları, düşük testosteron seviyeleri sağlamak ve bu seviyenin devamlı ve kalıcı olduğu düşünülmüştür. Ancak, yeni testosteron ölçüm tekniklerinin geliştirilmesiyle, hastaların önemli bir kısmında cerrahi kastrasyon ile sağlanan testosteron seviyelerine ulaşamadığı görülmüştür. Konvansiyonel LHRH analogu tedavisi alan hastaların %5-17'sinin kastrasyon seviyesinin önceki sınırı olarak kabul edilen 50 ng/dl seviyesine ulaşamadığı ve %13-34'ünün, 20 ng/dl'nin altına düştüğü görülmüştür (38,39). Hastaların %4-10'luk bir kısmı uzun süreli tedavi süresince testosteron pikleri gösterebilir (40,41). Yeni nesil LHRH analog kullanımının cerrahi kastrasyona eşdeğer bir testosteron düşüşü sağladığı ve bunu sürekli kıldığı birçok çalışmada saptanmıştır. Konvansiyonel LHRH kullanımına yanıt alınmadığı durumlarda LHRH değişimi ile psa yanıtı ve testosteron düşüşü elde etmek mümkündür. Ancak herhangi bir sağkalım yararı gösterilememiştir (42,43).

3. Hormonal Olmayan Tedaviler

Dosetaksel rejimi: 2004 yılında Dosetaksel (DST), KDPK'de ilk standart tedavi yaklaşımı olarak onay almıştır. Yapılan iki büyük faz 3 çalışmada DST'nin sağkalım faydası gösterilmiştir. SWOG 99-16 çalışmasında DST (60 mg/m²) + estramustin (280 mgx3/gün) 3 haftada bir uygulama kolu ile mitoksantron (12 m/m²) + prednizon (2x5 mg/gün) 3 haftada bir kolu karşılaştırılmıştır. Mitoksantron kolunda ortalama sağkalım 15,6 ay iken DST kolunda 17,5 ay saptanmıştır. Ağrı kontrolü her iki grupta benzerdi, ancak yan etkiler DST grubunda estramustinin birlikte kullanımı nedeniyle daha fazla izlendi (44,45).

Tannock ve ark.'nın yaptığı TAX 327 çalışmasında iki DST bazlı tedavi kolunu, standart tedavi kolu olan mitoksantron

ve prednizon tedavisi ile karşılaştırmıştır. Mitoksantron koluna kıyasla her iki DST kolu da daha iyi PSA yanıtı ve ağrı cevabı oluşturmasına rağmen sadece 3 haftalık DST verilen kolda sağkalım yararı gösterilmiştir. Üç haftalık DST için ortanca sağkalım 18,9 ay, mitoksantron için ortanca sağkalım 16,5 ay saptanmıştır (45). Sonuçlar 2008 yılında yeniden güncellendiğinde 3 haftalık DST kolunda sağkalım yararının anlamlılığını halen korunduğu gösterilmiştir. Çalışmanın alt grup analizleri yapıldığında 65 yaş üstü ve altı olanlar, PSA 115 ng/ml'nin altında ve üstünde olanlar, başlangıçta ağrısı olan ve olmayan tüm gruplarda sağkalım farkı gösterilmiştir (20,46). KDPK geliştikten sonra tüm hasta gruplarında sağkalım yararı gösterildiğine göre; hiç kuşku yok ki M0 evredeki, asemptomatik veya minimal semptomatik hasta gruplarında progresyona kadar geçen sürede uzamaya ve tüm yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açacaktır. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hasta grubunda izlem yerine hastanın genel durumunun bozulmadığı, kemoterapiyi tolere edebileceği bu özel dönemde derhal DST tedavi rejimine geçilmesi iyi bir seçenek gibi görünmektedir.

Aşılama: 2010 yılında, 512 KDPK'li hastada yapılan faz 3 IMPACT çalışmasında, ortalama 34 aylık izlem sonrası Sipuleucel-T'nin sağkalım yararı gösterilmiştir (47). İlk kez prostat kanseri için geliştirilen bir aşının sağkalım faydası sağladığı görülmüş ve bu nedenle FDA ve EMEA tarafından onaylanmıştır. Prostat kanseri hücreleri immunoterapinin hedefi olabilecek çok sayıda tümör ilişkili antijenleri eksprese etmektedir. Bu antijenler arasında Prostatik Asit Fosfotaz (PAP), PSA ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bulunmaktadır. Sipuleucel-T PAP'a karşı immün cevabı indükleyen dendritik hücre aşısıdır. Sipuleucel-T periferik kan mononükleer hücrelerinden lökoferez ile elde edilmiştir (48). Bu antijenlere antikor cevabı fazla olanlarda sağkalım anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

Hasta popülasyonu tüm çalışmalarda mKDPK'li olgulardan oluşmuştur. Çalışmaya alınma kriterleri; radyolojik olarak kanıtlanmış metastaz varlığı, serum testosteron düzeyi <50 ng/dl olması, sağkalım beklentisinin 3 ayın üzerinde olması ve ECOG performansının 0 ya da 1 olması olarak belirlenmiştir. İki yüz yirmi beş hastanın değerlendirildiği iki çalışmanın kombine analizinde sipuleucel-T lehine istatistik olarak anlamlı olmayan progresyona kadar geçen sürede uzama sağlanmıştır (11,1 ay vs. 9,7 ay, p=0,11) (49). PFS artışı istatistik olarak anlamlı olmamasına rağmen tüm sağkalım süresi plaseboya oranla sipuleucel-T kolunda anlamlı olarak daha uzun olarak saptanmıştır (medyan 23,2 ay vs. 18,9 ay HR: 0,67).

Sipuleucel-T terapotik aşısı, asemptomatik ya da minimal semptomatik (ECOG 0-1) mKDPK hastaları için uygun bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavinin dissemine hastalık kanıtı olarak yalnızca artmış PSA seviyeleri olan KDPK'li hastalar ile visseral organ metastazı ile seyreden daha ileri evre hastalarda yararına dair kanıt bulunmamaktadır.

Sipuleucel-T sağkalımı anlamlı olarak uzatmasına rağmen, nadiren hastalık regresyonuna sebep olmakta ve radyolojik progresyonsuz sağkalım üzerine etki yapmamaktadır. Bunun da ötesinde serum PSA düzeyleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. Bu durumun immunoterapinin gecikmiş etkilerine bağlı olup olmadığı ya da başka mekanizmaların etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (49).

Tedavi yanıtını göstermede objektif parametrelerin yokluğu, hastaların tedaviden fayda görüp, görmediğini belirlemede ve

sipuleucel-T tedavisinin kesilerek başka tedaviye geçme kararını almada en büyük zorluğu oluşturmaktadır.

Prostvac (TRICOM), dünya popülasyonunu su çiçeğine karşı aşılama için kullanılan bir çiçek virüsü versiyonuna dayanmaktadır. Bir çiçek virüsü şuşu, PSA ekspresye edecek şekilde modifiye edilmiş, böylece aslında anti-PSA aşısı oluşturacak hale getirilmiştir. Daha güçlü anti-PSA immün yanıtı oluşturmak için immünolojik ilişkili üç gen prostvaca eklenmiştir. Bunlardan biri CD28'e bağlanarak T hücrelerinin aktivasyonuna yardım eden B7 molekülü, antijen sunan hücreler ile T hücreleri arasındaki etkileşimi güçlendiren adezyon molekülleri: LFA-3 ve ICAM-1'dir. Oluşturulan bu üçlüye COstimulatör Moleküllerin TRİadı (TRICOM) adı verilmiştir.

4. Endokrin Yolakları Hedefleyen Yeni Hormonal İlaçlar

Antonarakis ve ark. yakın zamanda, dolaşan tümör hücreleri (circulating tumour cells- CTC) mRNA'sında androjen reseptör varyant 7 (AR-V7) saptanmasının, KDPK hastalarında enzalutamid ve abiraterona karşı direnci gösterebileceğini bildirmişlerdir. Özellikle, CTCs'de AR-V7 mRNA saptanması progresyonsuz sağkalımda azalmaya ve PSA yanıtı azlığı ile ilişkili olabilir (50). Bu bulgu kemoterapi öncesi hangi olguda hangi ajan kullanılmalı sorusuna bir cevap olabilecek gibi gözükse de rutin kullanıma girmiş bir test yöntemi halen yoktur.

Metastatik KDPK'lı 57 hastaya, eş zamanlı abirateron ve enzalutamid tedavisinin verilerek 4 haftada bir değerlendirildiği bir çalışmada hastaların önemli bir kısmında PSA seviyelerinde anlamlı bir düşme izlenmiştir. Bu sonuçlara göre androjen sentez inhibitörü ve AR inhibitör kombinasyonunun tedavisinin AR sinyallenmesinde daha etkili bir inhibisyona yol açabileceği önerilmiştir (51).

DST kemoterapisi öncesi bu uygulamalarda genelde tüm hasta alt gruplarında sağ kalım avantajı elde edilmesine rağmen hastanın genel durumunun bozulmadığı en erken evrede etkin tedavi uygulanması güncel veriler ışığında daha doğru bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. İdeal sıra ajan ve kombinasyon nedir sorusu ise halen yanıt beklemektedir.

Abirateron Asetat

Gonadal ve gonad dışındaki dokularda androjen sentezi için önemli bir enzim olan sitokrom P450c17 (CYP17) enzimini inhibe etmektedir. İkili bir etkiyle hem 17 alfa hidroksilazı hemde C17-20 liyazı bloke etmektedir. Bu etkisiyle testosteron üretimini adrenal ve testis dışında prostat kanser hücrelerinde de bloke etmektedir. Bu durum mineralokortikoid üretiminin artmasına yol açan yolun daha fazla çalışmasına yol açar ve sonuçta ilaç kullanımında artmış mineralokortikoid aktivitesine bağlı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler; hipokalemi, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesidir. ACTH bağımlı pozitif geri-beslemeyi azaltmak için tedaviye düşük doz glukokortikoid eklenirse bu yan etkiler azalacaktır.

FDA, Nisan 2011'de mKDPK'lı daha önce DST içeren kemoterapi almış olan hastalarda, androjen sentez inhibitörü olan Abirateron Asetat'ın düşük doz prednizon kombinasyonu ile kullanımını onaylamıştır. FDA'nın bu onayı, daha önce dozetaksel içeren rejimlerle tedavi edilmiş mKDPK'lı hastalarda yapılan, faz-3, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan COU-AA-301 sonucunda verilmiştir (52). Çalışmanın erken analizde ortaya konulan 3,9 aylık sağkalım farkının geç dönemde 4,6 aya uzadığı da gösterilmiştir (53).

KDPK olgularda bir şekilde androjen yolaklarının aktif kaldığının gösterilmesi sonrasında bu yolağı hedef alan tedavi ajanları üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Bir dekat öncesine kadar dozetaksel bazlı (DST) kemoterapi dışında sağkalım avantajı sağlayan ajan bulunmaz iken, abirateron, enzalutamid gibi androjen sentezi ve reseptörleri üzerine etkili ajanlar dozetaksel tedavisi öncesi kullanımı sağkalım avantajı elde edildiğinin gösterilmesi ile kendilerine sağlam bir yer edinmeye başlamışlardır (54).

Kemoterapi sonrası abirateron uygulaması ile belirgin sağkalım avantajı yakalanması DST bazlı tedavi öncesi abirateronun kullanımını konusunda cesaretlendirici olmuştur. COU-AA-302 çalışmasında kemoterapi öncesi metastatik KDPK hastalarda abirateronun plaseboya kıyasla radyografik progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir; sırasıyla 16,5 ay vs. 8,3 ay (p<0,001) (54). Genel sağkalım plasebo kolunda 27,2 ay iken AA kolunda ortalama değere ulaşamamıştır. Abirateron ölüm riskinde %25 azalmaya sebep olmuştur (HR: 0,75, p=0,01). Bu değer önceden tanımlanan değere ulaşmadığı için anlamlı olarak kabul edilmemiş, genel sağkalımda Abirateron lehine bir eğilim olarak yorumlanmıştır. AA, 302 çalışmasından sonra FDA tarafından kemoterapi öncesi mKDPK hastaları için onay almıştır.

COU-AA-301 çalışmasındaki hastaların %10'unun performans durumu ≥ 2 iken, COU-AA-302 çalışmasında performans durumu ≥ 2 olan hasta yoktu. Performans durumu prognozu belirleyen faktörlerden biriyken, 301 çalışmasında uzun sağkalım sağlayan durumun abirateron veya performans durumu olduğunu gösteren bir çalışma kolu yoktur. Nitekim performans durumu ≥ 2 olan hastalardan, abirateron + prednizon ve prednizon tek başına kullanılan grup arasında istatistiksel anlamlı sağkalım yararı izlenmedi. DST rejimleri gibi sistemik toksisiteleri nedeniyle performans durumunu bozan tedavilerden önce abirateron kullanımı, özellikle performans durumu kötü hastalarda daha ılımlı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu hastalarda sıkı takip ve görüntüleme ile performans durumu bozulmadan, asemptomatik veya minimal semptomatik dönemde abirateron kullanımı semptomatik olduğunda kullanımından daha çok avantaj sağlamaktadır.

Bununla birlikte Schweizer ve ark., KDPK'da DST öncesi abirateron kullanımının, AR yolaklarının taksanlarla engellenmesine ve kros rezistans oluşumuna yol açtığını ve anti-tümör aktivitesinin sınırlandığını bildirmişlerdir (55,56). Aynı etkinin, ardı sıra kullanarak fayda gören bir grup hasta olmasına rağmen, enzalutamid ve abirateron kullanımında da ortaya çıkabileceğini söylemişlerdir (57). Ligand bağımlı olmayan androjen reseptör varyantlarının hem dozetaksel hem de enzalutamide monoterapisine dirençle ilişkili olduğu ve mKDPK'de upregüle olduğu tarif edildiğinden, bu direnç androjen reseptörü varyantlarının selektif upregülasyonundan olabilir (58). Ancak ARV7 durumunun taksanlara dirençle birliktelik göstermediği 2015 ASCO GU Cancers Symposium'da sunulmuştur (59).

Enzalutamid (MDV3100)

Reseptör affinitesi oldukça yüksek olan yeni bir non-steroidal antiandrojendir. Androjen reseptörlerine bağlanmayı, nükleer translokasyonu ve transkripsiyonu bloke eder. Oral olarak günde bir kez kullanılır. FDA onayı almasını sağlayan faz 3 AFFIRM çalışmasının planlanan ön analizi 2012'de yayınlandı. Ortalama

14,4 aylık takip sonrasında ortalama yaşam süresi enzalutamid grubunda 18,4 ay ve plasebo grubunda 13,6 ay olarak görüldü (HR: 0,63, p<0,001). Enzalutamid, plaseboya göre ölüm riskinde %37 risk azalmasına sebep oluyordu (60).

Enzalutamidin üstünlüğü tüm ikincil hedeflerde de ortaya çıktı. Bunlar; >%50 PSA düşme yanıtı olan hasta oranı (%54 vs. %2), yumuşak doku yanıt oranı (%29 vs. %4), hayat kalitesi yanıt oranı (%43 vs. %18), PSA progresyon zamanı (8,3 vs. 3 ay), radyografik progresyonsuz sağkalım oranı (8,3 vs. 2,9 ay) ve ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen zaman (16,7 vs. 13,3 ay) idi. Buna rağmen yorgunluk, ishal ve sıcak basmaları enzalutamid kolunda daha sık görüldü (60).

AFFIRM çalışmasından sonra enzalutamidin DST tedavisi öncesi kullanımını değerlendiren PREVAIL çalışmasının sonuçları Haziran 2014'te yayınlandı. Bu çalışmaya ABT'ye rağmen hastalık progresyonu gösteren asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik hastalığı olan ve kemoterapi almamış KDPK hastaları dahil edildi. Toplam 1717 hastanın, 872'si enzalutamid ve 845'i plasebo koluna randomize edildi. Her iki gruba günde bir kez verilen çalışma ilacı ile, kabul edilemeyen yan etkiler veya radyolojik olarak doğrulanmış hastalık progresyonu ortaya çıkıncaya kadar devam edildi. 12 aylık takipte radyolojik progresyonsuz sağkalım enzalutamid kolunda %65 ve plasebo kolunda %14 olarak izlendi. Enzalutamid tedavisinin plasebo ile kıyaslandığında, radyolojik progresyonu ve ölümü %81 oranında azalttığı görüldü. Radyolojik progresyonsuz sağkalımı arttırdığına dair ilk veriler randomizasyondan 2 ay sonra, ölüm riskini azalttığına dair veriler ise 4 ay sonra elde edilmeye başlandı. Enzalutamid tedavisinin sağkalım yararı sağladığı bütün alt grup değerlendirmelerinde de görüldü. Başarısızlık durumunda, sitotoksik kemoterapinin başlanması için geçen süre enzalutamid grubunda 28 ay, plasebo grubunda 10,8 ay idi. Otuz bir aylık takip sonunda ilk kemik ilişkili lezyonun görülme oranı enzalutamid kolunda %32, plasebo kolunda %37. Bilinen yumuşak doku tutulumu olan hastalardan enzalutamid tedavisi alanlar %59, plasebo kolunda ise %5 oranında objektif bir cevap alındı. Komplet ve parsiyel yanıt oranı enzalutamid kolunda sırasıyla %20 ve %39 ve plasebo kolunda %1 ve 4 olarak görüldü. Yan etkilerin ortaya çıkması için geçen süre enzalutamid kolunda 17,1 ay ve plasebo kolunda 5,4 ay olarak izlendi (61). Bu sonuçlar enzalutamidin aslında MOKDPK evresinde özel bir rolü olabileceğini göstermektedir.

Orteronel: Orteronel (TAK-700), henüz araştırma safhasında olan non-steroidal, oral kullanılan bir androjen sentez inhibitörüdür. 17,20-liyaz'a olan spesifitesi 17 α -hidroksilaza olan spesifitesinden çok daha fazladır. 17,20 liyazı 5,4 kattan daha fazla bloke etmektedir. Non-metastatik KDPK'li 39 hastada orteronel kullanımını araştıran faz 2 çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmanın ilk hedefi 3. ayda PSA \leq 0,2 ng/ml olan hasta yüzdesini belirlemek ve sonraki hedefleri ise tedavinin güvenilirliği, PSA yanıtı ve metastaza kadar geçen sürenin belirlenmesi olmuştur. Ortalama PSA çiftlenme zamanı 2,4 ay olan 39 hastaya, 28 günlük tedavi periyotları şeklinde 14 siklus olarak uygulanmış; 35 hastada %30'dan fazla PSA düşüşü sağlanmış ve 6 hastada tedavinin 3. ayında PSA \leq 0,2 ng/ml sağlanmış. PSA progresyonuna ve metastaza kadar geçen süre sırasıyla 13,8 ay ve 25,4 ay olarak görülmüştür. PSA progresyonsuz hasta oranı 12. ayda %57 ve 24. ayda %42 olarak görülmüştür. Tedavi sonlandırılmasına yol açan yan

etkiler 12 hastada görülmüş ve 22 hastada grade 3-4 yan etkiler görülmüştür. En sık görülen yan etkiler çoğunlukla grade 1-2 yan etkiler olan; yorgunluk (%64), hipertansiyon (%44), diyare (%38), bulantı (%33) olarak görülmüştür. Çalışma sonucunda orteronelin PSA, testosteron ve dihidroepiandrostenodion-sülfat seviyelerinde belirgin ve sürekli bir düşme sağladığı görülmüştür. Steroid vermeye gerek olmaksızın orta düzeyde yan etki profili ile kullanılacak bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür (62).

5. Kemik Sağlığının Korunması

Prostat kanseri, ileri evre hastalıkta %80 kemik metastazlarının ortaya çıktığı ve genel anlamda da kemik tutulumuna eğilimi olan bir hastalıktır (63). Kemik tutulumu morbiditeyi artırır ve bundan dolayı ağrı, patolojik kırıklar ve sağkalımda azalmaya neden olmaktadır (54). Metastatik prostat kanserinde temel yaklaşımın medikal veya cerrahi kastrasyonun kullanıldığı androjen baskılama tedavisi olduğunu biliyoruz. ABT ile tedavi edilen lokal ileri veya metastatik prostat kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım %35'dir (60). Uzamış ABT alan hastaların anlamlı bir oranında kemik mineral dansitesinde azalma, kemik yapım/yıkım döngüsünde artma, osteoporoz riskinde artış ve nihayetinde iskelet kırıkları ortaya çıkmaktadır (62,63). Kemik metastazları sağkalımda azalma, ağrı ve kırık bölgesine göre immobilizasyon, nöralji, spinal kord yaralanması veya kök basısına sekonder nörojenik disfonksiyona neden olabilmektedir (64). KDPK'li erkeklerin yaklaşık %22'si metastatik lezyon bölgesindeki kemik bütünlüğünün zayıflamasına bağlı patolojik kırık deneyimi yaşayacaklardır (65). Yaşam kalitesini arttırmak ve ciddi iskelet ilgili olayların (İİO) oluşma sıklığını önlemek özellikle bu riskli hasta grubunda daha öne çıkmaktadır. Kemik sağlığının korunması amacıyla, fiziksel aktivitenin artırılması, sigara içiminin sonlandırılması, alkol tüketiminin azaltılması önerilmelidir. SIOG prostat kanseri çalışma grubu ABT başlamadan önce kemik mineral durumunun değerlendirilmesini, kalsiyum ve D vitamini seviyelerinde düşüklük olması durumunda osteoporozun engellenmesi için bunların takviyelerinin yapılmasını önermektedir (66). Gerekli olması durumunda hastanın günlük 1200 mg kalsiyum ve 1000 IU D vitamini aldığından emin olunmalıdır.

Denosumab

Kemik metastazlarının önlenmesi endikasyonu ile kullanılan, İİO sıklığını azaltan veya ortaya çıkışında istatistiksel olarak anlamlı gecikmeye neden olan tek ajan bir anti-rank ligand monoklonal antikör olan denosumabtır (67). Denosumab 147 çalışmasına metastatik olmayan 1432 KDPK'li hasta dahil edilmiştir. Bu grupta bulunan hastaların risk faktörleri: PSA>8 ng/dl ve PSA ikilenme zamanı <10 ay olarak belirlenmiştir. Denosumab verilen grupta kemik metastazı görülme süresi 4,2 ay daha uzun olarak saptanmıştır (29,5 ay vs. 25,2 ay, HR: 0,85 (%95 GA, 0,73-0,98); p=0,028). Ek olarak denosumab ilk kemik metastazı görülme zamanını da plaseboya kıyasla sırasıyla ortalama 33,2 aya karşın (%95 GA 22,4-33,1) 29,5 ay (%95 GA 22,4-33,1) uzatmıştır. Genel sağkalım açısından her iki grup arasında bir fark saptanmamış olup denosumab ile ortalama sağkalım 43,9 iken plasebo ile 44,8 aydır (HR 1,01 [%95 GA 0,85-1,2]; p=0,91) (60). Ancak profilaktik kullanımını maliyet, oluşabilecek çene osteonekrozu gibi ciddi komplikasyonlar dikkate alarak özellikle baştan İİO öyküsü bulunan veya yaşama riski yüksek osteoporotik hasta gruplarına yöneltmek daha mantıklı olabilir.

Bifosfonatlar

Standart bifosfonatların metastatik prostat kanserli olgularda etkinliği olmayıp İİO önleyen tek ajan Zoledronik asit (68). Zoledronik asit Kemik metastazı bulunan 643 prostat kanserli hastadan oluşan ve bugüne kadar yapılan en büyük çalışmada hastalar 15 ay boyunca, 3 haftada bir kez verilen 4 mg, 8 mg zoledronik asit ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. İzlemdeki hastaların 15. ve 24. aydaki takiplerinde 4 mg zoledronik asit alan grupta plasebo kolu ile kıyaslandığında İİO sıklığı daha az ve daha az oranda patolojik kemik kırığı görülmüştür. Sonuçta yaşam kalitesinin artmasını sağlayan ilk İİO'ya kadar geçen süre zoledronik asit grubunda daha uzun görüldü (69). Metastatik olmayan hastalarda zoledronik asit kullanımının İİO önleme potansiyeli sorusuna bir ölçüde ZEUS çalışması cevap vermiştir; hormonal tedavi almamış hastalarda 3 ayda bir kez intravenöz uygulanan zoledronik asit 4 mg tedavisinin 4 yıllık izlem sonunda yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda kemik metastazı gelişimini engellemediği görülmüştür (70). Ancak bu çalışma uygun olmayan doz aralığı nedeniyle eleştirilmektedir. MOKDPK'li hastalarda ise erken kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Sonuç

MOKDPK evresi nispeten uzun sayılabilecek bir doğal seyir gösteren, hastanın genellikle asemptomatik ve performans skorunun yüksek olduğu özel bir evredir. Bu evrede özellikle hızlı bir seyir gösterecek yüksek riskli hasta grubunun tanınması ve tedavi seçeneklerine buna göre karar vermek mantıklıdır. Bazal PSA, PSA hızı ve ikileme zamanı önemli klinik parametrelerdir. Yeni gelişen tedavi ajanlarının pek çoğu semptomatik metastatik KDPK'de standart tedavi seçeneği olan DST kemoterapi öncesi kullanımlarında sağkalım avantajına sahiptir. Bu nedenle MOKDPK evresi uzamış sağkalım ve yaşam kalitesi hedefine ulaşmak için fırsat sunabilir. Ancak randomize çalışmaların eksikliği ideal ajan ve kombinasyon nedir sorusuna cevap vermeyi engellemesine rağmen kastrasyon dirençli hastalığın doğasının giderek anlaşılması ve etkin tedavi ajanlarının varlığı umut vericidir.

Konsept: Mehmet Yıldızhan

Dizayn: Yazar Mehmet Yıldızhan

Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Yıldızhan

Analiz veya Yorumlama: Hakan Gemalmaz

Literatür Arama: Mehmet Şirin ERTEK

Yazan: Mehmet Yıldızhan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-244.
2. Omlin A, De Bono JS. Therapeutic options for advanced prostate cancer :2011 update. *Curr Urol Rep* 2012;13:170-178
3. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-448.

4. Locke JA, Nelson CC, Adomat HH, et al. Steroidogenesis inhibitors alter but do not eliminate androgen synthesis mechanisms during progression to castration-resistance in LNCaP prostate xenografts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;115:126-136.
5. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-1192.
6. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-4454.
7. Knudsen KE, Scher HI. Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4792-4798.
8. Wu JN, Fish KM, Evans CP, et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120:818-823.
9. Toren PJ, Gleave ME. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2013;15:342-349.
10. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Feb;39:121-130.
11. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-1159.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
13. Smith MR, Kabbavar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925.
14. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al: Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077-2085.
15. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3089-3094.
16. Kantoff PW, Schuetz T, Blumenstein BA, et al. Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2010;28:1099-1105.
17. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:607-615.
18. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol* 2009;10:233-239.
19. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful one metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001;165:136-140.
20. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al. TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res* 2008;14:2763-2767.
21. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6:1456-1466.
22. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203-211.

23. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.
24. AUA guideline for castration resistant prostate cancer, Medscape, May 09, 2013
25. Lodde M, Lacombe L, Fradet Y. Salvage Therapy With Bicalutamide 150 mg in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology* 2010;76:1189-1193.
26. Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E. Alternative antiandrogen therapy in patients with castration resistant prostate cancer: A single center experience. *Int J Urol* 2010;17:950-955.
27. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1046-1049.
28. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. Crawford ED. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:516-521.
29. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2928-2938.
30. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159:149-153.
31. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study(SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245.
32. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:308-310.
33. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1576-1580.
34. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000;88:825-834.
35. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Southwest Oncology Group. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008;112:2393-2400.
36. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, et al. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52:257-260.
37. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
38. Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Morote J. Failure of luteinising hormonal releasing hormonal agonist therapy to achieve castration. Does it exist? *Eur Urol Suppl* 2004;3:57.
39. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164:726-729.
40. Sharifi R, Browneller R, Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1001-1004.
41. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;83:801-806.
42. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, et al. A clinical study of 22.5 mg LA-2550 : a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1199-1203.
43. Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902-1914.
44. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
45. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15): 1502-1512.
46. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-245.
47. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
48. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3089.
49. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3670.
50. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-1038.
51. Efstathiou E, Titus M, Wen AS, et al. The effects of enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in patients with bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). Presented at: European Cancer Congress 2013; 27 September-1 October 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 2854.
52. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
53. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
54. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
55. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66:646-652.
56. van Soest RJ, van Royen ME, de Morre e ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:3821-3830.
57. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014;65:30-36.
58. Efstathiou E, Titus M, Wen S, et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:53-60.
59. Antonarakis ES, Lu C, Chen Y, et al. AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Presented at the 2015 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 138.
60. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
61. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.

62. Hussain M, Com PC, Michaelson D, et al. Phase II Study of Single-Agent Orteronel (TAK-700) in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Rising Prostate-Specific Antigen. *Clin Cancer Res* 2014;20:4218-4227.
63. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88:2989-2994.
64. Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, et al., EORTC Genitourinary Cancer Group. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of followup. *Eur Urol* 2014;66:829-838.
65. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol* 2010;10:9.
66. Droz J-P, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in senior adults: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2014;15:e404-414.
67. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800-3806.
68. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-882.
69. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009;10:872-876.
70. Tombal B. Zometa European Study (ZEUS): Another Failed Crusade for the Holy Grail of Prostate Cancer Bone Metastases Prevention? *Eur Urol* 2015;67:492-494.