



Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Sistemik Tedavi

Systemic Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Özgecan Dülğar, Mesut Yılmaz, Deniz Tural

Sağlık Bilimleri Üniveristesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri, erkeklerde kanserden ölümlerin en sık ikinci sebebidir. Prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesi androjen bağımlıdır. Bu sebeple androjen baskılayıcı tedaviler prostat kanseri tedavisinin temelini oluşturur. Fakat hastalık bir süre sonra kastrasyona dirençli hale gelir. Kastrasyon dirençli hastalıkta kemikler ve lenf nodları en sık metastaz bölgeleridir. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri ölümcül bir hastalıktır, sistemik tedavi gerektirir. Kemoterapi, hormonal tedaviler, immünoterapi ve hedefe yönelik radyonüklid tedaviler hastalık kontrolü için kullanılabilir. **Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, kemoterapi, hormonoterapi, immünoterapi

Abstract

Prostate cancer is the second leading cause of cancer death in men. Tumor growth and progression are androgen-dependent; for this reason, androgen deprivation therapy has been the main therapeutic intervention for treatment of prostate cancer. However, the disease becomes castration-resistant after a period of time. In castration-resistant prostate cancer, the most common metastatic sites are bones and lymph nodes. Metastatic castration-resistant prostate cancer is a fatal disease requiring systemic treatment. Chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy, and radionuclide therapy can be used to achieve control of the disease. **Keywords:** Prostate cancer, chemotherapy, hormonotherapy, immunotherapy

Giriş

Prostat kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde androjen hormonlar ana düzenleyicidir. Testosteron, dolaşımdaki ana androjendir (1). Adrenal steroidlerden periferik dönüşümle sentezlenebilirken asıl olarak testislerden salgılanır (1). Serbest testosteron prostat hücresi içine girdikten sonra %90'ı 5 α -redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT, androjen reseptörüne 5 kat daha yüksek afinite ile bağlanır (1). Hastalığın erken dönemlerinde medikal veya cerrahi olarak kandaki androjen seviyesini düşürmek faydalı olsa bile hastalık bir süre sonra kastrasyona dirençli hale gelir. Kastrasyon dirençli hastalıkta kemikler ve lenf nodları en sık metastaz bölgeleridir. Metastatik hastalıkta ağrı

başta olmak üzere tüm semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) tedavisinde ilk olarak mitoksantron-prednizon tedavisinin palyasyon sağlamakta etkinliğinin gösterilmesiyle kemoterapi kullanıma girmiştir (2). Sonrasında dosetaksi tedavisinin mitoksantrona kıyasla sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (3). Dosetaksi sonrası progrese hastalıkta kabazitaksi kullanımı sağkalım katkısı sağlamıştır (4). Androjen sentez blokajı ile etkili olan abireteron ve androjen reseptör blokajı yapan enzalutamid sağkalım üzerine etkinliği olan diğer ajanlardır (5,6). Sağkalımı artırmak ve palyasyonu sağlamak için yeni tedavi ajanları ile çalışmalar sürmektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Özgecan Dülğar, Sağlık Bilimleri Üniveristesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ozgecandr@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0678-4024

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Tanımlar

Androjen Blokajı

Androjenlerin testiküler sekresyonunu engellemek veya reseptör seviyesinde inhibe etmek olarak tanımlanır. Her iki yöntemin birlikte kullanılması maksimal androjen blokajını tanımlar. Bu amaçla luteinizan hormon serbestleyici hormon agonistleri, antiandrojenler ve bilateral orşiektomi kullanılan yöntemlerdir.

Kastrasyon Seviyesi

Kastrasyonda serum testosteron seviyesi 50 ng/dL (1,7 nmol/L) kabul edilmekle birlikte cerrahi kastrasyonda 0,7 nmol/L seviyesine ulaşılabilir (7). Kastrasyon ile uyumlu serum testosteron seviyesine rağmen hastalıkta ilerlemenin olması ile kastrasyona dirençli hastalıktan bahsedilir.

Kastrasyona Dirençli Metastatik Hastalıkta Androjen Blokajı

Hastalık kastrasyona direnç kazandıktan sonra androjen blokajına devam etmenin prognostik faktörleri düzeltiği (8,9) ve sağkalımı artırdığını (9) gösteren retrospektif çalışmalar mevcuttur. Kastrasyona dirençli hastalıkta bu veriler sonrası yapılan tüm prospektif çalışmalar androjen süpresyonuna devam edilerek yapılmıştır.

Sistemik Tedavi

Sitotoksik Kemoterapi

Prostat kanseri 1990'lı yılların ortalarına kadar kemoterapi dirençli kanser olarak değerlendirilmekte iken mKDPK'de randomize bir çalışma ile mitoksantron prednizon tedavisinin yalnız prednizona göre daha iyi semptom palyasyonu sağlaması ve yaşam kalitesini düzelttiğinin gösterilmesi ile kemoterapi kullanıma girmiştir (2). 2004 öncesi dönemde kemoterapi rejimlerinin anti-tümör etkinliği olarak ölçülebilir hastalıkta küçülme, prostatik asit fosfatazda (PAP) %50'den fazla azalma, kemik taramalarında iyileşme gösterilmişken sağkalımda artış kanıtlanamamıştır. 2004'te yayınlanan iki randomize klinik çalışma ile dosetakselin sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (10,11). TAX327 çalışmasında dosetakselin haftalık ve üç haftada bir verilen rejimleri, mitoksantronla karşılaştırılmıştır. Dosetaksel üç haftada bir verildiğinde, güncellenmiş verilerde, genel sağkalım (GSK) 19,2 ay, haftalık verildiğinde 17,8 ay iken mitoksantron kolunda 16,3

ay sağkalım saptanmıştır (10). Dosetakselin üç haftada bir uygulanmasının diğer iki kola göre anlamlı sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (10). 2004 sonrası dosetaksel, mKDPK'de standart kemoterapi olarak yerini almıştır. Dosetakselin miyelosüpresif yan etkisi alternatif doz şeması ile azaltılabilir mi sorusuna yanıt aramak için 361 hasta standart 75 mg/m² üç haftada bir ve 50 mg/m² iki haftada bir olacak şekilde iki kola randomize edilerek tedaviye devam etme süresi ve yan etkiler değerlendirilmiştir (12). İki haftada bir olan uygulamada herhangi bir sebepten tedaviyi bırakmaya kadar geçen süre anlamlı olarak uzun bulunurken, nötropeniyi de içeren grade 3-4 toksisite üç haftada bir olan uygulamada daha sık bulunmuştur (12). Dosetakselin iki haftada bir uygulanmasının daha iyi tolere edilmesi miyelosüpresyondan çekinilen hastalarda alternatif bir uygulama şekli olabileceğini düşündürmektedir (12).

Kabazitaksel tübüline bağlanarak mikrotübül stabilizasyonu yapan bir taksan türevidir. TROPIC çalışması ile dosetaksel alırken veya tedavi sonrasında progresse olan 755 hastalarda günlük 10 mg prednizona ek olarak kabazitaksel 25 mg/m² veya mitoksantron 12 mg/m² kullanımının etkinliği kıyaslandı. Kabazitaksel alan kolda GSK 15,1 ay (%95 CI 14,1-16,3) mitoksantron alan kolda 12,7 ay (11,6-13,7) saptanırken progresyonsuz sağkalım (PSK) kabazitaksel ile 2,8 ay iken mitoksantron ile 1,4 ay bulundu. Kabazitakselin mitoksantrona kıyasla anlamlı sağkalım farkı saptandı (4). Çalışmanın alt grup analizinde dosetaksel alırken veya dosetaksel sonrası ilk 3 ayda progresse olan hastalarda da sağkalım faydası gösterildi (4) FIRSTANA çalışmasında mKDPK ilk sıra kemoterapi olarak kabazitaksel 20 mg/m² ve 25 mg/m² dozları ve dosetaksel 75 mg/m² karşılaştırılarak gerek GSK gerekse PSK açısından 3 kol arasında anlamlı fark saptanmazken, grade 3-4 toksisite kabazitaksel 25 mg/m² ile %60,1, 20 mg/m² ile %41,2, dosetaksel 75 mg/m² ile %46 saptandı. Kabazitakselin kemoetrapı almamış mKDPK hastasında dosetaksele kıyasla sağkalım üstünlüğü gösterilemezken 20 mg/m² ile 25 mg/m² ile dozlarında eşit sağkalım faydası gösterilmiştir (13). PROSELICA çalışmasıyla ise dosetaksel sonrası progresse mKDPK hastalarında kabazitaksel 20 mg'nin 25 mg'ye kıyasla daha az etkin olmamakla birlikte daha az toksik olduğu gösterilmiştir (14).

Hormonal Tedaviler

Prostat kanserinde kastrasyona direnç gelişmesine rağmen androjen reseptör sinyal yolağı majör rol oynar. Kastrasyon dirençli hastalıkta serum androjen seviyelerinin çok düşük olmasına rağmen hastalığın

ilerlemesi, kastrasyon duyarlı hastalığa göre intratumoral androjen seviyelerinin yükselmesi ve androjen reseptör ekspresyonunun artması ile açıklanmıştır (15). Bu durum abirateron asetat ve enzalutamidin keşfedilmesini sağlamıştır. Abirateron 17,20 lilyaz ve 17 alfa-hidroksilaz gibi cyp17 gen ürünlerini irreversible inhibe eder. Tümör içi, testis ve adrenal androjen sentezini bloke eder. Adrenal blokaj steroid ile kullanımını zorunlu hale getirmektedir. COU-AA-301 çalışmasında dosetaksel sonrası abirateronun plaseboya sağkalım üstünlüğü 1195 mKDPK tanılı hastada 2:1 randomizasyonla araştırılmış. Her iki grupta prednison ile kombine kullanılmış abirateron ile plaseboya göre medyan sağkalımda (GSK 15,8 aya, 11,2 ay HR: 0,74 $p<0,0001$) anlamlı artış saptanmıştır (16). COU-AA-302 çalışmasında ise abirateronun, dosetaksel almamış visceral metastazı olmayan asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik hastada radyolojik PSK ve GSK'ye etkisi araştırılmış. Çalışmaya dahil edilen 1088 hasta 1:1 randomize edilerek iki kola ayrılmış her iki kol da prednison almış. Abirateron alan kolda plaseboya göre radyolojik PSK (16,5 aya, 8,2 ay HR: 0,52 $p<0,001$) ve medyan sağkalımda (34,7 aya, 30,3 ay HR: 0,81 $p=0,033$) anlamlı artış saptanmıştır (5). Abirateron kolunda yan etkiler minerelokortikoid artışına bağlı kardiyak olaylar, hipertansiyon, hipokalemi ve alaninaminotranferaz artışı olarak raporlanmıştır (5).

Enzalutamid güçlü bir androjen reseptör antagonistidir. Androjenlerin reseptöre bağlanmasını, androjen reseptörünün nükleusa translokasyonunu ve DNA'ya bağlanmasını inhibe ederek tümör hücrelerinde apoptoza neden olur (17). Abiraterona benzer dizaynda faz 3 randomize plasebo kontrollü çalışmalarla dosetaksel öncesi ve sonrası etkinliği araştırılmıştır.

Dosetaksel sonrası progresse 1199 mKDPK hastası AFFIRM çalışmasında primer sonlanım noktası GSK sekonder sonlanım noktası cevap göstergeleri ve progresyon göstergeleri olacak şekilde 2:1 randomize edilmiş (6). Enzalutamidin plaseboya kıyasla 4,8 aylık GSK üstünlüğü gösterilmiştir (HR: 0,63; $p<0,0001$) (6). Tüm sekonder sonlanımlarda da enzalutamid plasebodan üstün bulunmuştur (6). PREVAIL çalışmasında ise kemoterapi almamış asemptomatik veya minimal semptomatik 1717 mKDPK hastasında radyolojik PSK ve GSK üzerine etkisi araştırılmıştır. Akciğer veya karaciğeri içeren visceral metastazları olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir (18). Bir yıllık radyolojik progresse olmayanların oranı enzalutamid kolunda %65, plasebo kolunda %14 (HR: 0,19 $p<0,001$) saptanırken

enzalutamid alan kolda %29 ölüm oranında azalma saptanmıştır (18). En sık görülen yan etkiler halsizlik ve hipertansiyondur. Abirateron ve enzalutamidin kemoterapi öncesinde kullanımına ilişkin çalışmalar benzer dizaynda olmakla birlikte enzalutamidin çalışmasında visceral organ metastazlı hastaların dahil edilmesi farklılık oluşturmaktadır.

Radyonüklid Tedaviler

Kemik metastazlarında palyasyon için kemiğe afinite gösteren radyonüklidlerin kullanımı uzun süredir var olan bir tedavi yaklaşımıdır. Sistemik etkisi nedeniyle özellikle çok odaklı kemik metastazlarında tercih edilebilen bir uygulamadır. Palyatif tedavi amacıyla sodyum fosfat (P-32), strontium klorid (Sr-89), ve samarium (Sm-153) leksidronam sık kullanılan radyofarmasötiklerdir (19). Radyum-223 de osteoblastik kemik metastazlarını hedefleyen bir radyoizotop olup sağkalım üzerine etkisi ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients) çalışmasıyla araştırılmıştır. İki veya daha fazla semptomatik kemik metastazı olan, visceral metastazı bulunmayan, dosetaksel sonrası progresse veya dosetaksel tedavisine uygun olmayan mKDPK hastalarında radyum-223 ile plaseboya göre primer sonlanım noktası olan GSK'de anlamlı artış (GSK: 14,9 aya 11,3 ay HR: 0,69 $p<0,001$) saptanmıştır (20). Sekonder sonlanım noktası olan ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süre ve ECOG performans durumunda kötüleşme de radyum-223 alan grupta anlamlı olarak gecikmiştir (20). Radyum-223 kemik metastazlı mKDPK'de GSK'yi uzatan standart tedavilerden biri olmuştur.

Lu-177, prostat spesifik membran antijenine (PSMA) yüksek afinite ile bağlanan işaretli küçük moleküldür. Faz 2 çalışma ile mKDPK tanılı standart tedaviler sonrası progresse hastalarda, PSA'da %50 düşme ve toksisite açısından araştırılmış. 30 hastalık grupta yüksek yanıt oranları ve düşük toksisitesi olduğu yayınlanmıştır (21). 2018 ASCO toplantısında faz 2 çalışmaya 20 hasta daha dahil edilerek 50 hastalık ara değerlendirme sonuçları sunuldu. Sonuçlara göre Lu-177 tedavisi standart tedavi seçeneklerini tüketmiş progresse hastalarda düşük toksisite ile yanıt ve ağrı palyasyonu sağlayabilecek tedavi seçeneği olarak gözükmektedir (Tablo 1).

İmmünoterapi

Prostat kanserinde kullanılan immünoterapi ajanları aktif veya pasif immünizasyon ile elde edilenler ve immün kontrol noktası inhibitörleri olarak ayrılabilir. Tümör ilişkili antijenlerin hedeflenmesi ile aktif immünite oluşturulurken tümör reseptör veya antijenlerine

spesifik antikorların kullanılmasıyla pasif immünite oluşturulmaktadır. Sipuleucel-T, Lökoferez ile elde edilen otolog mononükleer hücrelerin PSA hedeflenmesiyle ile yapılan terapötik kanser aşısıdır. Faz 3 randomize plasebo kontrollü IMPACT çalışmasında asemptomatik, Gleason skoru 7 veya daha az olan mKDPK hastalarında PSK her iki kolda farksız iken GSK'de anlamlı artış (25,8 aya 21,7 ay; HR: 0,78; p=0,03) gösterilmiştir (22). Prostavac vektör aracılı PSA hedefli aşı bir başka aktif immunoterapi örneğidir. Faz 2 çalışmasında sağkalım faydası görülse de faz 3 çalışmasıyla plaseboya sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir (23). Pasif immünizasyon

mantığına dayanan PSMA karşı yüksek afiniteli lütesyum işaretli antikor faz 2 çalışma ile etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (21). İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden CTLA-4 inhibitörü ipilimumab, anti-PD1 antikorları pembrolizumab, nivolumab, anti-PDL1 antikorları atezolizumab, durvalumab, avelumab mKDPK'de çalışmaları devam etmektedir. CTLA-4 inhibitörü ipilimumab dozetaksel sonrası en az bir kemik metastazı olan mKDPK hastalarında kemiğe radyoterapi sonrası plasebo ile karşılaştırılmış (24). Çalışmanın primer sonlanım noktası olan GSK'da anlamlı fark gösterilemezken sekonder sonlanım noktaları

Tablo 1. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde sağkalım üzerine etkili tedaviler

Çalışma	Tasarım	Toplam hasta sayısı	Hasta popülasyonu	Uygulanan tedavi	Progresyonsuz sağkalım sayısı	Genel sağkalım katsayısı
TAX 327	Prospektif 1:1:1 randomize faz 3, 3 kollu	1006	mKRPK tanısında ilk sıra	Dozetaksel (D) 75 mg/m ² / 21 gün, D 30 mg/m ² haftalık, Mitoksantron (M) 12 mg/ m ² / 21 gün		Sırasıyla GSK: 18,9 ay GSK: 17,4 ay GSK: 16,5 ay
TROPIC	Prospektif 1:1 randomize faz 3	755	mKRPK hastalarında dozetaksel sonrası	Kabazitaksel (K) 25 mg/g ² 21 günde bir, M 12 mg/m ² 21 günde bir	Sırasıyla PSK: 2,8 ay PSK: 1,4 ay	Sırasıyla GSK: 15,1 ay GSK: 12,7 ay
FIRSTANA	Prospektif 1:1:1 randomize faz 3, 3 kollu	1168	mKRPK hastalarında ilk sırada	D 75 mg/m ² K 25 mg/m ² K 20 mg/m ² 21 günde bir	Sırasıyla PSK: 5,3 ay PSK: 5,1 ay PSK: 4,4 ay	Sırasıyla GSK: 24,3 ay GSK: 25,2 ay GSK: 24,5 ay
ALSYMPCA	Prospektif 2:1 randomize faz 3	921	mKRPK hastalarında KT sonrası veya KT uygun olmayanlarda	Radyum-223 Plasebo		Sırasıyla GSK: 14,9 ay GSK: 11,3 ay
COU AA 301	Prospektif 2:1 randomize faz 3	1195	mKRPK hastalarında Dozetaksel sonrası	Abireteron+prednizon Plasebo+prednizon	Sırasıyla PSK: 8,5 ay PSK: 6,6 ay	Sırasıyla GSK: 15,8 ay GSK: 11,2 ay
COU AA 302	Prospektif 1:1 randomize faz 3	1088	Asemptomatik veya minimal semptomatik mKRPK hastaları ilk sıra	Abireteron+prednizon Plasebo+prednizon		Sırasıyla GSK: 34,7 ay GSK: 30,3 ay
AFFIRM	Prospektif 2:1 randomize faz 3	1199	mKRPK hastalarında Dozetaksel sonrası	Enzalutamid Plasebo	Sırasıyla PSK: 8,3 ay PSK: 3 ay	Sırasıyla GSK: 18,4 ay GSK: 13,6 ay
PREVAIL	Prospektif 1:1 randomize faz 3	1717	Asemptomatik veya minimal semptomatik mKRPK hastaları ilk sıra	Enzalutamid Plasebo		Sırasıyla GSK: 32,4 ay GSK: 30,2 ay
IMPACT	Prospektif 2:1 randomize faz 3	512	Kemik metastazlı mKRPK hastaları	Sipuleucel-T Plasebo		Sırasıyla GSK: 25,8 ay GSK: 21,7 ay

mKRPK: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri, KT: Kemoterapi, ALSYMPCA: Alfaradin in Symptomatic Prostate Cancer Patients, PSK: Progresyonsuz sağkalım, GSK: Genel sağkalım

olan PSA düşüşü, PSK'da artış ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmıştır (24). Anti-PD-1 antikoru olan pembrolizumabın faz 1b çalışmasında daha önce dosetaksi almış 23 hasta dahil edilmiş. Hastaların %13'ünde (3 hasta) kısmi yanıt görülürken %39'unda yanıt stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir (25). Tedavi ilişkili yan etkiler iyi tolere edilmiştir. Diğer immünoterapi ajanlarından anti-PD1 ve anti-PDL1 antikoları ile faz 2 çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalar umut kırıcı olmakla beraber prostat kanserinde hangi hasta grubunun immünoterapiye yanıt verdiği belirsizdir.

Sonuç

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri ölümcül bir hastalık olması nedeniyle sistemik tedaviye ihtiyaç duyulur. Kemoterapi faydası ile ilgili güçlü veriler olmakla birlikte hastalığın progresyonunda androjenlerin rolü olması ve sıklıkla ileri yaş hastalarda görülmesi diğer tedavi seçeneklerini de gündeme getirmektedir. Kemoterapi ve hormonal tedavilerin standartları belirlenmiş olmakla birlikte radyonüklid tedaviler ve immünoterapiler ile ilgili veriler giderek artmaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34-45.
- 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;14:1756-1764.
- 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.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. 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.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-160.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
- Pickles T, Hamm J, Morris WJ, et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int* 2012;110:500-507.
- Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-1875.
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-124.
- Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35:3189-3197.
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-3206.
- 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.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. 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.
- Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437-1446.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
- Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42:895-906.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of

- radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA) *Journal of Clinical Oncology* 2015.
21. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-833.
 22. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
 23. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, et al. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1001-1011.
 24. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-712.
 25. Hansen A, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: Preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology* 2016;27(Suppl 6):243-265.