

Metastatik taksan dirençli prostat kanserinde yeni uygulamalar: Re-Docetaxel, Abiraterone acetate, Cabazitaxel, MDV 3100

New treatment strategies in metastatic castration resistant prostate cancer: Re-Docetaxel, Abiraterone acetate, Cabazitaxel, MDV 3100

Dr. Sıtkı Ün, Dr. Ferruh Zorlu

S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Docetaxel kemoterapisi sonrası ilerleyen metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserinin günümüzde birkaç tedavi seçeneği vardır. Daha önce yanıt alınan olgularda Docetaxel'in yeniden verilmesi PSA yanıtı sağlar, ancak bu çalışmaların çoğu non randomize ve retrospektiftir. Abiraterone acetate ve son zamanda MDV3100 oral antiandrojen ilaç olarak, minor toksisite ile belirgin sağkalım avantajı göstermiştir ve ana ilaç olarak görülmektedir. Cabazitaxel bu aşamada sağkalım avantajı gösterilen tek kemoterapi ajanıdır ancak toksisite problemleri vardır. Bu derlemede bu konudaki son bulgular literatür eşliğinde özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kastrasyon Rezistan Prostat Kanseri, Docetaxel sonrası, Abiraterone, Cabazitaxel

İletişim (✉): ferruhzorlu@gmail.com

ABSTRACT

Treatment of metastatic castration resistant prostate cancer after progression from Docetaxel chemotherapy nowadays have many alternatives. Re-treatment with docetaxel have shown PSA response but most of the studies are retrospective and non randomised. Abiraterone acetate and recently MDV3100 as an oral antiandrogen agent have shown significant survival advantage without major toxicity and stays as a main drug. Cabazitaxel in combination with prednisone is the only chemotherapeutic agent to have shown significant survival benefit but have a toxicity problems. In this review we summarize the current evidence.

Key words: Castration Resistant Prostate Cancer, post Docetaxel, Abiraterone acetate, Cabazitaxel

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), antiandrojen ilavesi veya alıyorsa çekilmesi şartıyla, serum testosteronun kastre düzeyde olmasına rağmen, serum prostat spesifik antijen seviyelerinin ardısıra ölçümlerde yükselmesi veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen progresif hastalık olması olarak tanımlanmaktadır.

2004 yılında yapılmış 2 büyük randomize faz-2 çalışma bize KDPK'de docetaxel bazlı kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir ve kemoterapi hedeflerinde bir dönüm noktası olmuştur (1,2).

KDPK'de taxanlar belirgin bir sağkalım ve yaşam kalitesi avantajı sağlasa da tedavi sonrası tüm hastalar progrese olmaktadır. Son zamanlarda docetaxel başarısızlığından sonra verilecek tedavilerde gelişmeler olmuştur (3,4). Bu derlemede en dikkati çeken 4 tedavi modalitesi üzerinde durulacaktır. Bunlar re-Docetaxel, Abiraterone acetate, Cabazitaxel, MDV 3100 tedavileridir.

Tekrar docetaxel tedavisi

Mevcut veriler docetaxel tedavisinden yanıt alınmış kişilerde bir süre ilaç kesildikten sonra aynı tedavi ile yeniden etki sağlanabileceğini göstermektedir. Docetaxel için tekli veya kombinasyon şeklinde tekrar tedavi içeren bazı çalışmalar bulunmaktadır.

Eymard ve ark. yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada, 50 hastaya ikinci kez docetaxel tedavisi verildiğinde, hastaların %48'inde

“11 hastada %50 den fazla PSA düşüşü (%24,5), 5 hastada %25-49 arası PSA düşüşü (%11,1), 5 hastada stabil hastalık (%11,1), 24 hastada progresyon (%53,3) rapor edilmiş ve genel PSA yanıtı %35,6 olarak raporlanmıştır.”

PSA'da %50 den fazla düşüş görülmüş, genel sağkalım 16 ay olarak bulunurken hastaların %28'inde 2 yıldan uzun sağkalım saptanmıştır (5).

Ansari ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ikinci kez docetaxel tedavisi alan 10 hastanın 7'sinde %50'den fazla PSA yanıtı alınmış, 7 hastanın 3'ünde ayrıca semptomatik düzelmeye olmuştur. Yanıt alınan 7 hastadan 3'üne ise tekrar (3. kez) docetaxel tedavisi verilmiş ve bunlarda da yine %50'den fazla PSA yanıtı alınmıştır. Median sağkalım 13 ay, 1 yıllık genel sağkalım %52 olarak saptanmıştır (6).

Jankovic ve ark. yaptığı bir çalışmada tekrar docetaxel tedavisi verilen 25 hastanın %32'sinde %50'den fazla PSA düşüşü saptanmış ve genel sağkalım 9,6 ay olarak bulunmuştur (7).

Lorenzo ve ark 45 olguluk çok merkezli prospektif faz-2 çalışmada tekrar docetaxel tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 11 hastada %50 den fazla PSA düşüşü (%24,5), 5 hastada %25-49 arası PSA düşüşü (%11,1), 5 hastada stabil hastalık (%11,1), 24 hastada progresyon (%53,3) rapor edilmiş ve genel PSA yanıtı %35,6 olarak raporlanmıştır. Ortalama 13 aylık takipte, progresyonsuz sağkalım süresi 5 ay, ortalama sağkalım süresi 13 ay, genel sağkalım süresi 15,5 ay bulunmuştur. Birinci basamak tedaviden itibaren ortalama sağkalım süresi 26 aydır. RECIST kriterlerine göre 3 siklüs sonrası ölçülebilir hastalığı olan 16 hastanın 4'ünde objektif yanıt elde edilmiş. Tedaviye bağlı ölüm olmamış ve tedavi iyi tolere edilmiştir. Grade 4 toksite olarak 4 hastada nötropeni, 2 hastada trombositopeni, 1 hastada hipertansiyon, 1 hastada kusma gelişmiştir. Tümü tedavi ile gerilemiştir. Bu çalışmaya göre tedavisiz aradan sonra tekrar docetaxel tedavisi tolere edilebilir ve etkili bir tedavi yöntemidir (8).

Docetaxel kombinasyonlu tedaviler

Ross ve arkadaşlarının faz 2 çalışmasında docetaxel kemoterapisi sırasında veya sonrası 45 gün içerisinde progresse olan hastalara Docetaxel+carboplatin kombinasyonu verilmiştir. 34 hastanın %18'inde %50 ve üzerinde PSA yanıtı, %14 hastada ölçülebilir yanıt elde edilmiştir. Docetaxel'e dirençli hastalarda kombine tedavi yararlı gibi görünmektedir (9).

Çok merkezli bir çalışmada docetaxel ile tedavi edilmiş 20 hastaya Bevacizumab-Docetaxel verilmiştir. 11 hastada (%55) %50

den fazla PSA yanıtı, 3 hastada (%37,5) objektif yanıt elde edilmiştir. Ancak bu çalışmada elde edilen sonuçlar tekrar Docetaxel verilmesine mi yoksa Bevacizumab tedavisine mi bağlı net değildir (10).

Caffo ve arkadaşlarının Docetaxel tedavisine yanıtız 42 hastaya Estramustine ve Docetaxel kombinasyonu verilen çalışmasında %52'sinde %50 ve üzerinde PSA yanıtı alınmıştır. Estramustine Docetaxel direncine karşı bir duyarlılık meydana getirmesi olasıdır. Ancak bu tedavinin kardiyovasküler toksisteye artış ile ilişkilendirilmesi kullanım alanını kısıtlamaktadır (11).

Abiraterone acetate

Bilindiği gibi androjen blokajı PSA da düşme, semptomlarda gerileme yapmasına rağmen kalıcı sonuçları yoktur. Birçok çalışmada androjen seviyelerinin medikal veya cerrahi kastrasyon sonrası tümör gelişimine yetecek düzeyde devam ettiği gösterilmiştir (12-14).

KDPK'de sentez enzimlerinde up-regülasyon ortaya çıkar. İntratümoral androjen

konsantrasyonu artar. Tümör dokusunda, kanda ölçülebilen seviyelerin üzerinde bir artış olur (15-17). Androjen reseptör over-ekspresyonu, androjen-reseptör bağlanma kompleksinde mutasyonlar ortaya çıkar. KDPK'de progresyon; dirençli hücrelerde ortaya çıkan enzim over-ekspresyonu sonucu oluşan intratümoral biyosenteze bağlı olabilir (18-21).

Abiraterone acetate androjen sentezinde görevli sitokrom p450 c17'i inhibe ederek androjen sentezini bloke eder. Bu yolla testis, adrenal ve prostat tümör dokusu içerisindeki androjen sentezi bloke olur (22-25).

Bilindiği gibi cerrahi veya medikal orşiektomi testosteron seviyelerini 20-50 ng/dl düzeylerine getirir. Ancak Abiraterone tedavisiyle 1-2 ng/dl seviyelerine ulaşılmıştır (26).

Abiraterone acetate ile yapılmış Faz 1-2 çalışmalarında kemoterapi alan ve almayan hasta grupları değerlendirildiğinde tek ajan veya steroid kombinasyonu ile kullanımın anti-tümoral aktivite gösterdiği saptanmıştır. Güvenlik profili açısından tolere edilebilir bulunmuştur (27-32).

Faz-3 çalışmada ise androjen biyosentez inhibitörü olan Abiraterone acetate'in kemoterapi almış kastrasyon dirençli prostat ca hastalarında sağkalım avantajı sağladığı ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada genel medyan sağ-kalım Abiraterone grubunda 14,8 ay iken, plasebo grubunda 10,9 ay saptanmıştır (p<0,001). Tüm alt gruplarda sağkalım avantajı sağladığı ve tüm ikincil parametrelerde yarar sağladığı ortaya çıkmıştır. Bu çalışma standart hormonal tedaviye dirençli Docetaxel almış hastalarda, CYP17 inhibisyonunun sonuç verdiğini göstermiştir.

Toksik etkiler genellikle 1-2 derecede saptanmış ve çoğunlukla sekonder mineralokortikoid etkilere bağlanmıştır. Bu etkiler; hipokalemi, hipertansiyon, sıvı retansiyonu şeklinde ortaya çıkmış ve düşük doz prednizolon eklenmesiyle düzeltilmiştir. Doz azaltılması veya tedavinin kesilmesine neden olan yan etki oranları benzer olarak saptanmıştır (%19 ve %23). Kardiyak yan etkiler daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Ayrıca kardiyak sebeplere bağlı ölüm oranında artış ortaya çıkmamıştır (%1.1 ve %1.3).

KCFT bozuklukları erken dönemde daha sık saptanmış olmasına rağmen genel olarak 2 grupta benzer olarak bildirilmiştir (%10 ve %8). Erken KCFT yüksekliğinde sık kontrol önerilmiştir.

Yan etkilerin ölümle sonuçlanması Abiraterone grubunda daha az olarak saptanmıştır. (%12 ve %15)(33).

Sonuç olarak Abiraterone ve prednizolon tedavisi Docetaxel sonrası metastatik prostat kanseri hastalarında sağkalım avantajı sağlanmaktadır. Ayrıca kabul edilebilir yan etki profiline sahiptir.

Cabazitaxel

Cabazitaxel, taksan direncini aşmak için geliştirilmiş yarı-sentetik taxan türevidir. Cabazitaxel hayvan modellerinde hem Paklitaxel, hem Docetaxel direnci olan hücrelerde antitümoral aktivite göstermiştir (34,35).

Faz-1 ve 2 çalışmalarında Docetaxel dirençli olgularda önerilmiş ve etkin bulunmuştur. Cabazitaxel ile ilgili en yaygın toksite nötropeni olarak bildirilmiştir (36,37).

TROPIC çalışmasında Mitoksantron ile karşılaştırılmalı verileri yayınlanmıştır.

Çalışmaya 755 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %25'inde visceral metastaz, %53'ünde ölçülebilir hastalık ve %46'sında başlangıçta ağrı saptanmıştır. Çalışmada son Docetaxel dozunu 6 ay içerisinde alan hastalar randomize edilmiştir.

“KDPK de son yıllarda yeni ufuklar açılmıştır. Daha önce Docetaxel’e yanıt alınan olgularda tekrar Docetaxel verilmesi olguların yarısına yakınında PSA düşüşleri yapmaktadır. Abiraterone Acetate toksisitesinin azlığı ve sağkalım avantajı ile öne çıkmıştır. Yine MDV3100 farklı mekanizmayla etkileyen bir antiandrojen olarak belirgin sağkalım avantajı sağlamıştır.”

Cabazitaxel grubunda genel sağkalım 15,1 ay, Mitoksantron grubunda ise 12,7 ay olarak saptanmıştır (p< 0.001). Progresyonsuz sağ-kalım Cabazitaxel grubunda 2,8 ay, Mitoksantron grubunda ise 1,4 ay olarak saptanmıştır (p<0.001). Cabazitaxel grubunda %14,4 tümör yanıtı alınırken, Mitoksantron grubunda ise %4,4 olarak saptanmıştır (p:0,005).

PSA yanıtı Cabazitaxel grubunda %39,2 iken Mitoksantron grubunda %7,8 olarak saptanmıştır (p:0,002) (39). Ardından yapılan alt grup analizlerinde ise; İki grup karşılaştırıldığında birinci basamak docetaxel tedavisinden sonra 3 ay içerisinde progresyon gösteren hastaların oranı (%72 ve %75) ile tedavi sırasında progresyon göstermelerinden dolayı tedavileri kesilen hastaların oranı benzerdir (63 ve %61).

Bu grupta genel sağkalım Cabazitaxel grubunda 13,8 ay, Mitoksantron grubunda ise 10,9 ay olarak saptanmıştır. Progresyon dışında sebeplerle Docetaxel tedavisi kesilen hasta grupları yine benzerdir ve Cabazitaxel daha yüksek sağkalım sağlamıştır (18 ay ve 15,6 ay) (38).

En sık görülen yan etkiler yorgunluk, miyelosüpresyon, ve diyare olarak gözlenmiştir. Periferik nöropati nadir ve hafif-orta şiddette görülmüştür. Grade 3 ve üzeri nötropeni

Cabazitaxel grubunda %82, Mitoksantron grubunda %58 olarak kaydedilmiştir. Cabazitaxel grubundaki hastaların %8 inde febril nötropeni görülürken, Mitoksantron grubunda ise %1 olarak görülmüştür.

Diyare en sık hematolojik olmayan yan etki olarak görülmüştür. Cabazitaxel grubunda %47 olarak saptanmış ve bunların %6,2 si grade 3 toksisite olarak değerlendirilmiştir. Mitoksantron grubunda ise bu oran %11 olarak saptanmış ve bunların %1’i grade 3 toksisite olarak değerlendirilmiştir. Periferik nöropati nispeten daha az görülmüştür.

Alt grup analizlerinde febril nötropeni ve diyarenin yaş, geçirilmiş RT ve coğrafi bölgeden etkilendiği görülmüştür. Febril nötropeni 65 yaş altında ve Avrupa bölgesinde anlamlı olarak daha az görülmüştür. Diyare ise 75 yaş altında ve RT öyküsü olmayanlarda anlamlı daha az görülmüştür. Tedaviye bağlı mortalite Cabazitaxel grubunda daha yüksekti (%5-%2). Mortalite sebepleri febril nötropeni, diyare ve dehidratasyon olarak saptanmıştır.

Cabazitaxel ile tedavi sonrası gelişen febril nötropeni ve diyare hızlı yaklaşım gerektirir.

65 yaş üzeri, düşük performans skoru, RT öyküsü, komorbid hastalık gibi risk faktörleri varlığında doz azaltılması veya G-CSF gibi ajanların profilaktik verilmesi denenebilir (39).

Bugüne kadar Docetaxel tedavisi sonrası ilerlemiş prostat ca olgularında; Cabazitaxel Mitoksantronla karşılaştırıldığında anlamlı bir sağkalım avantajı ile ilişkilendirilmiş tek sitotoksik ajandır.

MDV3100

MDV3100 yeni jenerasyon bir androjen reseptör blokördür. Prostat kanseri hücrelerinin nükleusunda bulunan androjen reseptörünün hareketini engelleyerek DNA ya bağlanmayı inhibe eder (40).

140 hastanın dahil edildiği Faz 1-2 çalışmalarında tüm dozlarda (30, 60, 150, 240, 360, 480, 600 mg) antitümör aktivite gösterdiği saptandı. 78 hastada (%56) %50 ve üzerinde PSA yanıtı alınmıştır. PCWG2 kriterlerine uyan yumuşak doku metastazı olan 59 has-

tanın 13’ünde (%22) parsiyel yanıt alınmış, 29 hastada (%49) stabil olarak kalmıştır.

Kemik metastazı olan 109 hastanın 61’inde (%59) hastalık stabil seyretmiş. Dolaşımdaki hücre sayısı 5 ve üzerinde olan 51 hastanın 25’inde (%49) tedavi sonrası bu sayı 5’in altına inmiştir.

FDHT (5 fluorodihidrotestosteron) kullanılarak PET görüntülemesi yapılan 22 hastanın tümünde androjen reseptör bağlantısında azalma tespit edilmiştir. Bunlardan 10’unda (%45) androjen reseptör bağlantısında %25’in üzerinde, 12’sinde ise %25’in altında bir azalma tespit edilmiştir. Radyolojik olarak progresyona kadar geçen ortalama süre 47 hafta olarak saptanmıştır. En sık görülen grade3-4 toksisite doz bağımlı yorgunluk olarak belirtilmiştir ve genellikle doz azaltmayla düzelmiştir (41).

Öncesinde Doseksel kemoterapisi alan KDPK hastalarında plasebo kontrollü faz-3 çalışması (AFFIRM) ara analizde istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkması üzerine erken sonlandırılmıştır. MDV3100 tedavisi alan grupta genel sağkalım 18,4 ay iken plasebo grubunda 13,6 ay olarak saptanmıştır.(p<0,001)(42).

Hormonoterapi almamış metastatik prostat kanseri olgularında ve KDPK hastalarında Bicalutamid ile karşılatırmalı 2 tane faz-2 çalışma halen devam etmektedir (43,44).

Kemoterapiyi kabul etmeyen KDPK hastalarında plasebo kontrollü faz-3 (PREVAIL) çalışması halen devam etmektedir (45).

Bu çalışmaların sonuçları bu ajanla ilgili daha net bilgiler sağlayacaktır.

Sonuç

KDPK de son yıllarda yeni ufuklar açılmıştır. Daha önce Docetaxel’e yanıt alınan olgularda tekrar Docetaxel verilmesi olguların yarısına yakınında PSA düşüşleri yapmaktadır. Abiraterone Acetate toksisitesinin azlığı ve sağkalım avantajı ile öne çıkmıştır. Yine MDV3100 farklı mekanizmayla etkileyen bir antiandrojen olarak belirgin sağkalım avantajı sağlamıştır.

Cabazitaxel ve prednizolon kombinasyon tedavisi klinik olarak önemli bir antitümöral aktivite göstermektedir ve Docetaxel tedavisi sonrası progresyon gösteren hastalarda sağkalım artışı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Tannock IF, de Wit R, Berry W et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12
2. 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: 1513–20
3. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D et al. Castration resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009; 56: 594–605
4. Berthold DR, Sternberg CN, Tannock IF. Management of advanced prostate cancer after first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8247–52
5. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2010;106:974-8
6. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncol Rep* 2008; 20: 891–6
7. Jankovic B, Beardsley E, Chi K. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: a population based analysis. *Genitourin Cancers Symp* 2008; Abstract 196.
8. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiell A et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2010; 107: 234–239
9. Ross R, Beer T, Jacobus S et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112: 521–6.
10. Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008; 54: 1089–96
11. Caffo, O.; Sava, T.; Comploj, E.; Giampaolo, M.A.; Segati, R.; Valduga, F.; Cetto, G.; Galligioni, E. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urol. Oncol.*, 2010, 28(2), 152-156.
12. Geller J, Albert JD, Nachtsheim DA, Loza D. Comparison of prostatic cancer tissue dihydrotestosterone levels at the time of relapse following orchiectomy or estrogen therapy. *J Urol* 1984;132:693-6.
13. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-24. [Erratum, *N Engl J Med* 1989;321:1420.]
14. Titus MA, Schell MJ, Lih FB, Tomer KB, Mohler JL. Testosterone and dihydro- testosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4653-7
15. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164:217-27.
16. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:2815-25.
17. 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;68:4447-54.
18. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10:33-9.
19. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH III, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-8.
20. Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:5033-41.
21. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, et al. Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3850-6.
22. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem* 1995;38:2463-71.
23. Attard G, Belldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:1241-6.
24. Barrie SE, Haynes BP, Potter GA, et al. Biochemistry and pharmacokinetics of potent non-steroidal cytochrome P450(17alpha) inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:347-51.
25. Jarman M, Barrie SE, Llera JM. The 16,17-double bond is needed for irreversible inhibition of human cytochrome p45017alpha by abiraterone (17-(3-pyridyl)androsta-5, 16-dien-3beta-ol) and related steroidal inhibitors. *J Med Chem* 1998;41: 5375-81.
26. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:6407-15.
27. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742-8.
28. Attard G, Reid AH, de Bono JS. Abiraterone acetate is well tolerated without concomitant use of corticosteroids. *J Clin Oncol* 2010;28(29):e560-e561.
29. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26:4563-71.
30. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496-501.
31. Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28:1489-95.
32. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1481-8.
33. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 364(21):1995-2005. Epub 2011/05/27.
34. Cisternino S, Bourasset F, Archimbaud Y, Semiond D, Sanderink G, Scherrmann JM. Nonlinear accumulation in the brain of the new taxoid TXD258 following saturation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier in mice and rats. *Br J Pharmacol*. 2003;138(7):1367-75. Epub 2003/04/25, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjpp.0705150>.
35. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, Debono JS, Goetz AD, Ochoa L, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):723-30. Epub 2009/01/17, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0596>.
36. Bissery C, Bouchard H, Riou JF, Vrignaud P, Combeau C, Bourzat JD, et al. Preclinical evaluation of TXD258, a novel taxoid. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2000;41:abstract 1364.
37. Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, Chan A, Goncalves A, Schwartzmann G, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1547-52. Epub 2008/04/26.
38. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. A subgroup analysis of the TROPIC trial exploring reason for discontinuation of prior docetaxel and survival outcome of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): Abstract 4526.

39. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 376(9747):1147-54. Epub 2010/10/05.
40. Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al. Development of a secondgeneration antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–90.
41. 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: 1437–46.
42. NIH Clinical Trials Database. Safety and efficacy study of MDV3100 in patients with castration-resistant prostate cancer who have been previously treated with docetaxelbased chemotherapy (AFFIRM). Study NCT00974311. 2009. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00974311>.
43. NIH Clinical Trials Database . A Study to Test if MDV3100 is Effective and Safe in Prostate Cancer Patients Who Have Never Had Hormone Therapy. Study NCT01302041. 2011. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302041?term=NCT01302041&rank=1>
44. NIH Clinical Trials Database . A Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer. Study NCT01288911. 2011. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288911?term>
45. NIH Clinical Trials Database. A safety and efficacy study of oral MDV3100 in chemotherapy-naive patients with progressive metastatic prostate cancer (PREVAIL). Study NCT01212991. 2010. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01212991>