

# Hormon resistan prostat kanserinde sipuleucel-T immünoterapisi

Dr. Çağ Çal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

## Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer

Kantoff, Philip W. M.D., Higano, Celestia S. M.D., Shore, Neal D. M.D., Berger, Roy E. M.D., Small, Eric J. M.D., Penson, David F. M.D., Redfern, Charles H. M.D., Ferrari, Anna C. M.D., Dreicer, Robert M.D., Sims, Robert B. M.D., Xu, Yi Ph.D., Frohlich, Mark W. M.D., Schellhammer, Paul F. M.D., the IMPACT Study Investigators

From the Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston (P.W.K.), School of Medicine, University of Washington, Seattle Cancer Care Alliance, Seattle (C.S.H.), Carolina Urologic Research Center, Myrtle Beach, SC (N.D.S.), School of Medicine, SUNY at Stony Brook, Stony Brook, NY (E.R.B.), Urologic Oncology Program, University of California San Francisco, San Francisco (E.J.S.), Vanderbilt University Medical Center, Nashville (D.F.P.), Sharp Healthcare, San Diego, CA (C.H.R.), New York University Clinical Cancer Center, New York University Langone Medical Center, New York (A.C.F.), Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland (R.D.), Dendreon Corporation, Seattle (R.B.S., Y.X., M.W.F.), and Eastern Virginia Medical School, Norfolk (P.F.S.). Address reprint requests to Dr. Kantoff at the Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, 44 Binney St., Dana 1230, Boston, MA 02115, or at philip\_kantoff@dfci.harvard.edu.

The New England Journal of Medicine Volume 363(5), 29 July 2010, p 411-422

### ABSTRACT

**Background:** Sipuleucel-T, an autologous active cellular immunotherapy, has shown evidence of efficacy in reducing the risk of death among men with metastatic castration-resistant prostate cancer.

**Methods:** In this double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 trial, we randomly assigned 512 patients in a 2:1 ratio to receive either sipuleucel-T (341 patients) or placebo (171 patients) administered intravenously every 2 weeks, for a total of three infusions. The primary end point was overall survival, analyzed by means of a stratified Cox regression model adjusted for baseline levels of serum prostate-specific antigen (PSA) and lactate dehydrogenase.

**Results:** In the sipuleucel-T group, there was a relative reduction of 22% in the risk of death as compared with the placebo group (hazard ratio, 0.78; 95% confidence interval [CI], 0.61 to 0.98; P=0.03). This reduction represented a 4.1-month improvement in median survival (25.8 months in the sipuleucel-T group vs. 21.7 months in the placebo group). The 36-month survival probability was 31.7% in the sipuleucel-T group versus 23.0% in the placebo group. The treatment effect was also observed with the use of an unadjusted Cox model and a log-rank test (hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.61 to 0.97; P=0.02) and after adjustment for use of docetaxel after the study therapy (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.62 to 0.98; P=0.03). The time to objective disease progression was similar in the two study groups. Immune responses to the immunizing antigen were observed in patients who received sipuleucel-T. Adverse events that were more frequently reported in the sipuleucel-T group than in the placebo group included chills, fever, and headache.

**Conclusions:** The use of sipuleucel-T prolonged overall survival among men with metastatic castration-resistant prostate cancer. No effect on the time to disease progression was observed.

### ÖZET

**Geçmiş:** Otolog aktif hücreli immünoterapötik olan sipuleucel-T metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserli erkeklerin ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir.

**Yöntem:** Çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli faz 3 çalışmaya 512 olgu 2:1 oranlaması ile sipuleucel-T (341 hasta) ve plasebo (171 hasta) grubu olarak dahil edildi. Uygulamalar toplam 3 infüzyon olacak şekilde 2 hafta aralarla gerçekleştirildi. Çalışmanın birincil çıkarımının genel sağ kalım olması hedeflenerek analizler stratifiye Cox regresyon modeli kullanılarak başlangıç serum PSA ve LDH değerleri kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Sipuleucel-T grubunda plasebo grubuna göre göreceli ölüm riskinde azalma %22 (hazard oranı, 0.78; 95% güven aralığı [CI], 0.61 to 0.98; P=0.03) olarak belirlendi. Bu azalmaya bağlı olarak ortanca yaşam süresi 4.1 ay (tedavi grubunda 25.8 ay / plasebo grubunda 21.7 ay) oldu. Yaşa süresinin 36 aylık değerlendirmesinde sipuleucel-T tedavisi %31.7 ve plasebo grubu %23 oranı elde edilecektir. Tedavinin etkisi unadjusted Cox modeli ve log-rank testinin (hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.61 to 0.97; P=0.02) yanı sıra çalışma tedavisinin ardından dositaksel kullanımı (hazard oranı, 0.78; 95% CI, 0.62 to 0.98; P=0.03) için de söz konusudur. Hastalığın objektif progresyonuna kadar geçen zamanda gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır. Bağışıklık oluşturan antijene immün yanıt sipuleuce tedavisi alan hastalarda gözlemlendi. Üşüme, ateş ve baş ağrısı gibi yan etkiler plasebo grubuna göre sipuleucel-T grubunda daha sık saptandı.

**Sonuçlar:** Sipuleucel-T tedavisi mKDPK hastalarında genel sağ kalımı uzatmaktadır. Hastalık progresyon zamanına yönelik herhangi bir etki bulunmamaktadır.

**A**merika Birleşik Devletleri'nde cilt kanserinden sonra en sık görülen malignite olan prostat tümörü kanserli erkekler arasında en sık ölüm nedenidir (1). Organa sınırlı hastalıkta cerrahi ya da radyoterapi ile tam tedavi sağlanabilirse de yaklaşık %20-30 hastada hastalık nüks edebilir. Hastalık nüksünden sonra sıklıkla androjen baskılama tedavileri uygulanır ancak başlangıçta etkin olan bu tedaviye karşı çoğu hastada direnç gelişir (2). Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastaların değerlendirildiği faz III çalışmalarında ortalama yaşam süresi 12.2- 21.7 ay arasında değişmektedir (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Hastalığın bu evresindeki olgularda kullanımı onaylanan kemoterapötik ilaç olan dositaksel ile tedavi edilen hastalarda yaşam süresi mitoksantron tedavisiyle karşılaştırıldığında 2-3 ay uzamaktadır (8, 9, 10). Glikokortikoidlerle birlikte kullanıldığında mitoksantron palayatif etki göstermesine rağmen yaşam süresini uzatmaz (11, 12).

Bir kanser aşısı çeşidi olan Sipuleucel-T aktif hücre immunoterapötikidir ve otolog periferik kan mononükleer hücreleri (PBMCs) içerir (13). Bu hücreler ek vivo ortamda rekombinant füzyon proteini (PA2024) ile aktiflenmiş antijen taşıyan hücrelerdir.

Sipuleucel-T tedavisinin plasebo kontrollü olarak araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli (mKDPK) 127 olgunun tedavi edildiği çalışmada sipuleucel-T grubunda plaseboya göre ölüm riskinde %41 rölatif azalma saptandı (hazard oranı tedavi grubu, 0.59; 95% güven aralığı [CI], 0.39 ila 0.88; P=0.01) (14, 15). Diğer plasebo kontrollü çalışmada ise sipuleucel-T grubunun yaşam süresinde bir uzama eğilimi bulunmasına karşın istatistiksel bir farklılık gösterilemedi (15). Her iki çalışmada da hastalığın ilerleme (progresyon) zamanına tedavinin anlamlı bir etki yaptığı da gözlenmedi.

Bu bulguların ardından, yaşam süresine ilişkin verileri onamak için IMPACT Grubu (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment) çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmayı tasarladı. Genel yaşam süresinin birincil sonuç noktası olarak belirlendiği bu çalışmaya 512 mKDPK dahil edildi.

## Yöntem

Yaşam süresi beklentisi 6 aydan fazla olan, herhangi bir Gleason skorunda, minimal hastalığı olan, serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 5ng/ml üzerinde, serum testosteron seviyesi <50ng/dL (<17nmol/L), klinik hastalık bulgularında veya serum PSA değerine göre ilerleme olduğu belirlenen olgular

çalışmaya dahil edildiler. ECOG Performans Skorunun  $2 \leq$  olması, visseral metastaz, patolojik uzun kemik kırığı, spinal kord basısı bulunanların yanı sıra 28 gün öncesine kadar prostat kanseri nedeniyle kortikostero-id tedavisi, eksternal radyoterapi, cerrahi ya da sistemik tedavi (tıbbi veya cerrahi kastrasyon hariç) uygulanan hastalar çalışmaya alınmadılar.

## Bulgular

Çalışmaya 75 ayrı merkezden dahil edilen 341 hasta sipuleucel-T ve 171 olgu plasebo ile tedavi aldılar. Olgulara %98.8 oranında en az bir lökoferezis ve %97.1 oranında en az bir infüzyon uygulaması yapılabildi. Üç infüzyonu %92.2 düzeyinde olgu tamamlayabildi. İlk infüzyondan son infüzyona kadar geçen süre 32-119 gün (ortalama 28 gün) arasında değişmektedir.

Hastaların ortalama yaşı 72 yıldır. Tüm hastaların geçmişinde androjen baskılama tedavisi bulunmasına karşın %82 olgu kombine androjen baskılama tedavisi almıştı. Ayrıca %53.9 olguya radyoterapi (prostata veya prostat lojuna), %35.2 hastaya cerrahi ve %18.2 vakaya ise kemoterapi uygulanmıştı.

## Etkinlik

Ortalama 34.1 aylık izlem süresinde sipuleucel-t grubunda %61.8 (210/341 hasta) ve plasebo grubunda %70.8 (121/171 hasta) yaşamını yitirdi. Bu dönem için göreceli ölüm riskindeki azalma tedavi grubu lehine %22 olarak bulundu (p=0.03). Sipuleucel-T tedavisi alan hastaların prostat kanserinden ölüm riski oranındaki azalma benzer şekilde diğer nedenlere bağlı ölüm oranlarındaki azalmada da (hazard oranı, 0.77; 95% CI, 0.61 - 0.98; P=0.04) saptandı.

Ortalama yaşam süresi tedavi grubunda (25.8 ay) plasebo grubuna (21.7 ay) göre 4.1 ay daha uzundur. Çalışma gruplarına randomizasyonun ardından 36 aylık izlemde sipuleucel-T grubundaki hastaların sağ kalım oranlarının %31.7 ve plasebo grubundaki olguların ise %23 olması beklenmektedir.

## İmmün Yanıt

Sipuleucel-T tedavisi uygulanan olgu grubunda objektif hastalık progresyon zamanı ortalama 14.6 hafta iken plasebo grubunda 14.4 hafta olarak belirlendi (p=0.63). Klinik progresyon zamanında da istatistiksel anlamlı farklılık (p=0.40) bulunamadı. Bununla beraber, tedavi grubundaki bir hasta da kısmi objektif yanıt sağlandı. Tedavi uygulamasından sonraki en az 4 haftada %50 PSA düzeyi gerilemesi sipuleucel-T grubunda

da %2.6 ve plasebo grubunda %1.3 hastada elde edildi.

Beklendiği gibi sipuleucel-T tedavisi sonrası PA2024 ve prostatik asit fosfataz antijenlerine karşı antikor düzeyininin 400 olması plasebo uygulanan hastalardan daha sık (sırasıyla, %66.2 / %2.9 ve %28.5 / %1.4) saptandı. Altıncı haftada T-hücre proliferasyonu yanıtı da tedavi grubunda belirgin olarak daha yüksektir (sırasıyla, PA2024 için %73 / %12.1 ve prostatik asit fosfataz için %27.3 / %8).

PA2024 ve prostatik asit fosfataza yönelik antikor titresi 400< olan hastaların yaşam süresi  $\leq 400$  düzeyine ulaşanlardan daha uzun (p<0.001 ve p<0.08) olmaktadır. T-hücre proliferasyonu yanıtı ile yaşam süresi arasında ise herhangi bir ilişki belirlenemedi.

## Yan Etkiler

Sipuleucel-T tedavisine bağlı gözlenen yan etkiler kabul edilebilir şiddette ve özelliğindedir. Üşüme (%51.2), ateş (%22.5), halsizlik (%16), bulantı (%14.2) ve baş ağrısı (%10.7) oranında görülmektedir. Diğer yan etkiler grip benzeri yakınmalar, kas ağrısı, hipertansiyon, hiperhidrozis ve kasık ağrısıdır. Kasık ağrısı dışındaki yakınmalar infüzyondan sonraki bir günde ortadan kalmaktadır.

Tedavi ve plasebo grupları arasında serebrovasküler sorunlar gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

## Tartışma

Araştırmacılar, kanser tedavisi için kullandıkları sipuleucel-T aşısının mKDPK hastalarının genel yaşam süresine önemli oranda katkı sağlandığını düşünmektedirler. Buna göre 3 yıllık izlemde sipuleucel-T tedavisi ile hastalarda 4.1 ay yaşam süresi uzaması öngörülmektedir. Elde edilen sonuçlar geçmişte yapılan sipuleucel-T çalışmalarının birisi ile uyumlu verileri (14) gösterirken uygulamanın yaşam süresine katkısının olmadığını belirleyen diğer çalışmadan ayrılmaktadır.

Sipuleucel-T tedavisine alınan yanıt ile genel sağkalıma etki eden prognostik faktörler (yüksek PSA, LDH, alkalin fosfataz düzeylerine ek olarak kemik metastazı sayısının fazla olması, yüksek Gleason skoru, düşük performans durumu, ağrının bulunması gibi) arasında da ilinti bulunmaktadır.

Genel sağkalıma olumlu etkinin belirlenmesine karşın sipuleucel-T tedavisi ile hastalığın objektif olarak progresyonuna kadar geçen sürede plasebo grubuna bir üstünlük gösterilememiştir. Bu durum, aktif immunoterapi ile elde edilen antitümör yanıtın gecikmesine bağlı olabilir (16). Birçok randomize çalışmada da objektif progresyonu önle-

**Tablo 1.**

<b>Etken</b>	<b>Mekanizma / Hedef</b>	<b>Klinik Kullanım Düzeyi</b>
İmmünoterapi		
GVAX	Allojenik GM-CSF sekrete eden hücre tabanlı immünoterapi	Faz III çalışmaları tamamlandı
Sipuleucel-T	Otolog Prostatik Asit Fosfataz yüklenmiş dendritik hücre tabanlı immünoterapi	Faz III çalışmaları tamamlandı, FDA düşük metastaz yoğunluğu olan KDPK hastalarında kullanımı onaylandı
ProstVac	PSA taşıyan Poxvirus vektör aşısı	Faz II çalışmaları tamamlandı, Faz III çalışmalar planlanıyor
pTVG-HP	Prostatik Asit Fosfataz kodlanmış DNA aşısı	Faz I / II çalışmaları tamamlandı
Kontrol Noktası İnhibitörleri		
Ipilimumab	İnsan anti-CTLA-4 monoklonal antikorları	Faz II çalışmaları tamamlandı (Faz III çalışmaları başlayacak)
MDX-1106	İnsan anti-PD-1 monoklonal antikor	Faz I çalışmaları tamamlandı (Faz Ib çalışmaları başlayacak)

me zamanının genel yaşam süresini öngörmeye güvenilir bir gösterge olmadığı belirlenmiştir (14, 17, 18).

Sipuleucel-T tedavisi genel olarak hastalar tarafından tolere edilebilen bir uygulamadır ve çoğu hastaya 3 infüzyon yapılabilmektedir. Tedaviye bağlı gözlenen yan etkiler sitokin salınımı ile ilintilidir (19).

Sonuç olarak, sipuleucel-T tedavisi asemptomatik ya da minimal semptomatik mKDPK hastalarının yaşam süresini uzatmaktadır. Bununla beraber, progresyona kadar geçen süreye etkisi yoktur. Tedavinin ateş ve üşüme gibi infüzyonal yan etkileri düşük şiddettedir. Tedavi yaklaşık bir ayda tamamlanmakta ve kemoterapi gibi ardından uygulanabilecek tedavileri engellemektedir.

## YORUM

Kanserle mücadelenin en akılcı yolu bu hastalığın gelişmesine neden olan faktörleri yaşam ortamlarımızdan uzaklaştırmaktır. Ancak bu amaca yönelik çabalara rağmen kontrol edilemeyen faktörler nedeniyle kanser hastalığının insanlık aleminin gündeminden yok edilmesi mümkün görünmemektedir. Bu durumda, hekimlerin erken tanı, kabul edilebilir yan etkilerle etkin tedavi gibi konularda çalışmalarını yoğunlaştırmaları zorunludur.

Prostat kanserinin tedavisinde kastrasyonun rolünün belirlenmesi gibi tanıda serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyinin öneminin ortaya konulması da bu hastalıkla mücadelede büyük aşama sağladı. Erken tanı ve tedavideki gelişmelerle belirli hasta

gruplarında ciddi başarılar kazanılırken maa- lesef metastatik, ileri evre hastalığa sahip olgularda kalıcı tedavi sağlanmasında devrim niteliğinde bir gelişme henüz elde edilemedi. Metastatik prostat kanseri hastaları androjen baskılama tedavileri ile elde edilen geçici hastalık kontrolünün ardından çok uzun olmayan bir süre içerisinde yaşam tehdidi ile yüz yüze kalmaya devam ediyorlar.

Kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında yaşam süresinin dositaksel tedaviyle uzatılabileceğinin gösterilmesi ürologları umutlandırdı (8, 9). Ancak dositaksel tedavisi de hastalarımızda kalıcı kanser tedavisi sağlayamamaktadır.

Kanser ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki ve immün sistemin uyarılmasının kanserli hücelere karşı tedavi imkanı sağlayabileceği bilinmektedir. Renal hücreli kanser ve melanomun aksine prostat kanserinin bağışıklık sistemini etkileyerek tedavi edilebileceği geleneksel olarak kabul görmemektedir. Oysa prostat kanseri yavaş ilerleyen bir tümör tipi (20) olduğu için antitümör yanıtın oluşturulması ve bağışıklık sistemini baskılayıcı etkinin ortadan kaldırılması için gerekli zaman bulunmaktadır. Ayrıca prostat kanserinin spontan otoantikorları uyarılabilmesi bu hastalığın bilinenin aksine daha immünojenik olduğunu gösterir (21). Ek olarak, prostat kanseri progresyonuna yönelik proteomik ve mikroyarray çalışmaları ile tümör antijeni olarak kullanılacak birkaç göreceli olarak dokuya özel protein tanımlanabildi (22, 23). Tüm bunların yanı sıra, immün kontrol noktalarının bloke edilmesi, androjen baskılması veya

radoterapi gibi daha az tolere edilebilir uygulamalarla immünoterapinin birlikte kullanımını prostat kanserine karşı yanıtı oluşturduğu laboratuvar verileri ile kanıtlandı (24, 25).

Bugün için prostat kanserinin tedavisinde gündemde olan immünoterapi seçenekleri tabloda ter almaktadır.

Sipuleucel-T tedavisinde hastanın periferik kan mononükleer hücreleri toplanarak prostatik asit fosfataz (PAP) ile eşleştirilmiş GM-CSF proteini ile inkübe edilmektedir (26). Hücre membranında yerleşiyor olması ve PAP' a karşı dendritik hücre aşılmasının prelinik çalışmalarda verileri nedeniyle immünoterapi için PAP kullanıldı. Teorik olarak bu uygulamanın en önemli avantajı PAP antijeni taşıyan hücreleri ortadan kaldırabilmesidir. Pratik uygulamada aşının hastalar tarafından daha az yan etkiyle iyi tolere edilmesi bu görüşü desteklemektedir.

Sipuleucel-T tedavisinin asemptomatik 127 mKDPK hastasında etkinliğinin araştırıldığı ilk Faz II/III çalışmada hastalık ya da ağrı progresyonuna kadar geçen zamanda bir farklılık elde edilemedi de genel sağkalımda uzama gözlenmişti (14). Bu çalışmanın ardından 98 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada ise genel yaşam süresinde benzeri bir başarı elde edilemedi (27).

Bu iki çalışmanın, post hoc-pooled analizlerinde (n=225) ara grupta yer alan hastalarda yaşam süresi avantajı (sipuleucel-T grubu 23.2 ay / plasebo grubu 18.9 ay) olduğu (hazard oranı 1.5; p=0.01) belirlendi (15).

Son olarak IMPACT grubu ile FDA gözetiminde gerçekleştirilen bu çalışmada sipuleucel-T tedavisi ile mKDPK olgularında ortanca yaşam süresine plasebo grubu ile karşılaştırıldığında olumlu bir katkının sağlandığı saptandı. Bu çalışmada da tedaviye PSA yanıtında ya da hastalık progresyonuna kadar geçen sürede olumlu bir katkı gösterilemedi.

mKDPK olgularına yönelik tedavilerde immünoterapi temelli uygulamalarla elde edilen umut verici sonuçlara rağmen çok sayıda yanıtlanması gereken soru bulunmaktadır. İmmünoterapi için uygun zamanın belirlenmesi, klinik ve immünojenik yanıt ölçütlerinin tanımlanması ve diğer tedavilerle immünoterapi uygulamalarının birlikte kullanımını için ideal kombinasyonların yapılması bunların önde gelenleridir.

Metastatik prostat kanseri hastalarında androjen baskılama tedavilerinin ardından kısa/orta vadede yaşanacak progresyonla beraber hekim ve hastaların çaresizliği yıllardır aşılammış bir sorundur. Kemoterapi ve immünoterapi uygulamaları ile kısa sürelerle de olsa genel sağ kalıma olumlu etkilerin elde edilmesi hepimizin geleceğe daha ümitle bakmamıza olanak tanımaktadır.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
2. Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, eds. Prostate cancer: principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
3. Higano C, Saad F, Somer B, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer versus docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). Presented at the 2009 Genitourinary Cancers Symposium, Orlando, FL, February 26-28, 2009. (Accessed July 2, 2010, at [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=64&abstractID=20543](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=64&abstractID=20543).)
4. Small E, Demkow T, Gerritsen WR, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). Presented at the 2009 Genitourinary Cancers Symposium, Orlando, FL, February 26-28, 2009. (Accessed July 2, 2010, at [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=64&abstractID=20295](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=64&abstractID=20295).)
5. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
6. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1959-66
7. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5431-8.
8. 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.
9. 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: 1502-12.
10. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-5
11. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-13.
12. 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: 1756-64.
13. Goldman B, DeFrancesco L. The cancer vaccine roller coaster. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 129-39.
14. 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: 3089-94.
15. 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: 3670-9.
16. Draft Guidance for Industry: clinical considerations for therapeutic cancer vaccines. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2009.
17. James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009; 55: 1112-23.
18. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099-105.
19. Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94: 2217-24.
20. Coffey DS, Isaacs JT. Control of prostate growth. *Urology* 1981; 17: 17-24.
21. Wang X, Yu J, Sreekumar A, et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1224-35.
22. Taylor BS, Varambally S, Chinnaiyan AM. Differential proteomic alterations between localised and metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 2217-24.
23. Rhodes DR, Barrette TR, Rubin MA, et al. Meta-analysis of microarrays: interstudy validation of gene expression profiles reveals pathway dysregulation in prostate cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 4427-33.
24. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006; 90:51-81.
25. Arlen PM, Mohebtash M, Madan RA, Gulley JL. Promising novel immunotherapies and combinations for prostate cancer. *Future Oncol* 2009; 5: 187- 96.
26. Harzstark AL, Small EJ. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer. *Drugs Today* 2008; 44: 271-78.
27. Dendreon Inc. Dendreon's second randomized phase 3 D9902A trial of Provenge extends survival in patients with advanced prostate cancer (press release 10/31/2005). Available at <http://investor.dendreon.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=178106>. [Accessed on 8 December 2009]