

BÖLÜM 8

KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

Cihan TOKTAŞ¹

Androjen Baskılama Tedavisi (ABT) İlk olarak Huggins ve Hodges tarafından 1941 yılında prostat kanseri hastalarında androjen baskılanmasının tedavi (ABT) edici etkisinin gösterilmesinden sonra ABT lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserinde temel tedaviler haline gelmiştir (1). Androjen baskılanması cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) ve medikal kastrasyon (monoterapi ya da maksimal androjen blokajı) olarak iki şekilde sağlanabilir. Hastalarda ilk zamanlarda bu tedavilere cevap oranları oldukça yüksek olsa da sonraki dönemlerde hastalık ilerler ve non-metastatik ya da metastatik kastrasyon dirençli döneme girer. Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) androjen reseptör (AR) bağımlı ve bağımsız olmak üzere birbiri ile iç içe girmiş karmaşık mekanizmalar sonucunda gerçekleşmektedir

A-KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ TANIMI

Bir hastanın KDPK olarak kabul edilebilmesi için serum testosteronunun 50 ng/dl (< 1.7 nmol/L) düzeyini altında olması ve eş zamanlı biyokimyasal ve/veya radyolojik progresyon görülmesi gerekmektedir. Ayrıca; bu hastalarda tüm hormonal alternatif yöntemlerin (değişim, kombinasyon, geri çekme) kastre düzeylerde denenmiş olması ve buna rağmen progresyonun (biyokimyasal ve/veya radyolojik) devam etmesi gerekmektedir.

- Biyokimyasal progresyon
- PSA > 2 ng/ml ve
- 1 hafta arayla ölçülen 3 PSA değerinden en az 2 tanesinin nadir değerden en az % 50 fazla olması
- Radyolojik progresyon
- Kemik taramalarında en az 2 yeni metastatik lezyon veya
- RECIST(solid doku tümörlerinde cevap değerlendirme) kriterlerine göre değerlendirme sonucu yumuşak doku lezyonu varlığı

1 Dr. Öğr. Üyesi, Denizli Özel Sağlık Hastanesi, drctoktas@hotmail.com

Tanı aşamasında hastaların semptom varlığı/düzeyleri tek başına yeterli bir kriter değildir. Semptom durumu tedavi aşamasında belirleyici olmaktadır.

Hangi hastanın kastrasyon dirençli düzeye ilerleyeceği ve ilerleme mekanizmaları net olarak aydınlatılamamıştır, fakat androjen reseptörleri düzeyinde izlenen overekspresyonlar ve mutasyonlar konusunda yapılan çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Bu hastalarda AR-V7 varyant varlığının kastrasyon direncini belirleyebileceği ve bu durumun kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir(2)

B-KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Avrupa Üroloji Derneği 2022 Prostat kanseri kılavuzunda kastrasyona dirençli prostat kanserinin birinci basamak tedavisinde doğruluğu kanıtlanmış herhangi bir prediktif faktör var olmadığı için en etkili ilaç konusunda net olarak bir öneri yapılamayacağı kanıt düzeyi 3 olarak belirtilmektedir.

Bu hastalarda tedavinin esas amacı sağ kalımı uzatmak ve hastaların hayat kalitesini iyileştirmektir. Tedavi seçiminde birçok faktör etkilidir. Bu faktörler;

- Hormon duyarlı evrede(metastatik veya non-metastatik) aldığı tedaviler
- Kastrasyon duyarlı evrede daha önce aldığı tedaviler
- Daha önce aldığı tedavilere cevap oranı ve tedavi sonrası ilerleme hızı
- Tümör yükü, viseral metastaz, hastanın semptomatik olması
- Hastanın ek hastalıkları, performansı ve yaşam beklentisi olarak sıralanabilir.
- Ayrıca bu tür hastaların klinik çalışmalara dâhil olmaları da sağlanabilir.

Eğer ulaşılabilir ise bu hastalarda genetik ve histolojik varyantlar ayrıca farklı ajanların kullanımına olanak sağlayabilecek DNA tamir defektleri de araştırılmaktadır. Hastalardaki genetik çalışmalar mümkünse metastatik kanser dokusundan yapılmalıdır. Fakat mümkün olmadığı durumlarda primer prostat kanseri dokusundan ve hatta dolaşımdaki kanser hücrelerinden de yapılabilir (3)

B-1-METASTATİK OLMAYAN KDPK TEDAVİ

Bu evrede hastaların büyük bir kısmı aseptomatiktir. Bu aşamada yapılacak doğru bir planlama ve yakın PSA takibi hastaların hem metastatik ve semptomatik evreye geçişini geciktirecek hem de bu evreye geçtiklerinde daha erken tanı almalarını sağlayacaktır. Ayrıca hastaların PSA düzeylerinin yakın takibi nadir PSA, ikilenme zamanının doğru hesaplanmasını sağlayacaktır. (4)

Unutulmamalıdır ki bu hastaların yaklaşık üçte biri 2 sene içinde konvansiyonel yöntemlerle saptanabilen kemik metastazı geliştirecektir. (3)

Kastrasyona dirençli ve kemik taraması, tomografide saptanabilen metastatik lezyonu olmayan hastalarda nadir PSA değeri, PSA velositesi ve PSA ikilenme zamanı değerleri ilk kemik metastazı gelişim süresi ayrıca kemik metastazsız yaşam süresi ve genel sağkalım süresi ile bağlantılıdır. (5)

Crawford ve arakadaşları tarafınca oluşturulan ileri evre prostat kanserinin radyografik değerlendirilmesi (RADAR) grubu, non-metastatik KDPK hastalarının PSA değeri 2 ng/ml seviyesine geldiğinde kemik taraması ve tomografi önermekte eğer bunlarda metastaz yoksa PSA 5 ng/ml ye ulaştığında tekrarlanmasını önermektedir. Sonrasında ise her 3 aylık PSA takiplerinde izlenen ikilenmelerde tekrar önermektedir. (6)

Semptomatik hastalarda ise metastazın daha erken tespit edilebilmesi için PSA düzeyinden bağımsız olarak PSMA PETCT, MRI gibi daha duyarlı teknikler uygulanmalıdır. (7)

Metastatik olmayan KDPK hastalarında yakın geçmişe kadar net bir görüş birliği yoktu. Bu durumun en önemli sebeplerinden biride etkinliği kanıtlanmış moleküllerin sınırlı olmasıydı. Bu hastalarda kullanılan en sık kullanılan ve eldeki tek yöntem geleneksel androjen baskılanmasına yönelik LHRH analogları ve bicalutamide gibi antiandrojenlerin kullanımınıdır. Progresyonu devam eden hastalarda ise antiandrojenin kesilmesi, doz artırımı, değişimi, LHRH değişimi ve adrenolitik moleküllerin (ketakanazol) kullanımını da içeren sekonder hormonal tedaviler kullanılmıştır. Fakat bu manipülasyonların sağkalıma olumlu etkisi kanıtlanamamıştır. Bu hastalarda her yeni değişiklik PSA üzerinde kısmi ve geçici bir etki oluşturmakta birlikte kalıcı bir etki sağlanamamaktaydı.

Bu hastalardaki tedavi protokolleri 2018 yılı şubat ayında Apalutamide molekülünün FDA onayı almasıyla değişmiştir. Apalutamide güçlü bir androjen reseptör antagonistidir ve metastatik olmayan KDPK hastalarında metastassız sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir(8) Aynı yılın temmuz ayında da yine bir androjen reseptör antagonisti olan enzalutamide molekülü de FDA onayı almıştır. Bu molekülün de plaseboya oranla metastassız sağ kalımı uzattığı PROSPER çalışmasında gösterilmiştir (9). Bu moleküllerin etkinliğini kanıtlayan çalışmalarda PSA > 2ng/ml ve psa ikilenme zamanı 10 aydan kısa olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Enzalutamide metastatik olmayan KDPK hastalarında apalutamide göre daha geç onay almasına rağmen, metastatik KDPK hastalarında birkaç sene daha önce onay almıştır. Bu moleküller ile daha ayrıntılı bilgi metastatik KDPK bölümünde verilecektir.

Ülkemizde metastatik olmayan KDPK tedavisinde 2022 itibariyle sadece mikrotubul depolimerizasyonu yoluyla apoptozisi uyaran bir ajan olan docetaxel kul-

lanılabilmektedir. Bu molekülden metastatik KDPK tedavisinde daha ayrıntılı bahsedilecektir.

B-2- METASTATİK KDPK TEDAVİ

Prostat kanseri hastalarında metastatik odaklar en sık kemiklerde izlenmektedir. Viseral organ (lenf nodu hariç) metastazı daha az oranda izlenmektedir. Kemik metastazı olmadan viseral metastaz ise daha nadir izlenmektedir. Bu hastalarda diğer bir önemli klinik durum ise kemik iliği tutulumuna bağlı görülen hematolojik problemlerdir. İlerleyen dönemlerde ise bu hastalarda obstruktif üropatiler ve onkolojik bir acil olan spinal kord kompresyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Hastaların bir kısmı metastatik odaklara bağlı şikâyetlerden dolayı (yürüme şikâyetleri, sırt ağrısı) tetkik ve hatta opere edildikten sonra da tanı alabilmektedir, yani metastatik prostat kanserli hastalar farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. İşte bu yüzden bu hastalarda tedavi süreci planlanmadan hasta tam ve net olarak değerlendirilmelidir. Hastanın metastatik lezyonlarının varlığı ve yeri, biyokimyasal ve klinik progresyon süreleri ve süreçleri, semptom varlık ve derecesi gibi hastaya özel bilgiler özenle kaydedilmelidir.

Bu hastaların tedavi sürecinde ABT devamının etkisi tartışmalıdır. Sadece birkaç çalışmada sınırlı etkisi gösterilebilmiştir.(10,11)Fakat düşük yan etki profili nedeniyle genel uygulama ABT'nin diğer tedavilerle birlikte sürdürülmesi yönündedir.

Metastatik KDPK tedavisinde kullanılan moleküller esas olarak sitotoksik ajanlar, yeni nesil hormonal tedaviler ve immunoterapi ajanları olarak olarak 3 ana gruba ayrılabilir. Pratik uygulamada ise birinci basamak ve ikinci basamak olarak gruplandırılırlar.

B-2-1 METASTATİK KPDK'DA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

B-2-1-A Yeni Nesil Hormonal Tedaviler

Abiraterone

Standart AB tedavisinde kullanılan LHRH üzerinde etki eden ilaçlar sadece testiküler androjen sentezini bloke eder. Bu süreçte toplam androjen üretiminin % 10' unu oluşturan adrenal ve diğer ekstragonadal dokulardan salınan androjenler etkilenmezler. Ayrıca prostat kanseri dokusunun kendisinin de bağımsız endojen androjen üretimi (12)olduğu ve bu hastalarda CYP17 overekspresyonu (13) olduğu gösterilmiştir.

Abirateron asetat androjen sentezinde görev alan sitokrom p450 izoform 17 (CYP 17) üzerinden 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini selektif olarak inhibe eden ve oral kullanılabilen bir ajandır. Yapılan çalışmalarda abirateronun hem docetaksel öncesi(14) hem de docetaksel sonrası(15) PSA düzeyinde % 50'den fazla azalma sağladığı gösterilmiştir.

Kemonaif hastalarda abirateron+prednison kullanımının plasebo+prednison kullanımına oranla radyolojik progresyonsuz sağkalım (16) ve genel sağkalım(17) sürelerini anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır. Tedavi kullanım dozları 1000 mg/gün Abirateron ve 5 mg/gün Prednizolon şeklindedir. Bu çalışmalara asemptomatik veya hafif düzeyde semptomatik hastalar dâhil edilmiş ayrıca viseral metastazı olan hastalar dâhil edilmemiştir. Heriki çalışmada da mineralokortikoid fazla salınımına bağlı grade 1-2 düzeyinde yan etkiler plaseboya oranla daha yüksek oranda izlenmiştir.

Abirateron önce 2011 yılında docetaxel tedavisi sonrası için onay almıştır. Sonrasında ise yukarıdaki çalışmalar neticesinde docetaxel öncesi kullanım için de FDA onayı almış bir moleküldür.

Enzatulamide

Hastalar metastatik hale geldikten sonra da androjen reseptörleri ile bağlantılı tedavi yöntemleri devam etmektedir. Bu gruptaki ajanlardan bir tanesi olan enzatulamide bir nonsteroidal bir oral anti androjendir.(18) Bu molekülün daha önceki yıllarda kullanılan bicalutamide gibi geleneksel androjen antagonisti moleküllerden en belirgin farkı kastrasyon dirençli aşamada görülen androjen reseptör overekspresyonu(19) durumunda dahi devam eden pür antagonistik etki göstermesidir. Çünkü geleneksel moleküllerin kısmi agonistik etkileri de mevcuttur. Enzatulamide ayrıca androjen reseptörünün intrastoplazmik ve intranükleer yolları üzerinde de inhibitör etkiye sahiptir. (20) Bu ajanın abiraterona kıyasla uygulamadaki en büyük avantajı eş zamanlı prednison kullanımını gerektirmemesidir. Bu sayede hastalar prednison kullanımına bağlı komorbiditelerden de korunmaktadır.

Enzalutamidin sitotoksik tedavi almamış metastatik KDPK hastalarındaki etkinliği 1717 hastanın değerlendirildiği PREVAIL isimli çalışmada değerlendirilmiştir. (21)Bu çalışmada radyolojik progresyonsuz ve genel sağkalım oranları değerlendirilmiş ve plaseboya oranla enzalutamidin ölüm riskini %29 radyolojik progresyon riskini de % 81 oranında azalttığı gösterilmiştir.

B-2-1-B: Sitotoksik Kemoterapi

Mitoxantrone

Steroidlerle birlikte kullanımının ağrı dahil bazı hayat kalitesi parametrelerinde iyileşme sağladığı 1994 ve 1996 yıllarındaki çalışmalarla gösterilen(22,23) bu ajan 1997 yılında semptomatik KDPK hastalarında kullanımı için FDA onayı almıştır. Fakat sonrasında docetaksel tedavisinin keşfi ile mitoxantrone tedavisinin ilk basamak ajan olarak kullanımı ciddi anlamda azalmıştır. Bu ajan docetaksel tedavisine rağmen prognozu devam eden ve/veya docetaxel tedavisini tolere edemeyecek durumda olan hastalarda sınırlı kullanım alanına sahiptir.

Docetaksel

Metastatik olamayan KDPK tedavisinde de bahsedildiği gibi mikrotübül stabilizasyonu ile antimitotik etki gösteren bir taksan türevidir.2014 yılında prostat kanser tedavisinde bir dönüm noktası olarak değerlendirilebilecek 2 çalışma ile girmiştir.

TAX çalışmasında (24) toplamda 1006 hasta 3 kola ayrılmış ve mitoksantron kullanımı ile docetakselin haftalık 3 haftalık kullanımı karşılaştırılmıştır. Yirmi ay sonrasında yapılan değerlendirmede; 3 haftada bir 75 mg/m² docetaksel kullanımının diğer rejimlere oranla genel sağkalım, ağrı yanıtı ve PSA cevabında daha üstün olduğu gösterilmiştir.

SWOG (25) çalışmasında ise 770 hasta iki gruba ayrılmış ve docetaksel 3 haftada bir 60 mg/m² ile mitoxantrone karşılaştırılmış ve docetakselin genel sağkalımdaki üstünlüğü tekrar kanıtlanmıştır.

Bu çalışmalarda en sık görülen yan etkiler hematolojik, kardiyovasküler ve nöropatik yan etkilerdir. EAU kılavuzunda standart tedavi 3 haftada bir 75 mg/m² olarak tanımlanmış ve 10 küre kadar devam edilebileceği belirtilmiştir. Ayrıca kontrendikasyon varlığında ve hastada majör semptomlar yok ise prednison kullanılamayabileceği belirtilmiştir. Docetaxel kullanımında yaş tek başına bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır(26.)Sonrasında docetaksel ile kombine edilebilecek kullanılacak ikinci bir molekül araştırılmış fakat hiçbir çalışmada genel sağkalıma katkısı olan bir kombinasyon bulunamamıştır.

Sipuleucel-T; yeni nesil hormonal tedavi ve kemoterapi dışında metastatik KDPK tedavisinde 2010 (27) yılında yapılan bir çalışma ile FDA onayı almış fakat maliyet nedeniyle geniş bir kullanım alanı bulamamış olan ve Avrupa pazarında yer almayan bir yöntemdir. Bu yöntemde kişinin kendi periferik kanındaki CD 54+ dentritik hücrelerden elde edilen kişisel bir aşı olarak değerlendirilebilir. Hastaların aşuya genel toleransın iyi olmasına karşın uygulamadaki belir-

sizlikler, belirgin bir PSA yanıtı oluşturmaması yaygınlaşmasını kısıtlayan diğer olumsuzluklardır.

B-2-2 Metastatik KDPK 'De İkinci Basamak Tedavi

İkinci basamak tedavi günlük uygulamada docetaksel tedavisi almış ve sonrasında progresyon gösteren hastalardaki tedavi sürecini ifade etmektedir.

Kabazitaksel

Yeni nesil taksan derivesi olarak tanımlanabilecek olan Kabazitaksel öncesinde Dosetaksel tedavisi alan ve bu tedavi esnasında ve/veya sonrasında progresyon gösteren hastalar için geliştirilmiştir. Bu molekülün 2010 yılında FDA onayı almasını sağlayan TROPIC çalışmasında, Kabazitaksel ,Dosetaksel tedavisi sonrası progresyon gösteren 755 metastatik KDPK hastasında Mitoksanton' a karşı progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajı (sırası ile 15.1 vs 12.7 ay) gösterilmiştir. Bu çalışmada kabazitaksel grubundaki hastalara 3 haftada bir 25 mg/m² iv uygulanmıştır. Ancak hastalarda yüksek oranda hematolojik yan etkiler (%82 nötropeni ve %8 sepsis) görülmüştür. (28)

Sonrasında yan etkilerinden dolayı PROSELICA çalışmasında kabazitakselin 20 mg/m² uygulanmasının, 25mg/m² dozuna oranla grade 3-4 seviyesindeki yan etkilere daha az yol açtığı (% 40-%55) saptanmış ve bununla birlikte ortalama sağ kalımda bir düşme saptanmamıştır. (29)

Kabazitakselin FDA onayı almasını sağlayan TROPIC çalışmasında Kabazitaksel mitoksantronla karşılaştırmıştır ve etkili bulunmuştur. Kabazitakselin bu etkinliği akıllara docetakselin yerine birinci basamak kemoterapide kullanılabilme fikrini getirmiş ve bunun için 2017 yılında docetaksel ile kabazitakseli karşılaştıran FIRSTANA çalışması tasarlanmıştır. Bu çalışmada sonucunda kabazitakselin docetakse üstünlüğü gösterilememiştir, bu yüzden de kabazitaksel birinci basamak tedavide kendine yer bulamamıştır. (30)

Radyum-223

Radyoaktif bir ajan olan Radyum-223, genel sağ kalıma da katkısı olan ve bir kemik koruyucu tedavi olarak tanımlanabilir. Bu ajan iv enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Radyumun etkinliğinin araştırıldığı 921 hastalık bir çalışmada hem genel sağ kalımı uzattığı hem de kemik ağrılarını azaltıp yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir.(31) Günümüzde bu ajanın kullanımı kemik metastazı olan fakat viseral organ tutulumu olmayan hastalarda kullanılmaktadır.

Docetaksel tedavisi alan hastalarda docetaksel sonrası enzalutamide ve abirateronda kullanılmaktadır. Bu moleküllerden non-metastatik KDPK tedavisinde bahsedilmiştir.

Kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında primer olarak kanser tedavisi göz önünde olsa da bu hastalarda özellikle kemik metastazları başta olmak üzere hastaların yaşam kalitelerini ciddi oranda etkileyen diğer semptomatik olaylara yönelik tedavi gerekliliği de unutulmamalıdır. Bu hastalarda kemik kırıkları açısından özellikle de vertebral metastazlara bağlı gelişebilen spinal kord kompresyonuna karşı her zaman dikkatli olunmalıdır.

KDPK tedavisinde Anjiyogenez, c-Met Reseptörleri, Apoptotik Süreçler ve Hedefli DNA tamiri konularında da araştırmalar devam etmekte olup bu başlıklar altında yapılan çalışmalarda henüz onay almış ve klinik kullanıma girmiş bir molekül bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
2. Qu Y, Dai B, Ye D, et al Constitutively active AR-V7 plays an essential role in the development and progression of castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep*. 2015;7;5:7654.
3. *EAU Guidelines on prostate cancer* (çevrimiçi) <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (01.08.2022 tarihinde ulaşılmıştır)
4. Smith MR, Kabbinar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostatespecific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925
5. Smith, M.R., Cook R., Lee K 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.
6. Crawford, E.D., Stone NN, Evan YY et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*, 2014. 83: 664
7. Fendler, W.P., Weber M., Irayani A. et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 7448.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al: Apalutamide treatment and metastasis free survival in prostate cancer, *N Engl J Med* 378(15):1408-1418, 2018
9. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer, *N Engl J Med* 378(26):2465-2474, 2018
10. 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.
11. CD Taylor, P Elson, DL Trump. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 2167.
12. 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* 67:5033-5041, 2007.
13. Stigliano A, Gandini O, Cerquetti L, et al. Increased metastatic lymph node 64 and CYP17 expression are associated with high stage prostate cancer, *J Endocrinol* 194:55-61, 2007.
14. 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* 26:4563–4571, 2008.
15. 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* 28:1496–1501, 2010.
 16. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138.
 17. 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.
 18. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI: Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target, *Lancet Oncol* 10:981–991, 2009.
 19. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, et al: Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor, *Proc Natl Acad Sci USA* 107:16759–16765, 2010
 20. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer, *Science* 324:787–790, 2009
 21. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al: Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): results of the phase 3 PREVAIL study, *J Clin Oncol* 32(Suppl):2014
 22. Moore M, Osoba D, Murphy K, et al: Use of palliative endpoints to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer, *J Clin Oncol* 12:689–694, 1994
 23. Tannock I, 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 endpoints, *J Clin Oncol* 14:1753–1755, 1996
 24. Tannock I, DeWit R, Berry W, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer, *N Engl J Med* 351:1502–1512, 2004
 25. 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* 351:1513–1520, 2004
 26. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368
 27. Kantoff, P.W., Higano S., Shore D et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: 411.
 28. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54
 29. 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* 35(28):3198–3206, 2017
 30. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv 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* 35(28):3189–3197, 2017
 31. Parker, C., Nillson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213