

Razvoj novih sistemskih zdravljenj pri bolnikih z razsejanim rakom prostate

B. Šeruga, T. Milanez, S. Borštnar, N. Snoj in B. Škrbinc

Izvleček

Hormonsko zdravljenje s kastracijo je v začetku navadno učinkovito pri večini bolnikov z razsejanim rakom prostate, vendar bolezen čez čas neizbežno napreduje. Docetaksel v kombinaciji s prednizonom predstavlja standardno zdravljenje v prvi liniji zdravljenja bolnikov z razsejanim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (rKORP). Do danes je bilo v kliničnih raziskavah preizkušenih več učinkovin v kombinaciji z docetakselom, vendar se nobena kombinacija ni izkazala za učinkovitejšo od docetaksela samega. Za bolnike z rKORP, pri katerih bolezen napreduje po zdravljenju z docetakselom, predstavljata kabazitaksel in abirateron acetat novi možnosti sistema zdravljenja.

1. Uvod

Po podatkih Registra raka za Slovenijo pri nas zaradi raka prostate vsako leto umre približno 340 bolnikov. Čeprav je zgodnji rak prostate pogosto ozdravljiva bolezen, metastatska bolezen kljub zdravljenju najpogosteje vodi v smrt. Cilj zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom prostate je podaljšanje preživetja in/ali izboljšanje kakovosti življenja. Hormonsko zdravljenje in kemoterapija sta standardni obliki zdravljenja pri bolnikih z napredovalim rakom prostate. Boljše razumevanje mehanizmov odpornosti proti sistemskemu zdravljenju in biologije napredovalega raka prostate je vodilo v razvoj novih uspešnih protirakavih zdravil.

2. Pregled dosedanjega standardnega zdravljenja bolnikov z razsejanim rakom prostate

Pri večini bolnikov z razsejanim rakom prostate ima ključno vlogo v razvoju in napredovanju bolezni aktiviran androgenski receptor (AR). Temelj začetnega hormonskega zdravljenja je zato kastracija, bodisi kirurška (bilateralna orhidektomija) bodisi kemična z agonisti gonadolibarina (angl. Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone, LHRH), ki zmanjša vrednosti serumskega testosterona na 5 do 10 % običajnih vrednosti (na t. i. kastracijske vrednosti; < 1,7 nmol/L). S tem dosežemo odtegnitev testosterona rakavim celicam, s čimer se prepreči aktivacija AR. V kombinaciji s kirurško ali kemično kastracijo se v prvi liniji zdravljenja včasih predpišejo tudi peroralni antiandrogeni, ki zavirajo aktivnost AR v rakavi celici (t. i. kombinirana androgena blokada), vendar je na podlagi izsledkov objavljene metaanalize njihova dodana korist skromna (1), povečajo pa se toksičnost in stroški zdravljenja. Kljub kastracijskim vrednostim testosterona hormonsko zdravljenje v povprečju odpove v 18 do 24 mesecih od začetka zdravljenja in bolezen postane odporna proti kastraciji (2). Nadaljnje zdravljenje z estrogeni, kortikosteroidi in ketokonazolom sicer pri nekaterih bolnikih z razsejanim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (rKORP), lahko vodi v kratkotrajno zazdravitev, vendar ni jasnih dokazov, da izboljša preživetje ali kakovost življenja bolnikov (3).

Na podlagi objavljenih rezultatov številnih kliničnih raziskav faze II je leta 1985 v strokovni javnosti prevladovalo mnenje, da kemoterapija pri bolnikih z rKORP ni učinkovita (4, 5). Raziskovalci so pred odkritjem za prostato specifičnega antigena (PSA) ugotavljali objektivni odgovor na kemoterapijo le pri približno 9 % bolnikov z merljivimi zasevki (npr. v bezgavkah in/ali visceralnih organih). Ker ima velika večina bolnikov z rKORP obsežne kostne zasevke, je korist kemoterapije pri bolnikih z rKORP težko vrednotiti samo na podlagi objektivnih odgovorov, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah faze II. Zato so bile pozneje opravljene klinične raziskave faze III, katerih namen je bil ugotoviti, ali kemoterapija izboljša preživetje in/ali kakovost življenja bolnikov z napredovalo rakavo boleznijo. V poznih 90. letih so izsledki kliničnih raziskav NOV-22 in CALGB 9182 pokazali, da zdravljenje z antraciklinskim citostatikom mitoksantronom v kombinaciji s kortikosteroidom bolj izboljša kakovost življenja nekaterim bolnikom s rKORP kot zdravljenje samo s kortikosteroidom (6, 7). V letu 2004 so bili objavljeni izsledki kliničnih raziskav TAX 327 in SWOG 9916, na podlagi katerih je kombinacija antitubulnega citostatika docetaksela in prednizona postala standard v prvi liniji zdravljenja bolnikov z rKORP (8, 9). V obeh kliničnih raziskavah so bolniki, zdravljeni s to kombinacijo, imeli značilno daljše srednje skupno preživetje (za 2 do 3 mesece) kot bolniki v kontrolni skupini. Ob tem so pri približno četrtini bolnikov, zdravljenih z docetakselom, v klinični raziskavi TAX 327 ugotovili tudi izboljšanje kakovosti življenja (8). V TAX 327 so poročali, da je bilo 3 leta po začetku zdravljenja z docetakselom živih še 20 % bolnikov (10). Pri približno polovici bolnikov z mKORP, zdravljenih z docetakselom, ni prišlo do biokemičnega odgovora s padcem vrednosti PSA in v letu dni po začetku zdravljenja z docetakselom je bolezen pri večini napredovala (8). Boljše razumevanje mehanizmov odpornosti proti docetakselu in biologije napredovalega raka prostate je omogočilo razvoj novih učinkovitih zdravil za zdravljenje bolnikov z mKORP.

3. Preizkušanje kombinacij novih učinkovin in docetaksela

V zadnjih letih so raziskovalci poskušali izboljšati učinkovitost docetaksela s kombiniranjem z različnimi novimi učinkovinami. V nasprotju s spodbudnimi rezultati v več kliničnih raziskavah faze II pa klinične raziskave faze III, ki so preučevale učinkovitost kombinacij docetaksela z alogeno vakcino GVAX, velikimi odmerki vitamina D (DN-101) in bevacizumabom, monoklonskim protitelesom z antiangiogenim delovanjem, niso pokazale, da bi bile kombinacije učinkovitejše od samega docetaksela (tabela 1). V kratkem pričakujemo izsledke še potekajočih kliničnih raziskav faze III, ki preučujejo različne druge nove učinkovine v kombinaciji z docetakselom, npr. zaviralce angiogeneze in imunomodulatorje (aflibercept, lenalidomid), zaviralca klasterina- kustirsena (OGX-011) in antagonist endotelnega receptorja A (atrasentan, zibotentan – ZD4054).

4. Preizkušanje novih učinkovin pri bolnikih po zdravljenju z docetakselom

Klinični raziskavi faze III, ki sta pri bolnikih z mKORP preizkušali peroralni preparat platine satraplatin (SPARC) in večtarčno zdravilo sunitinib (SUN 1120), nista pokazali pomembnih kliničnih koristi teh učinkovin (tabela 1). Nasprotno pa so raziskovalci v kliničnih raziskavah faze III TROPIC in COU-AA-301 nedavno dokazali klinično pomembne koristi kabazitaksele in abirateron acetata pri tistih bolnikih z rKORP, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z docetakselom ali po njem (11, 12). Prav tako prvi izsledki klinične raziskave ALSYMPCA kažejo, da osteotropni radiofarmak radijev klorid (^{223}Ra) značilno podaljša skupno preživetje bolnikov s kostnimi zasevki, ki so bili prej zdravljeni z docetakselom (13) (tabela 1).

4.1 Kabazitaksel

Kabazitaksel in docetaksel sta taksanska citostatika, ki se v rakavi celici vežeta na že vgrajeni β -tubulin v mikrotubulih v fazi G2-M celičnega cikla, s čimer preprečita depolimerizacijo mikrotubulov in povzročita celično smrt. Za dosego terapevtskega učinka obeh citostatikov je potrebna njuna zadostna koncentracija v rakavi celici. Aktivno črpanje docetaksele iz rakave celice s pomočjo membranskega P-glikoproteina (P-gp) predstavlja pomemben mehanizem odpornosti proti docetakselu pri bolniku z rKORP. V nasprotju z docetakselom je kabazitaksel (XRP6258) bistveno šibkejši substrat za P-gp.

Izsledki predkliničnih raziskav so pokazali, da je kabazitaksel aktiven v celičnih linijah in na živalskih modelih tumorjev, ki so odporni proti docetakselu. V klinični raziskavi faze I s kabazitakselom je bila za odmere omejujoča toksičnost (angl. dose-limiting toxicity) nevtropenija in za nadaljnje preizkušanje je bil priporočen kabazitaksel v odmerku po 20 mg/m² i.v. na 3 tedne (14). Kljub priporočilom so v klinični raziskavi faze II, ki je vključevala le bolnice z razsejanim rakom dojke (15), in v klinični raziskavi TROPIC faze III, ki je vključevala bolnike z rKORP, preizkušali kabazitaksel v odmerku po 25 mg/m² (11). Raziskovalci so v klinični raziskavi TROPIC pri bolnikih z rKORP, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z docetakselom ali po njem, kabazitaksel v kombinaciji s prednizonom primerjali z mitoksantronom in prednizonom. Primarni cilj raziskave je bil dosežen, saj je zdravljenje s kabazitakselom značilno izboljšalo srednje skupno preživetje (HR 0,70, 15,1 vs. 12,7 meseca, $p < 0,001$) (tabela 1). Čeprav so bili bolniki v raziskavi TROPIC zelo skrbno izbrani, so raziskovalci pri 5 % bolnikov, zdravljenih s kabazitakselom, poročali o toksični smrti zaradi nevtropeničnih okužb in drisk. Napovedni dejavniki za razvoj resnih neželenih učinkov in tudi toksičnih smrti so bili višja starost, predhodno obsežno obsevalno zdravljenje in geografska lokacija (v severnoameriških centrih je bilo resnih neželenih so pojavov manj kot drugod). Prav slednje kaže na pomembnost dobrega podpornega zdravljenja, ki je pri starejših bolnikih, že zdravljenih s kemoterapijo, izrednega pomena.

Kabazitaksel (Jevtana®) sta nedavno odobrila tako Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) kot Ameriški urad za zdravila in prehrano (Food and Drug Administration, FDA). V temeljnih značilnostih zdravila je poudarjeno, da je pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek resnih okužb ob nevtropeniji, nastali med zdravljenjem s kabazitakselom (starost nad 65 let, slaba splošna zmogljivost, predhodne epizode febrilne nevtropenije, predhodno obsežno obsevalno zdravljenje in pridružene bolezni) smiselno predpisati primarno zaščito z rastnimi dejavniki za celice granulocitne vrste (G-CSF).

4.2 Abirateron acetat

4.2 Abirateron acetat

Kljub prvotnemu prepričanju, da AR ne igra nobene vloge pri napredovanem mKORP, so znanstvena dognanja v zadnjih letih dokazala ravno nasprotno. Za stimulacijo čezmerno izraženih in strukturno spremenjenih AR v rakavi celici zadostuje že zelo majhna koncentracija androgenov. V tumorskem tkivu poteka tako pretvorba adrenalnih androgenov (dehidroepiandrosterona in androstenediona) v testosteron kot tudi lokalna *de novo* sinteza androgenov zaradi čezmerne izraženosti encimov, udeleženi pri steroidogenezi (npr. encimski kompleks CYP 17) (16, 17). Zato je pri bolnikih z mKORP koncentracija androgenov v rakavem tkivu oddaljenih zasevkov večja kot v serumu. V procesu sinteze androgenov je ključna pretvorba pregnenolonu podobnih steroidov v androgene s pomočjo encimskega kompleksa CYP 17 (17- α hidroksilaza, C17-20 liaza). Abirateron acetat je selektiven in močan ireverzibilen zaviralec encima CYP 17, ki ta encim zavira približno 10-krat močneje kot ketokonazol (18). Z abirateron acetatom dosežemo t. i. trajno superkastracijsko stanje, v katerem so vrednosti serumskega testosterona in drugih androgenov praktično nezaznavne.

Pri bolnikih z rKORP je bil peroralni agens abirateron acetat preizkušen v več zelo dobro načrtovanih in izvedenih kliničnih raziskavah. V kliničnih raziskavah faze I so na podlagi farmakodinamičnih učinkov za nadaljnje preizkušanje v kliničnih raziskavah faze II določili odmerek po 1000 mg (19, 20). Čeprav ob zavori CYP 17 raziskovalci pri nobenem bolniku niso opažali klinično pomembne glukokortikoidne insuficience, pa se je po načelu povratne zveze zaradi kompenzatorno povečanih vrednosti adrenokortikotropnega hormona (angl. Adrenocorticotropic hormon, ACTH) pojavila toksičnost, povezana s presežkom mineralokortikoidov (tj. arterijska hipertenzija, hipokaliemija in zadrževanje tekočine). To so pri večini bolnikov obvladali s sočasnim zdravljenjem s kortikosteroidom oz. antagonistom aldosteronskega receptorja eplerenonom. Že v kliničnih raziskavah faze I so raziskovalci poročali o odgovoru s padcem PSA pri več kot 50 % bolnikov in tudi o objektivnem odgovoru pri bolnikih z merljivimi zasevki. Tudi bolniki, ki so že bili zdravljeni z nespecifičnim zaviralcem ketokonazolom CYP 17, so v klinični raziskavi faze I odgovorili na zdravljenje z abirateron acetatom (20). Njegova učinkovitost v kombinaciji s prednizonom je bila pri bolnikih z rKORP potrjena tudi v kliničnih raziskavah faze II, in sicer tako pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z docetakselom, kot pri bolnikih, ki docetaksele še niso prejeli (21, 22).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični raziskavi faze III COU-AA-301, v katero je bilo vključenih 1195 bolnikov z rKORP, ki so bili prej zdravljeni z docetakselom, so raziskovalci primerjali abirateron acetat v kombinaciji s prednizonom in placebo v kombinaciji s prednizonom (12). Že vmesna analiza je pokazala, da je bil dosežen primarni cilj izboljšanja skupnega preživetja bolnikov, zdravljenih z abirateron acetatom (HR = 0,65, srednje skupno preživetje: 14,8 vs. 10,9 meseca; $p < 0,0001$) (tabela 1). Rezultati posodobljene analize po 775 smrtnih dogodkih, ki so bili predstavljeni na

letnem srečanju Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) 2011 kažejo, da se je razlika med abirateron acetatom in placebom celo povečala na 4,6 meseca v korist abirateron acetata (23). Pri bolnikih, zdravljenih z abirateron acetatom, je bilo doseženo tudi pomembno simptomatsko izboljšanje zaradi zmanjšanja bolečine (24). Opisani neželeni učinki so bili podobni kot v prejšnjih kliničnih raziskavah in so bili pretežno vezani na presežek mineralokortikoidov. Hujše oblike hipokaliemije in hipertenzije so bile zelo redke. Neželeni učinki, povezani s presežkom mineralokortikoidov, so bili obvladljivi s prednizonom in aldosteronskim antagonistom eplerenonom. Abirateron acetat (Zytiga®) sta že odobrili FDA in EMA.

5. Tumorske vakcine

V nasprotju z alogeno vakcino GVAX je bila pri bolnikih z rKORP učinkovita avtologna vakcina sipuleucel-T. Pri asimptomatskih oz. minimalno simptomatskih bolnikih z rKORP, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, so to vakcino preučevali v klinični raziskavi IMPACT²⁵. V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni s sipuleucelom-T, značilno daljše srednje skupno preživetje (HR 0,78; 25,8 vs. 21,7 meseca, $p = 0,03$) (tabela 1). Priprava vakcine je logistično zelo zahtevna, saj zahteva plazmaferezo in inkubacijo bolnikovih antigen predstavitev celic z beljakovino prostaticne kisle

fosfataze, spojeno z rastnim dejavnikom za celice granulocitne in makrofagne vrste (PAP-GM-CSF). FDA je sipuleucel-T (Provenge®) že odobril, v Evropi pa naj bi postopki odobritve predvidoma začeli teči šele proti koncu leta 2011. Veliko obeta tudi virusna vakcina PROSTVAC-VF, ki je trenutno še v kliničnem preizkušanju.

6. Sklep

Pri bolnikih z rKORP, pri katerih bolezen napreduje med zdravljenjem z docetakselom ali po njem, predstavljata kabazitaksel in abirateron acetat novi možnosti sistemskega zdravljenja. Obe zdravili sta slovenskim bolnikom že nekaj mesecev na voljo v programih sočutne kohortne uporabe. Za zdaj nimamo bioloških označevalcev, ki bi nam pomagali izbrati najprimernejše od obeh zdravljenj za posameznega bolnika. Kot biološki označevalci učinkovitosti veliko obetajo cirkulirajoče tumorske celice. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov med zdravljenjem s kabazitakselom ali abirateron acetatom je potrebna skrbna izbira bolnikov, primernih za zdravljenje, pri neželenih učinkih pa dobro dostopno in učinkovito podporno zdravljenje. Samo z ustrezno strokovno usposobljenostjo bomo bolnikom z rKORP omogočili optimalne koristi obeh novih zdravljenj. V bližnji prihodnosti lahko v standardnem zdravljenju bolnikov z rKORP pričakujemo tudi vakcine in osteotropne radiofarmake.

Tabela 1. Končane klinične raziskave faze III pri bolnikih z rKORP.

Raziskava, leto in avtor	Velikost vzorca	Ekperimentalna in kontrolna skupina	Primarni cilj	Izsledki
Ekperimentalna učinkovina sama pri bolnikih, še ne zdravljenih z docetakselom				
2007 Carducci et al.	809	atrasentan vs. Placebo	TTP	TTP: HR 0,89
VITAL-1, 2009 Higano et al.	626	GVAX vs. D + P	OS	Predčasno zaključena, več smrti v ekperimentalni skupini. OS: 20,7. vs. 21,7 mes.
IMPACT, 2010 Kantoff et al.	512	sipuleucel-T vs. Placebo	OS	OS: 25,8 vs. 21,7 mes. (HR 0,78)†
Kombinacija docetaksele in ekperimentalne učinkovine pri bolnikih, še ne zdravljenih z docetakselom				
VITAL-2, 2008 Small et al.	408	GVAX + D + P vs. D + P	OS	Predčasno zaključena, več smrti v ekperimentalni (67) kot v kontrolni (47) skupini.
ASCENT-2, 2010 Scher et al.	953	DN-101 + D + deksametazon vs. D + P	OS	Več smrti v ekperimentalni skupini. OS: 16,6 vs. 19,9 mes. (HR 1,33)
CALGB90401, 2010 Kelly et al.	1050	bevacizumab + D + P vs. placebo + D + P	OS	OS: 22,6 vs. 21,5 mes. (HR 0,98)
Ekperimentalna učinkovina sama pri bolnikih, že zdravljenih z docetakselom				
SPARC, 2009 Sternberg et al.	950	satraplatin + P vs. placebo + P	PFS in OS	PFS: 11,1 vs. 9,7 ted. (HR 0,67)† OS: 61,3 vs. 61,4 ted. (HR 0,98)
TROPIC, 2010 DeBono et al.	755	kabazitaksel + P vs. mitoksantron + P	OS	OS: 15,1 vs. 12,7 mes. (HR 0,70) †
COU-AA-301, 2011 DeBono et al.	1195	abirateron ac. + P vs. placebo + P	OS	OS: 14,8 vs. 10,9 mes. (HR 0,65) †
SUN 1120, 2011	819	sunitinib + P vs. placebo + P	OS	OS: 13,1 vs. 11,7 mes. (HR 0,91)
ALSYMPCA, 2011	750	223Ra vs. placebo	OS	OS: 14 vs. 11,2 mes. (HR 0,70) †

† Statistično značilna razlika

D: docetaksel, HR: razmerje tveganj (angl. hazard ratio); OS: skupno preživetje (angl. overall survival); P: prednizon; PFS: preživetje brez ponovitve bolezni (angl. progression-free survival); PSA: za prostato specifičen antigen; ²²³Ra: radijev klorid (Alpharadin™); TTP: čas do napredovanja bolezni (angl. time-to-progression)

7. Viri:

1. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1491–8.
2. Eisenberger MA, Walsh PC. Early androgen deprivation for prostate cancer? *N Engl J Med* 1999; 341: 1837–8.
3. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent prostate cancer. *Urology* 2003; 62 Suppl 1: 87–94.
4. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 827–41.
5. Tannock IF. Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 1985; 3: 1013–21.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
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. 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* 2011; 376: 1147–54.
12. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
13. Bayer, News Release: Alpharadin Significantly Improves Overall Survival in Phase III Trial in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. <http://www.bayer.com/en/news-detail.aspx?newsid=14775>.
14. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, 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: 723–30.
15. Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, 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: 1547–52.
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. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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: 1496–1501.
22. Ryan CJ, Shah S, Efsthathiou E, et al. Phase II Study of Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Displaying Bone Flare Discordant with Serologic Response. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4854–61.
23. Scher HI, Heller G, Molina A et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. *J Clin Oncol* 2011; 29: (suppl; abstr LBA4517).
24. Logothetis C, De Bono JS, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: (suppl; abstr 4520).
25. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.