

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde androjen sentezini ve androjen reseptörünü hedef alan yeni tedavi seçenekleri

New treatment options for the castration resistant prostate cancer targeting the androgen synthesis and androgen receptor

Dr. Yavuz Selim Süral¹, Dr. Çağ Çal²

¹Universal Ege Sağlık Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Metastatik prostat kanserli olgularda tanı sonrası sıklıkla ilk uygulanan tedavi dolaşımdaki androjenlerin ortadan kaldırılmasını (Androjen Baskılama Tedavisi, ABT) ve/veya etkilerinin önlenmesini sağlamaktır. Tedavinin başlangıcında elde edilen yüksek yanıt oranlarına rağmen hemen tüm hastalarda kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) olarak tanımlanan evreye ilerleme görülür.

Dosetaksel tabanlı tedaviler KDPK hastalarında belirli bir sağ kalım avantajı sağladığı için günümüzde standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Ancak bu tedavi sırasında veya sonrasında hastalıklarında ilerleme olan olgulara verilebilecek genel kabul gören bir tedavi yoktur. Bununla birlikte, sinyal iletim yolları ve molekülleri hedef alan ilaçlar, farklı yollar üzerinden etki eden hormonal ajanlar, yeni sitotoksikler, immunoterapötikler ve aşılardan anjiogenez inhibitörleri ve kemiğe hedefli moleküllerin dosetaksel sonrası KDPK hastalarında kullanımını araştırılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kastrasyona dirençli prostat kanseri, dosetaksel sonrası, hedefe yönelik ilaçlar, androjen sentezi, androjen reseptörü

ABSTRACT

Generally the initial treatment for males with metastatic prostate cancer is androgen deprivation therapy (ADT). Despite high initial response rates, nearly all males eventually develop progressive disease following ADT; this is referred to as castrate-resistant prostate cancer (CRPC). Today, docetaxel represents the first chemotherapeutic agent with an acceptable survival benefit for hormone-refractory prostate cancer. However, there is no standard of care for patients who progress during or after docetaxel treatment. Nowadays, targeting signaling pathways and key signaling molecules including chemotherapies, hormonal treatments, immunotherapies, vaccines, angiogenesis inhibitors, and bone targeting agents are currently undergoing clinical development in advanced prostate cancer using docetaxel as a first-line chemotherapy.

Key words: Castration resistant prostate cancer, docetaxel, therapeutic targeted agents, androgen synthesis, androgen receptor

İletişim (✉): cag.cal@cagcal.com

İlk kez 1941 yılında prostat kanserli hastalarda dolaşımdaki androjenlerin baskılanmasının tedavi edici etkisinin gösterilmesinin ardından ABT ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastaların sağlığında temel taşı oldu (1). ABT, metastatik prostat kanserinde testosteronun cerrahi kastrasyon (bilateral orşektomi) veya LHRH analogları ile kastre seviyelere düşürülmesiyle yapılır. Ancak ABT'nin devam etmesine rağmen hastalık belirli bir aşamadan sonra ilerler.

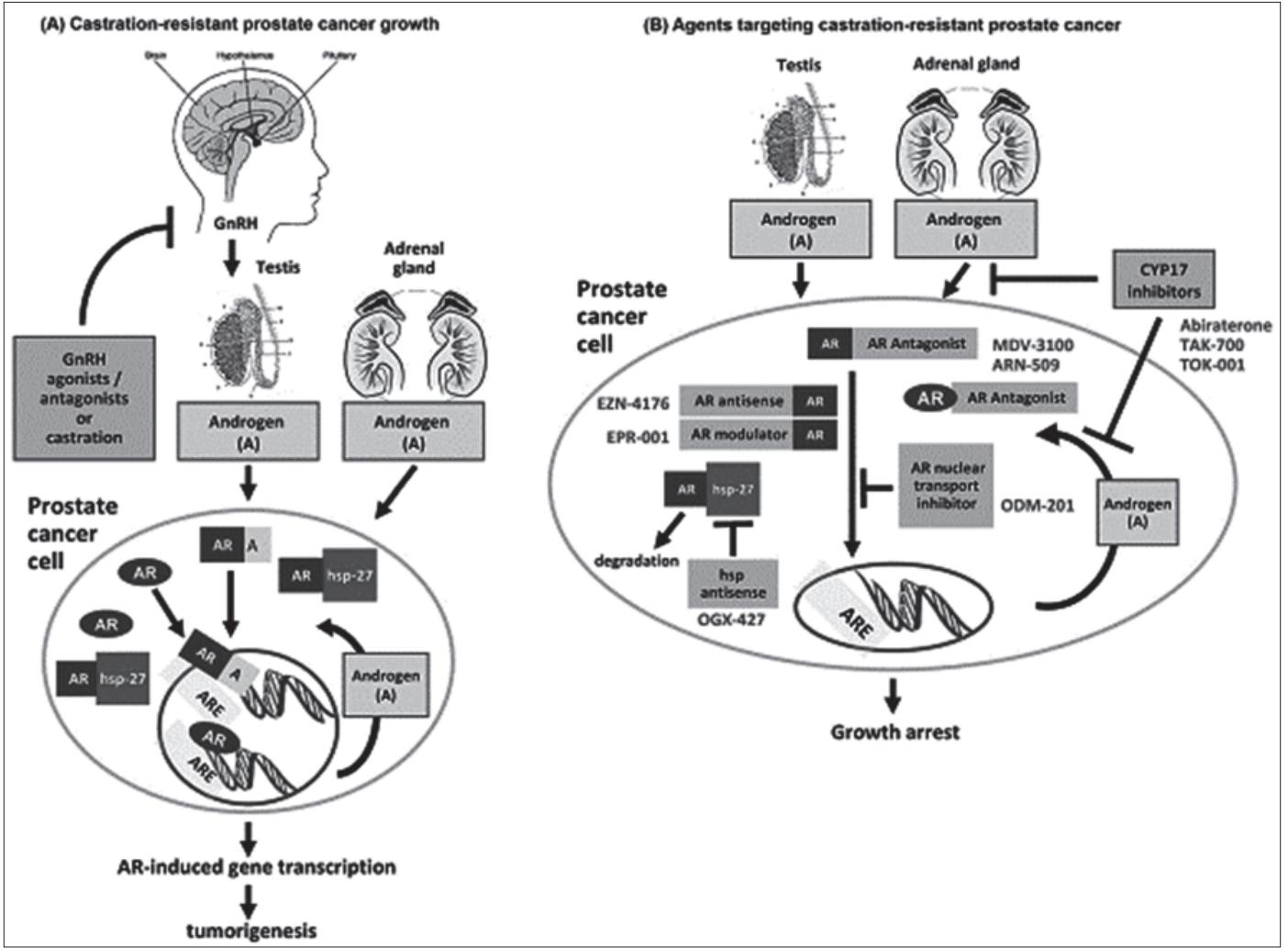
KDPK, androjen reseptörlerinde blokaj yapan ilaçların tedaviye eklenmesi veya kullanılıyorsa alımına son verilmesi durumunda serum testosteron düzeyinin kastre seviyede olmasına rağmen serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyinin ardışık ölçümlerde yükselmesi veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen ilerleyici hastalık olması olarak tanımlanmaktadır.

KDPK hastalarında tedavi kemoterapidir. Mitoksantron tabanlı tedavilerin sağ kalım yararı olmadan sadece palyatif amaçlı kullanılmasına karşın dosetaksel tabanlı kemoterapilerin KDPK olgularında 2-2,5 ay sağ kalım avantajı sağlanmasıyla sağlığında yeni bir dönem açıldı (2, 3).

“Yeni ajanlar hücre içerisinde androjen üretimini durdurarak, androjen reseptörü baskılaması yaparak ya da androjen reseptör sinyalizasyonunu bozarak etki etmektedirler.”

Taksanların KDPK olgularında sağ kalım ve yaşam kalitesi avantajı sağlanmasına rağmen tedavi sonrası hastalığın ilerlemesi kaçınılmazdır ve bu hastalarda uygulanacak etkin tedavi seçenekleri sınırlıdır.

Moleküler onkolojideki ilerlemelere paralel olarak prostat kanserinin daha iyi anlaşılmasıyla bu süreçte önemli rol oynayan sinyal iletim yollarına yönelik molekülleri hedef alan ilaçlar, hormonal ajanlar, yeni sitotoksikler, immunoterapötikler



Şekil 1. (A) KDPK' de tümör hücresi içi androjen sentez mekanizması. (B) Androjen sentez ve reseptörünü hedef alan ajanları etki mekanizması (41).

Tablo 1. Androjen sentezi ve reseptör sinyalizasyonunu hedef alan yeni teröpatik ajanlar.

Etki Mekanizması	Jenerik İsmi	Klinik Kullanım Aşaması	Özelliği
CYP17 Enzim İnhibitörleri	Abirateron Asetat	Kemoterapi sonrası FDA tarafından kullanımı onaylandı, kemoterapi öncesi faz 3 çalışma tamamlandı	Kemoterapi sonrası genel sağ kalım uzama
	TAK-700 (orteronel)	Faz 3 çalışmaları devam	17,20 liyaza göreceli selektivite
	TOK-001 (galeteron)	Faz 1 çalışma tamamlandı, faz 2 sonucu beklenmekte	AR blokajı da yapmakta
Antiandrojenler	MDV 3100 (enzalutamid)	Kemoterapi sonrası FDA tarafından kullanımı onaylandı, kemoterapi öncesi faz 3 çalışma devam	Kemoterapi sonrası genel sağ kalım artışı
	ARN-509	Faz 2 çalışma devam	Antagonistik, rekabetçi AR blokeri
	ODM-201	Faz 2 çalışma devam	AR nükleer translokasyonu blokajı
	EZN-4176	Faz 1 çalışma tamamlandı	AR antisense oligonükleotid
Şaperon inhibitörü	OGX-427	Faz 2 çalışma devam	HSP-27 antisens oligonükleotid
Androjen reseptör modülatörü	EPR-001	Klinik çalışması yok	AR N-terminal bölge transaktivasyonunu bozmakta

ve aşılari gündeme getirdi. Yeni ajanlar hücre içerisinde androjen üretimini durdurarak, androjen reseptörü baskılaması yaparak ya da androjen reseptör sinyalizasyonunu bozarak etki etmektedirler (Tablo 1 ve Sekil 1)

Steroidogenezi (androjen sentezini) hedef alan ilaçlar

prostat kanserli hastalarda kastrasyona direnç geliştiğinde serumda kastre seviyelerde testosteron düzeyleri belirlense de hastalık

ilerleyebilir. Bunun bir nedeni androjen reseptörlerinin (AR) aktivitelerinin ve sinyalizasyonunun devam etmesi, diğer nedeni de adrenal androjenlerinin hastalık progresyonuna katkı sağlamalarıdır (4-6). KDPK olgularında sentez enzimlerinde artış ortaya çıkar

“Yüksek derecede etkin ve özgün olan abirateron asetat, androjen sentezinde görevli sitokrom p450 c17 (CYP17) enzimini geri dönüşümsüz inhibe ederek androjen sentezini durdurur. Böylece testis, adrenal ve prostat tümör dokusu içerisindeki androjen sentezi bloke olur.”

ve intratümoral androjen konsantrasyonu artar. Tümör dokusunda, kanda ölçülebilen seviyelerin üzerinde bir artış saptanır (5-7). Androjen reseptör düzeyindeki artış, androjen-reseptör bağlanma kompleksinde mutasyonlar ortaya çıkar. KDPK gelişimi ile hastalığın ilerlemesi dirençli hücrelerde enzim düzeyindeki artış sonucu oluşan intratümoral biyosenteze bağlı olabilir (8-11).

Abirateron asetat (AA)

Yüksek derecede etkin ve özgün olan abirateron asetat, androjen sentezinde görevli sitokrom p450 c17 (CYP17) enzimini geri

“Androjen reseptöründe agonist etki oluşturmaksızın, androjen reseptörüne selektif potent afninite gösteren yeni antiandrojendir. Prostat kanseri hücrelerinin nükleusunda bulunan androjen reseptörünün hareketini engelleyerek DNA'ya bağlanmayı inhibe eder (26). Bikalutamid ile karşılaştırıldığında, androjen reseptörüne 10 kat daha yüksek bir afniniteyle bağlanmakta ve AR nükleer translokasyonunu bozmaktadır.”

dönüşümsüz inhibe ederek androjen sentezini durdurur. Böylece testis, adrenal ve prostat tümör dokusu içerisindeki androjen sentezi bloke olur (12-14). Seçici olmayan CYP17 inhibitörlerinin (ketokonazol) aksine mineralokortikoid sentezini bozmaz ve daha kolay tolere edilebilir.

Faz I-II çalışmalarda, AA kullanımının kabul edilebilir toksisite düzeyi ile KDPK hastalarında tek ajan veya steroid kombinasyonunda anti-tümöral aktivite gösterdiği belirlendi (15-19).

Dosetaksel tedavisinde başarısız olan 1180 hastaya randomize olarak AA + prednizolon, plasebo + prednizolon tedavileri uygulanan faz III çalışmada hastalar ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), ağrı, daha önceki kemoterapi rejim sayısı ve progresyon şekline (PSA, radyolojik) göre değerlendirildiler.

İlk analizde AA'ın 3.9 aylık (14.8 vs 10.9 ay; p<0.0001) sağ kalım avantajı sağladığı görüldü (20). Sağ kalım avantajının ağrı, progresyon tipi, PS durumlarına göre de AA uygulaması lehine olduğu saptandı. Çalışmanın sonuçlarına göre, standart hormonal tedaviye dirençli dosetaksel almış hastalarda, CYP17 inhibisyonu etkin bir sağtımdır.

AA tedavisi ile ortaya çıkan toksik etkiler genellikle derece I-II düzeyindedir ve sekonder mineralokortikoid etkilere bağlı olduğu düşünülen hipokalemi, hipertansiyon, sıvı retansiyonu düşük doz prednizolon eklenmesiyle düzelmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme sık kontrol gerektirmektedir. Bu çalışmanın ardından AA, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından dosetaksel dirençli KDPK hastalarında 1000mg/gün (250mg x 4 tablet) dozda aç karına kullanımı onay aldı. AA yemekten en az iki saat önce ve 10mg/gün prednizolonla birlikte kullanılmalıdır.

Orteronel (TAK-700)

TAK-700, yeni bir non-steroidal 17,20-liyaz enzim inhibitörüdür ve testiküler düzeyin yanı sıra adrenal steroid hormonları bloke etmektedir (21).

Metastatik KDPK hastalarında yapılan faz I-II çalışmalarda 300mg x 2 /gün dozda TAK-700 kullanımı bütün hastalarda serum PSA ve testesteron seviyelerini düşürmektedir (22). Dosetaksel öncesi ve sonrası ilac etkinliğini test eden geniş katılımlı faz III çalışmada da orteronel + prednizon vs prednizon tedavisi kıyaslanmaktadır. Çalışmaların hedefleri

orteronel+prednizon tedavisinin metastatik KDPK olgularında AA veya ketakanazol ile karşılaştırılmasıdır (23).

Galeteron (TOK-001)

Galeteron, androjen sentezinde görevli sitokrom p450 c17 (CYP17) enzimini inhibe eden ve androjenlerin reseptörlerine (AR) bağlanmasını engelleyen saf etkili AR antagonistidir (24). Faz I ARMOR-1 çalışmasında KDPK tanılı 49 hastada tedavi sonucu diğer antiandrojenlere benzer şekilde PSA düzeyinde gerileme saptandı (25). Kabul edilebilir düzeyde yan etki profiline sahip Galeteron ile faz II çalışması devam etmektedir.

Androjen reseptörünü bloke eden ajanlar

Enzalutamid (MDV-3100)

Androjen reseptöründe agonist etki oluşturmaksızın, androjen reseptörüne selektif potent afninite gösteren yeni antiandrojendir. Prostat kanseri hücrelerinin nükleusunda bulunan androjen reseptörünün hareketini engelleyerek DNA'ya bağlanmayı inhibe eder (26). Bikalutamid ile karşılaştırıldığında, androjen reseptörüne 10 kat daha yüksek bir afniniteyle bağlanmakta ve AR nükleer translokasyonunu bozmaktadır.

KDPK hastalarında çok mezmezli faz I-II çalışmalarda geniş bir doz aralığında (30-600mg) antitümör aktivitesi belirlendi. Hastaların yarısında PSA düzeyinde %50< düşme ve kemik lezyonlarında stabilleşme, %22 olguda yumşak doku lezyonlarında durağanlaşma görüldü. FDHT (5 fluorodihidrotestosteron) kullanılarak PET görüntülemesi yapılan hastaların tümünde androjen reseptör bağlanmasında azalma saptandı. Doza bağımlı yaşanan yorgunluk derece 3-4 toksisite olarak en sık görülen yan etkidir ve genelde doz azaltılmasıyla sadece <%1 hastada doza bağlı felç gözlemlendi (27). Maksimum tolere edilen doz 240mg düzeyindedir. Etkinlik 150-240mg arasında plato çizmektedir.

Umut veren bu çalışmalar sonrası, KDPK hastalarında dosetaksel kemoterapisi ardından plasebo kontrollü faz III çalışması (AFFIRM) planlandı (28). MDV-3100 tedavisi alan grupta genel sağ kalım 18,4 ay iken plasebo grubunda 13,6 ay (p<0,001) olarak belirlendi. Ara analizde istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkması üzerine çalışma erken sonlandırıldı.

“Prostat kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile sinyal iletim yollarını ve moleküllerini hedef alan ilaçlar (hedefe yönelik ilaçlar), hormonal ajanlar, yeni sitotoksikler, immunoterapötikler ve aşular, anjiogenez inhibitörleri ve kemiğe hedefli moleküller dosetaksel tedavisi sonrasında ilerleme saptanan kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında klinik kullanıma girmektedir. Yeni nesil ilaçlardan androjen sentezini inhibe eden ve FDA onayı alan Abiteron Asetat (AA) ile androjen reseptör blokleri Enzalutamide (MDV-3100) sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Kısa sürede yeni nesil ilaçlardan da elde edilecek olumlu sonuçları ümitle bekliyoruz.”

önceden kemoterapi almayan KDPK hastalarında plasebo kontrollü faz III (PREVAIL) çalışması halen devam etmektedir (29). KDPK hastalarında bicalutamid ile karşılaştırmalı faz-II çalışmaları da halen sürmektedir (30, 31).

ARN-509

Yeni nesil anti-androjen olan ARN-509, MDV-3100'ün yapısal analogudur. AR'ne bicalutamide göre 7-10 kat daha yüksek afinite ile (LBD parçasına) bağlanarak nükleer büyüme ve DNA aşırı yapımını bozar, ayrıca bicalutamid gibi intrinsek AR-agonistik aktivite göstermez.

Enzalutamide göre 2-4 kat düşük dozlarda bile daha yüksek antitümöral aktivite gözlenir. Ayrıca enzalutamide göre santral sinir sisteminde ölçülen düzeyin az olması felç riskini azaltmaktadır (32). KDPK tanılı 30 hastanın katıldığı faz I çalışmada %42 olguda %50< üzerinde PSA düşmesi ve FDHT (5flurodihidrotestosteron) kullanılarak PET görüntülemesinde androjen reseptör bağlantısında azalma tespit edildi (33). Yorgunluk ve mide bulantısı, en sık görülen doza bağımlı gözlenen yan etkidir. Çok merkezli faz II çalışmalar sürmektedir.

ODM-201

ODM-201, AR'nün nükleer translokasyonunu bloke ederek etki eden ve agonistik etkiye sahip olmayan bir antagonistidir.

Çok merkezli faz I daha önceden dosetaksel alan ve almamış 21 KDPK olgusunun değişik dozlarda oral ODM-21 ile tedavi edildiği çalışmada %87 hastada %50 üzerinde PSA düşüşü belirlendi (34). Yan etki olarak en sık tolere edilebilir yorgunluk ve karın ağrısı saptandı. ODM-21 etkinliğini belirlemek için faz II çalışmalar sürdürülmektedir.

EZN-4176

Faz I çalışması devam eden son kuşak antiandrojenlerden bir diğeri olan EZN-4176 etkisini, AR'nün mRNA'sını bloke eden bir nükleik asid-tabanlı antisense oligonükleotid olarak gösterir. Hücre içerisindeki AR'nün mRNA ve protein düzeyinde baskılama oluşturduğu prelinik modellerde gösterildi (35).

EPI-001

Küçük moleküler bir peptid olan EPI-001 etkisini, AR'nün N-terminal bölgesinin transaktivasyonunu bloke ederek gösterir. Ligand bağımlı olmayan EPI-001'in, AR protein düzeyini düşürmeden AR gen ekspresyonunu ve hedef genlerdeki AR etkileşimini bozarak, KDPK'inde tümör büyümesini engellediği in vitro çalışmalarda gösterildi (36).

Enzalutamid (MDV-3100) 'e direnç gelişimi sonrası tedavide, farklı etki mekanizmasına sahip EPI-001 gibi yeni moleküller, AR-splice varyantları üzerinden etki gösterebilirler (37).

Isı şok proteinini hedef alan ajanlar

Sitoprotektif şaperon olan ısı şok protein 27 (HSP27) AR'ünü hücre içi stres sonrası ortaya çıkan apoptotik mekanizmadan korur. Androjen ablasyon tedavisi sonrası düzeyi artarak, kanserin ilerlemesini hızlandırır (38, 39). Bu etkisi de yeni gelişen ilaçlar için hedef haline gelmesine sebep olmaktadır.

OGX-427

İkinci kuşak bir anti-sense oligonükleotid olan OGX-427'nin, HSP27 ekspresyonunu inhibe ederek prostat kanser gelişimini engellediği düşünülmektedir. OGX-427 + prednizolon ve, tek başına prednizolon kullanımı ile gerçekleştirilen faz II çalışmada kombinasyon tedavisinde %40 oranında ilaca yanıt elde edildi (40). Hastaların yarısında PSA düzeyi %50 üzerinde geriledi. Tolere edilebilir ve infüzyona bağlı yan etkiler saptandı. Abiteron Asetat ile OGX-427 nin birlikte kullanıldığı faz II çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç

Dosetaksel tabanlı tedaviler KDPK olgularında bugün için belirli bir sağ kalım avantajı sağladığı için standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi sırasında veya sonrasında ilerleme saptanan hastalarda henüz genel kabul gören bir tedavi protokolü yoktur.

Prostat kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile sinyal iletim yollarını ve moleküllerini hedef alan ilaçlar (hedefe yönelik ilaçlar), hormonal ajanlar, yeni sitotoksikler, immunoterapötikler ve aşular, anjiogenez inhibitörleri ve kemiğe hedefli moleküller dosetaksel tedavisi sonrasında ilerleme saptanan kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında klinik kullanıma girmektedir.

Yeni nesil ilaçlardan androjen sentezini inhibe eden ve FDA onayı alan Abiteron Asetat (AA) ile androjen reseptör blokleri Enzalutamide (MDV-3100) sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Kısa sürede yeni nesil ilaçlardan da elde edilecek olumlu sonuçları ümitle bekliyoruz.

Kaynaklar

- 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.
- 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
- 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
- Attard G, Reid AH, Olmos D, de Bono JS. Antitumor activity with CYP17 blockade indicates that castration-resistant prostate cancer frequently remains hormone driven. *Cancer Res* 2009;69(12):4937-40.
- Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K et al: Increased expression of genes converting adrenal androgens. Androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66(5): 2815-25.
- 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(11): 4447-54.
- 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.
- Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10:33-9.
- Mohler JL, Gregory CW, Ford OH III, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Attard G, Beldegrun 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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;26:63 71.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Matsunaga N, Kaku T, Ojida A, et al. C(17,20)-lyase inhibitors. Part 2: design, synthesis and structure-activity relationships of (2-naphthylmethyl)-1H-imidazoles as novel C(17,20)-lyase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2004;12:4313-36.
- Dreicer R, Agus DB, MacVicar GR, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase i/ii, open-label study [abstract 3084]. *J Clin Oncol* 2010;30.
- Terence W. Friedlander, Charles J. Ryan. Targeting the Androgen Receptor. *Urol Clin N Am* 39 (2012) 453-464.
- Handratta VD, Vasaitis TS, Njar VC, et al. Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, in vitro biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model. *J Med Chem* 2005;48:2972-84.
- Taplin M, Franklin C, Morrison JP, et al. ARMOR1: Safety of galeterone (TOK-001) in a Phase 1 clinical trial in chemotherapy naïve patients with castration resistant prostate cancer (CRPC), American Association of Clinical Researchers Annual Meeting. Chicago, April 3, 2012.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al. Development of a second generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787-90.
- Scher HI, Beer TM, Higano CS et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437-46.
- NIH Clinical Trials Database. Safety and efficacy study of MDV3100 in patients with castration-resistant prostate cancer who have been previously treated with docetaxel-based chemotherapy (AFFIRM). Study NCT00974311. 2009. Available from: [http:// clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00974311](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00974311).
- NIH Clinical Trials Database. A safety and efficacy study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer (PREVAILE). Study NCT01212991. 2010. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01212991>.
- 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>.
- 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>.
- Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012;72:1494-503.
- Rathkopf DE, Morris MJ, Danila DC, et al. A phase i study of the androgen signaling inhibitor ARN-509 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrpc) [abstract 4548]. *J Clin Oncol* 2012
- Massard C, James N, Culine S, et al. Arades trial: first in-man, open-label, phase i/ii safety, pharmacokinetic, and proof-of-concept study of ODM-201 in patients (pts) with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrpc) [abstract LBA25_PR]. Presented at the 2012 esmo Congress; Vienna, Austria; September 28 – October 2, 2012.
- Zhang Y, Castaneda S, Dumble M, et al. Reduced expression of the androgen receptor by third generation of antisense shows antitumor activity in models of prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2309-19.
- Andersen RJ, Mawji NR, Wang J, et al. Regression of castrate recurrent prostate cancer by a small-molecule inhibitor of the amino-terminus domain of the androgen receptor. *Cancer Cell* 2010;17:535-46.
- Rathkopf D, Scher H. Androgen Receptor Antagonists in CRPC. *The Cancer Journal* 2013;19 (1):22.
- Rocchi P, Beraldi E, Ettinger S, et al. Increased Hsp27 after androgen ablation facilitates androgen-independent progression in prostate cancer via signal transducers and activators of transcription 3-mediated suppression of apoptosis. *Cancer Res* 2005;65:11083-93.
- Rocchi P, So A, Kojima S, et al. Heat shock protein 27 increases after androgen ablation and plays a cytoprotective role in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64:6595-602.
- Chi K, Yu EY, Ellar S, et al. A randomized phase II study of OGX-427 plus prednisone (p) vs. p alone in patients (pts) with metastatic castration resistance prostate cancer (crpc) [abstract 900PD]. Presented at the 2012 esmo Congress; Vienna, Austria; September 28 – October 2, 2012.
- Leibowitz R, Joshua A M . Targeting the androgen receptor in the management of castration-resistant prostate cancer: rationale, progress, and future directions. *Current Oncology* December 2012 ,Volume 19, Supplement 3, 22-31.