



ARTIGO DE REVISÃO

Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas

S. Rodrigues^{a,*}, M. Dores^a, V. Metrogos^a, M. Rodrigues^b, P. Neto Gomes^b, M. Cabrita^b, G. Rosa^c, A. Coutinho^d e J. Neves^e

^a Interno Complementar do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Algarve, Unidade de Faro, Portugal

^b Assistente Hospitalar do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Algarve, Unidade de Faro, Portugal

^c Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Algarve, Unidade de Faro, Portugal

^d Chefe de Serviço do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Algarve, Unidade de Faro, Portugal

^e Chefe de Serviço e Diretor do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Algarve, Unidade de Faro, Portugal

Recebido a 17 de junho de 2014; aceite a 28 de julho de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma da próstata;
Resistência
à castração;
Receptor androgénios;
Sipuleucel-T;
Acetato de
abiraterona;
Ezanlutamida;
Cabazitaxel;
Denosumab;
Alfaradina

Resumo

O carcinoma da próstata constitui a neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino e a segunda causa de mortalidade por cancro nos homens do mundo ocidental. Estima-se que uma percentagem superior a 40% dos indivíduos diagnosticados com este tumor desenvolva doença metastática; apesar de na maioria dos doentes se verificar uma resposta inicial favorável à castração médica ou cirúrgica, a progressão para um estado de resistência à castração é universal. Durante a última década foram identificados novos alvos terapêuticos para o carcinoma da próstata metastático resistente à castração (CPMRC), o que suscitou o desenvolvimento de múltiplos fármacos. Em 2010, a “Food and Drug Administration” (FDA) aprovou a utilização do sipuleucel-T e do cabazitaxel, em 2011 da abiraterona e, em 2012 da enzalutamida para o tratamento do CPMRC. O denosumab e a alfaradina foram aprovados para a prevenção de complicações relacionadas com o esqueleto em doentes com metastização óssea, surgindo como alternativas ao ácido zoledrónico. Com este artigo, os autores pretendem realizar uma revisão sistemática das últimas evidências clínicas e novas abordagens ao CPMRC.

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

*Autor de correspondência.

E-mail: rodrigues_soraia@sapo.pt (S. Rodrigues).

KEYWORDS

Prostate cancer;
 Castration-resistant;
 Androgen receptor;
 Sipuleucel-T;
 Abiraterona;
 Enzalutamide;
 Cabazitaxel;
 Denosumab;
 Alpharadin

Metastatic castration-resistant prostate cancer - New therapeutic approaches**Abstract**

Prostate cancer is the most common noncutaneous malignancy in males and the second cause of cancer related mortality amongst men in the Western World. It is estimated that up to 40% of individuals diagnosed with this tumor will develop metastatic disease. Although there is a favorable initial response to medical or surgical castration, progression to a castration-resistance state is universal. Over the last decade new therapeutic targets for CRPC were identified, which raised the development of multiple new drugs. In 2010, the "Food and Drug Administration" (FDA) approved the use of sipuleucel-T and cabazitaxel, in 2011 and 2012 abiraterone and enzalutamide respectively, were introduced for the treatment of metastatic CRPC. Denosumab and alpharadin were also approved for the prevention of skeleton related events in patients with bone metastasis, providing an alternative to zoledronic acid. With this article, the authors intend to conduct a systematic review of the latest clinical evidence and new approaches to CRPC

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

O cancro da próstata é o tumor maligno mais frequente e a segunda causa de morte por cancro (antecedido apenas pela neoplasia maligna do pulmão) nos homens do mundo ocidental¹. Estima-se que em Portugal a incidência desta patologia ascenda aos 4000 casos/ano, sendo atribuídas cerca de 1800 mortes a este tumor.

Através da deteção precoce e do desenvolvimento de terapêuticas locais cada vez mais sistematizadas é possível curar muitos homens com esta doença². Contudo, para aqueles diagnosticados com doença metastática ou que a desenvolvem posteriormente, as opções terapêuticas permanecem limitadas.

Desde há vários anos até esta data que a terapia por privação de androgénios (ADT) tem sido aceite como o tratamento *standard* para o carcinoma da próstata metastatizado; no entanto, apesar de se observar uma resposta inicial favorável, esta é habitualmente de curta duração. As células malignas tornam-se resistentes à terapêutica hormonal (castração) após 12-18 meses do seu início³.

Tradicionalmente, o tumor da próstata que desenvolvía resistência à terapia hormonal designava-se por hormono-refratário (CPHR) ou independente de androgénios. Mais recentemente, dada a descoberta que esta neoplasia tem a capacidade de responder a tratamentos hormonais de segunda linha (devido à sinalização contínua pelo receptor de androgénios) a designação carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC) foi amplamente aceite pela comunidade científica.

Até ao início da última década, o carcinoma da próstata metastático resistente à castração (CPMRC) era considerado refratário à quimioterapia e o tratamento resumia-se à palição. Numa revisão de 26 ensaios (fase II) publicada entre 1987-1991, o tratamento com um único agente quimioterápico foi associado a baixas taxas de resposta clínica (8,7%)⁴. No final da década de 90, um estudo controlado e randomizado demonstrou que o uso de mitoxantrona com baixas doses de prednisona conferia melhoria signifi-

cativa na qualidade de vida, em relação ao uso de prednisona *per se*⁵. Pouco tempo depois, um segundo estudo que avaliou a resposta à utilização de hidrocortisona isolada ou associada à mitoxantrona, estabeleceu o benefício na qualidade de vida como objetivo clínico válido em ensaios clínicos⁶. Apesar de não se observarem resultados na sobrevivência global, a utilização de mitoxantrona com baixas doses de prednisona tornou-se o padrão no tratamento destes doentes.

Cinco anos mais tarde, 2 grandes ensaios randomizados de fase III alteraram o paradigma da abordagem ao CP metastático. Os estudos SWOG 9916 (avaliação estramustina/docetaxel vs mitoxantrona/prednisona) e TAX 327 (investigação docetaxel/prednisona vs mitoxantrona/prednisona) demonstraram um benefício significativo de 2 meses na sobrevivência global para os doentes tratados com docetaxel^{7,8}. A sobrevivência global média associada ao uso de docetaxel de 3 em 3 semanas foi significativamente maior que aquela associada ao uso de mitoxantrona; estes resultados estabeleceram a utilização de docetaxel como norma terapêutica do carcinoma da próstata metastatizado. A análise de *end-points* secundários revelou ainda que os doentes que recebiam docetaxel apresentavam melhor controlo da dor e qualidade de vida superior, bem como níveis mais baixos de PSA, em relação aos tratados com mitoxantrona⁸.

Desde o estabelecimento do docetaxel como quimioterapia de primeira linha que se equacionam ensaios em 3 diferentes contextos - desenvolvimento de agentes para uso prévio ao docetaxel, fármacos para uso concomitante e opções terapêuticas de 2ª linha para aqueles que progridem apesar do docetaxel. Novos agentes com atividade promissora e perfis de toxicidade favoráveis têm sido desenvolvidos e clinicamente investigados nos campos da terapêutica hormonal, citotóxica, alvo e imune⁹.

Em 2010, a FDA aprovou a utilização de dois novos agentes para o tratamento do CPRC - Sipuleucel-T¹⁰ e cabazitaxel¹¹. Em abril de 2011 foi aprovado o acetato de abiraterona e em 2012 a utilização da enzalutamida (MDV3100). Tendo como base estes novos desenvolvimentos, a terapêu-

tica do CP sofreu uma evolução significativa. As *guidelines* para o carcinoma da próstata da “National Comprehensive Cancer Network” contemplam o uso do Sipuleucel-T e do Cabazitaxel como recomendação nível 1¹².

Estamos a assistir a uma mudança no paradigma do tratamento do CPRC, pelo que este artigo se compromete a discutir as correntes abordagens e futuras opções no tratamento de 2ª linha desta doença.

Paradigma actual - Agentes recentemente aprovados

Sipuleucel-T

O sipuleucel-T é uma vacina celular autóloga, desenhada de forma a estimular uma resposta imune contra o CPRC. É criada através da recolha de células mononucleares autólogas do sangue periférico, apresentadas *ex vivo* a antígenos recombinantes do tumor da próstata e posteriormente reintroduzidas no doente.

Dois estudos de fase III (D9901 e D99902A) demonstraram uma tendência no aumento da sobrevida com a utilização desta vacina; não obstante, nenhum dos estudos demonstrou melhoria no tempo de progressão da doença^{13,14}.

Na fase III do estudo IMPACT, a sobrevida global média observada com o sipuleucel-T foi 4,1 meses superior ao placebo (25,8 vs 21,7 meses), com uma redução de 22% do risco relativo de morte ($p = 0,03$)¹⁰. A amostra visava doentes “chemotherapy-naive”. Nos EUA o sipuleucel-T foi aprovado para o tratamento de homens com CPRC metastático assintomáticos ou minimamente sintomáticos, sem evidência de metastização visceral, um bom *performance status* (ECOG 0 ou 1) e esperança média de vida de pelo menos 6 meses.

A sequência óptima de opções terapêuticas que permitam melhorar a sobrevida (sipuleucel-T seguido de quimioterapia ou quimioterapia seguida de sipuleucel-T) ainda não foi determinada. O elevado custo económico e a complexidade clínica associados ao uso desta vacina parecem limitar a sua utilização.

Quimioterapia de 2ª linha - após docetaxel

Para os doentes com CPRC metastático o docetaxel é o tratamento padrão de primeira linha. Apesar do benefício na sobrevida já demonstrado, a progressão da doença é inevitável e requer medidas adicionais. O retratamento com docetaxel (docetaxel “rechallenge”) pode ser considerado em doentes que não mostraram evidência definitiva de progressão no tratamento prévio, no entanto os dados são limitados.

Casísticas europeias sugerem que até 80% dos doentes com doença resistente ao docetaxel recebem quimioterapia de 2ª linha¹⁵.

Foram propostos diversos esquemas de tratamento de 2ª linha, nomeadamente com mitoxantrona, estramustina e outros citotóxicos que, no entanto, devido à ausência de benefício na sobrevida global e ao aparecimento de novos fármacos viram o seu papel diminuído no tratamento do CPRC metastático.

Cabazitaxel

O cabazitaxel é um taxano semissintético desenvolvido para ultrapassar a resistência ao docetaxel¹⁶. Estudos pré-clínicos mostraram que este agente tem uma atividade antitumoral igual ou superior ao docetaxel, inclusivamente em células resistentes ao último¹⁷. No estudo TROPIC, que comparou o cabazitaxel à mitoxantrona em doentes com CPRC em progressão após tratamento com docetaxel, o cabazitaxel foi associado a uma redução de 30% no risco de morte, prolongando a sobrevida de 12,7 para 15,1 meses (Hazard Ratio (HR) = 0,70, $p < 0,0001$)¹⁸. A sobrevida livre de doença de 2,8 versus 1,4 meses, a resposta tumoral (14,4% vs 4,4%, $p = 0,0005$), a resposta do PSA (39,2% vs 17,8%, $p = 0,0002$) foram *outcomes* secundários do estudo que favoreceram a utilização do cabazitaxel.

Até à data, e em comparação com a mitoxantrona, o cabazitaxel é o único agente citotóxico associado a vantagem significativa na sobrevida no tratamento de doentes com CPRC metastático que progrediram após terapêutica com docetaxel. Estão a decorrer diversos estudos no sentido de avaliar a eficácia e segurança do cabazitaxel como agente quimioterápico de 1ª linha¹⁹.

Acetato de abiraterona

A sinalização através do receptor de androgénios permanece crucial para tumores da próstata que progridem apesar da terapêutica com privação de androgénios. Após a castração médica ou cirúrgica, locais estragonadais como as suprarrenais mantêm a produção persistente de baixos níveis de androgénios. Alguns tumores adquirem a capacidade de converter os esteróides adrenais em androgénios, contribuindo desta forma para a manutenção de níveis suficientes à ativação do receptor de androgénios. A inibição da produção persistente de androgénios e da sinalização mediada pelo seu receptor constituem estratégias terapêuticas de relevo na abordagem do CPRC metastático²⁰.

O acetato de abiraterona (AA) é um inibidor seletivo da biossíntese androgénica que bloqueia de forma potente o citocromo P450 c17 (CYP17) e, desta forma, inibe a conversão do colesterol em testosterona e dihidrotestosterona (DHT). Por inibir a via bioquímica do colesterol e para prevenir a insuficiência suprarrenal, o AA deve sempre ser administrado com prednisona. A eficácia da abiraterona foi amplamente demonstrada no estudo COU-AA-301, cuja amostra consistia numa população de 1200 indivíduos previamente tratados e que foram selecionados aleatoriamente em dois grupos - acetato de abiraterona e prednisona vs placebo e prednisona. No grupo que recebeu abiraterona verificou-se um benefício na sobrevida global de 14,8 meses vs 10,9 meses (HR = 0,65, $p < 0,001$), o que provou a sua eficácia na abordagem do doente pós docetaxel²¹.

Os resultados promissores relativos a este fármaco traduzem-se não apenas na sua utilização em doentes previamente sujeitos a quimioterapia (indicação já estabelecida), como também em esquemas pré quimioterápicos. No ensaio COU-AA-302, 1088 homens assintomáticos ou minimamente sintomáticos não sujeitos a quimioterapia foram randomizados em dois grupos - abiraterona e prednisona vs placebo e prednisona. Neste estudo verificou-se uma diferença estatística

mente significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) entre os dois grupos: 8,3 meses para o grupo placebo vs 16,5 meses para o braço tratado com abiraterona ($p < 0,001$, HR = 0,53). De forma semelhante foram observados resultados favoráveis na sobrevida global e nos *end-points* secundários (tempo até uso de opiáceos, progressão do PSA e qualidade de vida)²². Devido a estas conclusões relativas ao AA, o seu uso nos doentes “*químio naïve*” já foi aprovado pela FDA.

Enzalutamida

Previamente conhecida como MDV3100, a enzalutamida é um novo antagonista do receptor de androgénios, que demonstrou, em estudos pré-clínicos, ser capaz de bloquear a ligação da testosterona ao receptor de androgénios, impedir o movimento deste receptor para o núcleo das células prostáticas neoplásicas e inibir a sua ligação ao ADN²³. Num ensaio multicêntrico fase I/II foi descrita atividade antitumoral para qualquer dose administrada, inclusive reduções de 50% no PSA em 56% dos doentes²⁴.

Um ensaio de fase III (AFFIRM) foi concebido para comparar a eficácia e segurança da enzalutamida versus placebo em 1200 doentes com CPRC metastizado previamente sujeitos a quimioterapia com docetaxel. Este estudo foi interrompido precocemente, quando se verificou um benefício significativo na sobrevida global no braço enzalutamida: 18,4 versus 13,6 (placebo) ($p < 0,001$, HR = 0,63). O estudo PREVAIL está a avaliar a utilidade deste agente em doentes com CPRC metastático não sujeitos a quimioterapia²⁵.

Denosumab

A metastização óssea (que ocorre em cerca de 80% dos doentes com CPRC) constitui uma importante carga nos homens com neoplasia da próstata avançada, sendo causa de dor significativa. A osteoporose relacionada com o tratamento (a privação androgénica é fator de risco amplamente reconhecido para osteoporose) está também associada ao aumento do risco de fraturas e compressão medular. A utilização de bifosfonatos demonstrou benefício na melhoria da densidade óssea em homens submetidos a ADT, sendo o ácido zoledrónico o tratamento *standard* das complicações ósseas relacionadas com o carcinoma da próstata²⁶.

O ligante do receptor ativador do fator nuclear k-B (RANKL) é um mediador chave na formação, ativação, função e vida dos osteoclastos. Fisiologicamente, os seus efeitos são contrabalançados pelo receptor da osteoprotegerina (OPG). O denosumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que possui alta especificidade e afinidade pelo RANKL. Atua mimetizando os efeitos da OPG, ligando-se ao RANKL, diminuindo desta forma a formação e ação dos osteoclastos²⁶.

A eficácia do denosumab na prevenção da perda óssea e fraturas induzidas pela terapêutica antiandrogénica no carcinoma da próstata não metastático²⁷, bem como nos eventos ósseos em homens com doença metastizada²⁸, foi investigada em dois estudos fase III, verificando-se em ambos os grupos aumento da densidade óssea, aumento do tempo médio para o primeiro evento ósseo e diminuição do risco

de fraturas. As suas principais vantagens são: via de administração subcutânea e ausência de toxicidade renal.

Alfaradina

O cloreto de rádio-223 (²²³RaCl₂) é um agente emissor de partículas α de alta energia (1^o da sua classe) que tem como alvo as metástases ósseas. Um estudo randomizado, multinacional, duplamente cego, de fase III (ALSYMPCA) procedeu à comparação entre o ²²³RaCl₂ e o placebo em 922 doentes com CPRC com metastização óssea²⁹, tendo como objetivo primário a sobrevida global. O resultado favoreceu o braço ²²³RaCl₂ (14 meses versus 11,2 meses), sendo os objetivos secundários também significativos. Tendo por base os resultados desta investigação, este agente tem sido alvo de estudo para aprovação pela FDA.

Outros agentes promissores

Cabozantinib

O cabozantinib é um inibidor da tirosina cinase que demonstrou ser capaz de inibir factores de crescimento como o VEGFR2, MET, FLT3, AXL, KIT e RET, causando desta forma uma diminuição da angiogénese, da invasão celular, crescimento tumoral e metastização³⁰. Demonstrou resultados clínicos positivos num ensaio clínico de fase II onde foram estudados 171 doentes com CPRC, no qual 72% da amostra revelou regressão das lesões de tecidos moles³¹.

Conclusão

Com a introdução destes novos agentes farmacológicos, o tratamento do CPRC metastizado está a sofrer uma alteração importante. Perante a panóplia de novos agentes disponíveis para o tratamento do CPRC e, na ausência de dados suficientes para guiar a sequência farmacológica mais apropriada, há questões que permanecem por esclarecer. Para que doentes, em que altura e em que ordem devem estas novas armas ser utilizadas? A maioria das decisões terapêuticas tem por base premissas práticas, nomeadamente a preferência do doente, o estado funcional e a presença de comorbilidades, bem como factores de ordem económica. Por exemplo: doentes com CP metastático “*chemotherapy-naïve*” e com taxas de progressão lentas são considerados ideais para tratamento com sipuleucel-T. Tendo em conta a mesma linha de pensamento, o uso de cabazitaxel ou abiraterona/enzalutamida após QT com docetaxel pode ser influenciado pela duração do controlo obtido com tratamentos hormonais prévios, exposição prévia ao cetozonazol, entre outros. Em última instância, a maioria dos doentes acabará por ser exposta a múltiplos agentes, enquanto não estiverem disponíveis guidelines que estabeleçam a melhor abordagem terapêutica.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
2. Walczak JR, Carducci MA. Prostate cancer: a practical approach to current management of recurrent disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:243-9.
3. Lassi K, Dawson NA. Emerging therapies in castrate-resistant prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:260-5.
4. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer.* 1993;71 (Suppl):1098-109.
5. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or predinose alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14:1756-64.
6. 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.
7. 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.
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. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, De Placido S, Sternberg CN. Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. *Drugs.* 2010;70:982-1000.
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22.
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.* 2010;376:1147-54.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines prostate cancer version 3.2012. April 2012. <http://NCCN.org>
13. 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.
14. 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.
15. Colloca G, Venturino A, Checchaglioni F. Second line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *mED oncol.* 2011;21February (Epub ahead of print).
16. Attard G, Greystoke A, Kaye S, De Bono J. Update on tubulin-binding agents. *Pathol Biol (Paris).* 2006;54:72-84.
17. Bissery MC. Preclinical evaluation of new taxoids. *Curr Pharm Des.* 2001;7:1251-7.
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisolone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-54.
19. NIH Clinical Trials Database. Cabazitaxel versus docetaxel both with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (FIRSTANA). Study NCT01308567. 2011.
20. Molina A, Beldegrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. *J Urol.* 2011;185:787-94.
21. 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.
22. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-48.
23. 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.
24. Sher 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.
25. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-97.
26. Morgans AK, Smith MR. RANKL - targeted therapies: the next frontier in the treatment of male osteoporosis. *J Osteoporos* 2011;2011:941310.doi: 10.4061/2011/941310. Epub 2011 Oct 15.
27. Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-55.
28. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-22.
29. NIH Clinical Trials. 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.
30. Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. "Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumour growth," *Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 10, pp. 2298-308, 2011.
31. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:412-9.