

Viele neue Therapiemöglichkeiten beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Gibt es die optimale Sequenz?

Beim fortgeschrittenen, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) sind in den letzten vier Jahren grosse Fortschritte in der Behandlung erreicht worden. Fünf Medikamente mit unterschiedlichem Wirkmechanismus konnten das Gesamtüberleben in Phase III Studien signifikant verlängern, nämlich das Mikrotubuli stabilisierende Chemotherapeutikum Cabazitaxel, der CYP17 Inhibitor Abirateron (Zytiga®), das 2. Generation Antiandrogen Enzalutamid (Xtandi®), das Radionuklid Radium²²³ (Xofigo®) und die Immuntherapie Sipuleucel-T (Provenge®)(1–6). Abirateron, Enzalutamid und Radium²²³ verbesserten auch signifikant die Lebensqualität und insgesamt leben Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom länger (7–11). Die Frage, welche im klinischen Alltag aber zunehmend auftaucht ist: Wie die neuen Therapien am effizientesten und sinnvollsten für den individuellen Patienten eingesetzt werden sollen. Im folgenden Artikel sollen vorhandene Daten zusammengefasst werden.

+ Chez le cancer de la prostate à un stade avancé, résistant à la castration (CRPC) des progrès importants dans le traitement ont été réalisés au cours des quatre dernières années. Cinq médicaments à mécanisme d'action différent pouvaient prolonger significativement la survie globale dans des essais de phase III, à savoir le chimiothérapeutique stabilisant les microtubules Cabazitaxel, le CYP17 inhibiteur abiratérone (Zytiga®), l'antiandrogène de la deuxième génération Enzalutamid (Xtandi®), le radionucléide Radium²²³ (Xofigo®) et l'immunothérapie par Sipuleucel-T (Provenge®) (1-6). Abiratérone, Enzalutamid et le Radium²²³ ont également significativement amélioré la qualité de vie et l'ensemble des patients atteints de cancer avancé de la prostate vivent plus longtemps (7–11). La question qui se pose cependant de plus en plus dans la pratique clinique est: comment utiliser les nouvelles thérapies plus efficaces et utiles pour le patient individuel. Dans l'article suivant les données existantes sont résumées.

1. Linien Chemotherapie – Docetaxel

Seit im Jahre 2004 die TAX-324 Studie einen Gesamtüberlebensvorteil für Docetaxel und Prednison verglichen mit Mitoxantron und Prednison gezeigt hat, ist diese Chemotherapie die Standardbehandlung für Patienten mit symptomatischem Prostatakarzinom (12). Das Überleben im 3-wöchentlichen Docetaxel Arm war signifikant länger verglichen mit dem Mitoxantron Arm (19.2 versus 16.3 Monate, Hazard Ratio (HR) 0.76, $p < 0.001$). Leider konnte in mittlerweile neun Phase III Studien diese Standardtherapie mit Docetaxel und Prednison durch Zugabe einer dritten Substanz nicht verbessert werden (13). Die Kombinationstherapien waren generell mit vermehrten Nebenwirkungen und zum Teil sogar



Dr. med. Aurelius Omlin
St. Gallen

schlechterem Gesamtüberleben verglichen mit dem Kontrollarm assoziiert.

Seither haben sich für die Entwicklung von neuen Substanzen fürs metastasierte Prostatakarzinom zwei artifizielle Zeitpunkte herausgebildet: Docetaxel-naive, asymptomatische oder wenig symptomatische Patienten oder Patienten mit Chemotherapie Vorbehandlung.

Abirateron

Für Abirateron sind die Antitumor-Aktivitätsdaten der zwei grossen Phase III Studien publiziert welche Abirateron plus Prednison bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten vor (COU-AA-302) oder nach Docetaxel-basierter Chemotherapie (COU-AA-301) untersuchten. Bei beiden Phase III Studien erhielten Patienten im Placebo-Arm Prednison. (3, 4). Bereits beim Gesamtüberleben, welches der primäre Endpunkt in der COU-AA-301 und co-primärer Endpunkt in der COU-AA-302 Studie war, zeigen sich grosse Unterschiede mit einem Gesamtüberleben von 15.8 Monaten für Abirateron versus 11.2m für Placebo (HR 0.74, 95% CI 0.64–0.86) bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten und 35.3 Monate versus 30.1 Monate (HR 0.75, 95% CI 0.61–0.94) bei Chemotherapie naiven Patienten (4, 14). Auch bei den sekundären Endpunkten zeigte sich eine reduzierte Abirateron Aktivität bei Chemotherapie vorbehandelten Patienten mit einem PSA progressionsfreien Überleben (PFS) von 10.2 Monaten, einem radiologischen PFS von 5.6 Monaten und $\geq 50\%$ PSA Reduktionen bei 38% der COU-AA-301 Studienteilnehmer (3). In der COU-AA-302 Studie zeigten sich leicht unterschiedlich Daten mit einem PSA PFS von 11.1 Monaten, einem radiologischen PFS von 16.5 Monaten und $\geq 50\%$ PSA Reduktionen bei 62% der Studienteilnehmer (4).

Abirateron nach Docetaxel und Enzalutamid

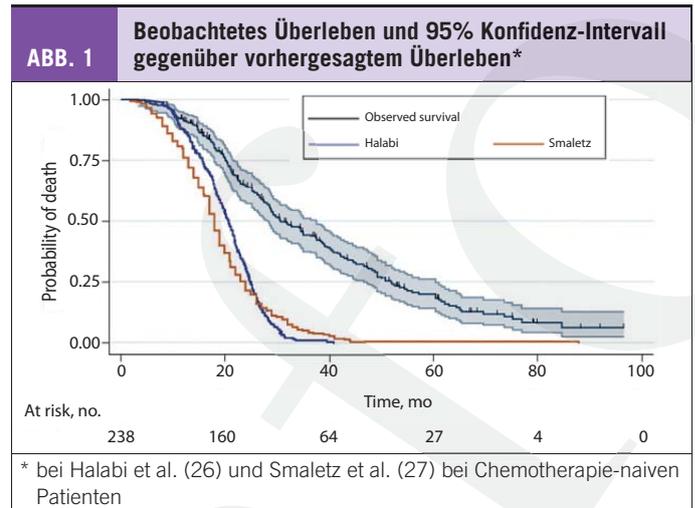
Die Aktivität von Abirateron nach Docetaxel und Enzalutamid wurde in zwei Kohortenstudien untersucht und publiziert. Bei 38 Patienten resultierte die Abirateron Behandlung in $\geq 50\%$ und $\geq 30\%$ PSA Reduktionen in 8% und 18% der Patienten mit einem PFS vom Start der Behandlung von 2.7 Monaten (95% CI 2.3–4.1) und einem medianen Überleben von 7.2 Monaten (95% CI 5.0 – NR). Die vorgängige Behandlung mit Enzalutamid nach Docetaxel aber vor Abirateron resultierte in $\geq 50\%$ und $\geq 30\%$ PSA Reduktionen bei 55% und 63% der Patienten. Es ist zu beachten, dass 29% der Patienten beim Zeitpunkt der Abirateron Behandlung einen Allgemeinzustand nach ECOG von ≥ 2 (COU-AA-301 Studie 10%) und 26% viszerale Metastasen aufwiesen (3, 15).

In der zweiten Kohorte von 30 Patienten resultierte die Abirateron Behandlung in $\geq 50\%$ und $\geq 30\%$ PSA Reduktionen bei 3% und 11% der Patienten mit einem medianen PFS von 3.6 Monaten (95% CI 2.5–4.7) und einem Gesamtüberleben von 11.6 Monaten (95% CI 6.6–16.7). Auch in dieser Gruppe konnten für die vorgängige Enzalutamid Behandlung höhere Ansprechraten mit $\geq 50\%$ und $\geq 30\%$ PSA Reduktionen bei 60% und 70% der Patienten dokumentiert werden (16).

Die beiden Studien lassen eine verminderte Abirateron Aktivität nach vorgängiger Docetaxel und Enzalutamid Behandlung vermuten. Es ist aber zu beachten, dass die Fallzahlen klein sind, eine signifikante Anzahl Patienten einen schlechten Allgemeinzustand aufwiesen und dass PSA Reduktion generell ein schlechter Marker für den kurz- und langfristigen Patientennutzen ist. Auch ist die Beobachtung interessant, dass in beiden Gruppen jeweils eine kleine Anzahl von Patienten welche nicht auf Enzalutamid ansprechen (maximale PSA Reduktion $< 50\%$), unter der nachfolgenden Abirateronbehandlung signifikante $\geq 50\%$ PSA Reduktionen aufwiesen. Es kann somit nicht von einer kompletten Kreuzresistenz ausgegangen werden. Auf Grund der kleinen Fallzahlen konnten aber keine prädiktiven Faktoren eruiert werden.

Docetaxel nach vorgängiger Abirateron-Behandlung

Mit dem zunehmenden Einsatz von Abirateron bei Chemotherapie-naiven Patienten gewinnt die Frage der Docetaxelaktivität nach vorgängiger Abirateron an Bedeutung. Bei 35 Patienten, welche Docetaxel nach Abirateron erhielten fand sich eine maximale PSA Reduktion $\geq 50\%$ bei 26% (95% CI 13%–43%) der Patienten und ein Gesamtüberleben ab Start von Docetaxel von 12.5 Monaten (95% CI 10.6–19.4). Von den acht Patienten, welche während der Abi-



rateronbehandlung eine maximale PSA Reduktion von $< 50\%$ erreichten sprach keiner auf Docetaxel an (17).

Auf Grund der kleinen Fallzahlen sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren und grössere, idealerweise prospektive Studien abzuwarten, welche die Rolle von Docetaxel insbesondere bei Abirateron-refraktären Patienten aufzeigen werden.

Die reduzierte Taxan-Aktivität nach Abirateron könnte durch die präklinischen Daten erklärt sein welche zeigen, dass Taxane unter anderem die nukleäre Translokation des Androgen-Rezeptors (AR) blockieren und deshalb auch im weitesten Sinne als Androgen-Rezeptor inhibierende Medikamente wirken (18). Kürzlich wurde ein Vergleich in Zellkulturen von Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateron und Enzalutamid und deren Inhibition der

TAB. 1 Therapieoptionen fürs fortgeschrittene kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC)			
Steigendes PSA unter Androgendeprivation, radiologisch kein Hinweis auf Metastasen (MO)	1. Linien-Therapie	2. Linien Therapie, nach Docetaxel	3. Linien-Therapie und weitere Therapien falls nicht vorher eingesetzt
Teilnahme an klinischen Studien empfohlen	Docetaxel	Cabazitaxel (§ für Patienten ohne Ansprechen auf Docetaxel oder mit Progredienz innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Docetaxel basierten Chemotherapie)	Teilnahme an klinischen Studien empfohlen, da keine der Substanzen formell in der 3. Linie getestet wurden.
	Abirateron (§ ohne viszerale Metastasen und ohne Lebermetastasen und wenn Chemotherapie klinisch nicht indiziert) Level 1 Evidenz fuer asymptotische oder minimal symptomatische Patienten	Abirateron (§ bei Progredienz nach Docetaxel)	Optionen bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und falls vorher noch nicht eingesetzt:
	* Radium²²³ (Zur Zeit nur im erweiterten Zulassungsprogramm möglich, Patienten nicht fit für Docetaxel Chemotherapie mit Knochen- und/oder Lymphknotenmetastasen, viszeraler Befall ausgeschlossen, NCT01618370)	Enzalutamid (Zulassung in der Schweiz auf Anfang 2014 erwartet)	Cabazitaxel Abirateron Enzalutamid Radium ²²³ Docetaxel Re-Challenge (Phase 2 Daten)
		Radium²²³ (Nur im Rahmen Expanded Access Programm)	
	Teilnahme an klinischen Studien		

CRPC (castration resistant prostate cancer); § = Limitatio gemäss Spezialitäten-Liste (21.6.2013, www.bag.admin.ch)

nukleären AR Translokation vorgestellt. Alle vier Substanzen hemmen in unterschiedlichem Ausmass die AR Translokation, was als Grundlage für die weitere Erforschung der Kreuzresistenz dienen kann (19).

Enzalutamid

Für Enzalutamid sind erst Daten einer grossen Phase III Studie (AFFIRM) publiziert bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten. In dieser Studie zeigte sich ein Gesamtüberleben von 18.4 Monaten für Enzalutamid versus 13.6 Monate für Placebo (HR 0.63, 95% CI 0.53–0.75). Enzalutamid war auch in den sekundären Endpunkten überlegen mit $\geq 50\%$ PSA Reduktionen in 54% versus 2% (Placebo) und Ansprechen von Weichteilmetastasen in 29% versus 4% der Patienten (5). Die Daten der Phase III PREVAIL Studie mit 1680 Chemotherapie-naiven Patienten sind noch ausstehend. Es sind aber Daten der 65 Chemotherapie-naiven Patienten, welche im Rahmen der Phase I/II Studie Enzalutamid erhielten verfügbar, wo $\geq 50\%$ PSA Reduktionen bei 62% der Patienten und Weichteilansprechen bei 36% der Patienten publiziert worden sind (20).

Enzalutamid nach Docetaxel und Abirateron

Für die Aktivität von Enzalutamid nach Docetaxel und Abirateron sind erst vorläufige Daten vorgestellt worden, welche bei 10 Patienten ein kurzes PFS von 3.5 Monaten (Bereich 1.6–5.1 Monate) zeigten (21). Es wurden keine Aktivitätsdaten im Sinne von PSA Reduktion oder Ansprechen von Weichteilmetastasen präsentiert.

Diese Daten sind wiederum mit Vorsicht zu interpretieren und grössere Kohortenstudien abzuwarten. Basierend auf der Abirateronaktivität bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist aber davon auszugehen, dass die Enzalutamid Aktivität bei Patienten vorgängiger Behandlung mit Docetaxel und Abirateron auch reduziert sein wird.

Radium²²³

In der ALYSMPKA Studie, welche die Applikation des Radionuklids Radium²²³ mit Placebo bei 921 Patienten verglich (43% Chemotherapie-naive, 57% Chemotherapie-vorbehandelt), zeigte sich ein Gesamtüberleben von 14 Monaten verglichen mit 11.2 Monaten für Placebo (HR 0.695, 95% CI 0.55–0.88)(6).

Interessant ist die Analyse der Chemotherapie-naiven und -vorbehandelten Subgruppen. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen einen Überlebensvorteil für beide Gruppen nämlich für die Chemotherapie-naiven Patienten (medianes Überleben: 16.1 Monate versus 11.5 Monate, HR 0.745, 95% CI 0.562–0.987) und die Chemotherapie-vorbehandelten Patienten (medianes Überleben 14.4 Monate versus 11.3 Monate; HR 0.71, 95% CI 0.565–0.891) (22). Die schweren Nebenwirkungen waren nur minimal höher bei Patienten mit vorgängiger Chemotherapiebehandlung nämlich Grade 3 und 4 Anämie (14% versus 11%), Neutropenie (3% versus 1%) und Thrombozytopenie (9% versus 3%).

Cabazitaxel

Cabazitaxel ist eine Taxan-Chemotherapie welche bei Docetaxel-sensitiven und resistenten Zell-Linien eine potente Antitumoraktivität aufwies (23). In der TROPIC Studie, welche Cabazitaxel als Zweitlinien-Chemotherapie nach Docetaxel untersuchte, zeigte sich im Vergleich mit Mitoxantron ein signifikanter Überlebensvorteil von 15.1 Monaten gegenüber 12.7 Monaten (HR 0.70, 95% CI 0.59–0.83) (1).

Die Aktivität von Cabazitaxel nach Docetaxel- und Abiraterontherapie wurde in einer Kohorte von 89 Patienten untersucht, welche im Durchschnitt 4.8 Monate (Bereich 1–55 Monate) Abirateron erhielten gefolgt von durchschnittlich 6 Zyklen Cabazitaxel (Bereich 1–15 Zyklen). Für die Cabazitaxel Therapie zeigten sich $\geq 50\%$ PSA Reduktionen bei 49% (95% CI 39–60%) und Weichteilansprechen bei 20% (95% CI 8–37%) der Patienten (24).

Cabazitaxel scheint auch nach Docetaxel- und Abiraterontherapie signifikante Aktivität aufzuweisen, Bestätigung in weiteren Kohortenstudien und prospektive Daten sind abzuwarten.

Dr. med. Aurelius Omlin

Kantonsspital St. Gallen, Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
aurelius.omlin@kssg.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ In den letzten vier Jahren sind mehrere wirksame Therapien für das fortgeschrittene Prostatakarzinom erfolgreich entwickelt worden
- ◆ Obwohl diese Therapien teilweise verschiedene Wirkmechanismen aufweisen, mehren sich die Hinweise, dass die Aktivität in der sequentiellen Anwendung reduziert ist, beispielsweise durch Kreuzresistenzmechanismen oder klonale Evolution des Prostatakarzinoms (25)
- ◆ Eine optimale Therapiesequenz kann auf Grund der zur Zeit vorliegenden Daten nicht empfohlen werden da prospektive Daten fehlen und sich die vorhandene Evidenz auf kleine retrospektive Kohortenstudien abstützt. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand können auch in der zweiten und dritten Linie die neuen Medikamente eingesetzt werden. Dies bedingt aber umsichtiges Patientenmanagement, um Toxizität und Krankheitsprogression frühzeitig zu erfassen
- ◆ Bei alleinigem PSA-Anstieg ohne Anzeichen der klinisch-symptomatischen oder radiologisch dokumentierten Krankheitsprogression sollen Therapien bei guter Verträglichkeit fortgeführt werden

Message à retenir

- ◆ Au cours des quatre dernières années, plusieurs traitements efficaces pour le cancer avancé de la prostate ont été développés avec succès
- ◆ Bien que ces thérapies ont partiellement des mécanismes d'action différents, les indications augmentent que l'activité est réduite dans l'application séquentielle, par exemple par des mécanismes de résistance croisée ou par l'évolution clonale du cancer de la prostate (25)
- ◆ La séquence optimale de la thérapie ne peut pas être recommandée sur la base des données actuellement disponibles, car les données prospectives sont insuffisantes et les preuves disponibles sont soutenues d' une petite étude de cohorte rétrospective. Chez les patients présentant un bon état de performance, les nouveaux médicaments peuvent aussi être utilisés dans la deuxième et troisième ligne. Cependant, cela nécessite une gestion prudente des patients pour détecter à temps la toxicité et la progression de la maladie
- ◆ À la seule hausse du PSA sans aucun signe de progression de la maladie clinique symptomatique ou radiologiquement documentée les thérapies doivent être poursuivies si elles sont bien tolérées

Literatur:

1. 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: 1147-1154
2. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422
3. 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
4. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138-148
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012
6. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossà SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23
7. Logothetis CJ, Basch E, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1210-1217
8. Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 19) 2013
9. Sternberg CN, Molina A, North S et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 1017-1025
10. Omlin A, Pezaro C, Mukherji D et al. Improved Survival in a Cohort of Trial Participants with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Demonstrates the Need for Updated Prognostic Nomograms. *Eur Urol* 2013
11. De Bono JS, Fizazi K, Saad F et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from the phase III AFFIRM study of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4519^)
12. 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: 1502-1512
13. Antonarakis ES, Eisenberger MA. Phase III Trials With Docetaxel-Based Combinations for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Time to Learn From Past Experiences. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1709-1712
14. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-992
15. Loria Y, Bianchini D, Ileana E et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013
16. Noonan KL, North S, Bittling RL et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013
17. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23: 2943-2947
18. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6019-6029
19. van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES et al. Effects on androgen receptor nuclear import by docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, and enzalutamide: Potential mechanism for cross-resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5064) 2013
20. Scher HI, Beer TM, Higano CS et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437-1446
21. Stevenson R, Ford D, Zarkar AM et al. The sequential use of abiraterone and enzalutamide (MDV3100) in castrate resistant prostate cancer patients: Experience from Birmingham, United Kingdom. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr e16048) 2013
22. Vogelzang NJ, Helle SI, Johannessen DC et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5068) 2013
23. 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: 723-730
24. Pezaro CJ, Le Moulec S, Albiges L et al. Response to cabazitaxel in CRPC patients previously treated with docetaxel and abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr 155) 2013
25. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013; 153: 666-677
26. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, Levine EG, Blumenstein BA, Vogelzang NJ. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232-7
27. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, Kelly WK, Kattan MW. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 1;20(19):3972-82