



Metastatik Prostat Kanserinde Yeni Bir Dönem: “Başlangıç Tedavisi Olarak Kemoterapi ve Hormonal Tedavi Kombinasyonu”

A New Era in Metastatic Prostate Cancer: “The Combination of Chemotherapy and Hormonal Treatment as Initial Treatment”

Dr. İlker Tinay¹, Dr. Levent Türkeri²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Acabadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Son yıllarda, yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastalarında başlangıç tedavisi olarak androjen yoksunluk tedavisi (AYT) ile farklı kemoterapi kombinasyonlarının uygulanmasına dair çalışmalar yayınlanmış ve geçtiğimiz yıl içinde de söz konusu hasta grubunda AYT ile birlikte uygulanan docetaxel kemoterapisinin olası etkileri, Kuzey Amerika (CHAARTED) ve Avrupa (GETUG-AFU-15) kaynaklı 2 çok merkezli randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Bu derlemede kastrasyona duyarlı metastatik prostat kanserinde başlangıç tedavisi olarak kemo-hormonal tedaviye ait çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. CHAARTED çalışmasının yeni bulguları, AYT ile birlikte uygulanan docetaxel tedavisinin genel sağkalımı sadece AYT'ye oranla anlamlı olarak arttırdığını ve bu etkinin özellikle yüksek volümlü metastatik hastalığa sahip hastalarda 17 aylık medyan genel sağkalım artışı şeklinde izlendiğini göstermektedir. GETUG çalışmasında ise; genel sağkalım açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır ancak biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda ve klinik progresyonsuz sağkalımda kombinasyon tedavisi lehine anlamlı artış izlenmiştir. Metastatik prostat kanseri tanısı alan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kemoterapi ve AYT kombinasyon tedavisinin uygulanması, özellikle “yüksek volümlü” hastalığa sahip olan hasta grubunda ümit verici gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik prostat kanseri, kemoterapi, hormonal tedavi, kombinasyon

Summary

In recent years, studies have been reported about the combination of androgen deprivation therapy (ADT) and different chemotherapy modalities as the initial therapy in newly-diagnosed patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer and recently, possible effects of docetaxel chemotherapy in combination with ADT was evaluated in the 2 multi-institutional randomized trials from North America (CHAARTED) and Europe (GETUG-AFU-15). We reviewed the data for the current use of chemo-hormonal therapy as the initial treatment modality in castration-sensitive metastatic prostate cancer. New findings of CHAARTED trial showed that combination of ADT with docetaxel chemotherapy conferred a significant median over-all survival benefit over ADT alone and patients with high-volume disease derived a 17-month gain in median over-all survival. However in GETUG trial, while no over-all survival benefit was observed between two groups however combination therapy was associated with an improvement in biochemical and clinical progression-free survivals. The combination of docetaxel-based chemotherapy with ADT as the initial treatment seems as a promising treatment alternative in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer, especially in patients with “high-volume” disease.

Keywords: Metastatic prostate cancer, chemotherapy, hormonal treatment, combination

Giriş

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde 2. en sık rastlanan malignitedir ve kansere bağlı ölümlerin de 3. en sık sebebi olarak bildirilmektedir (1). Günümüzde uygulanan tarama programlarının bir sonucu olarak tanı anında metastatik hastalık saptanması oranları azalmış olsa da, lokal tedavi uygulanan hastaların bir kısmında izlemde metastatik hastalık gelişebilmektedir (2).

Metastatik hastalık varlığında, farklı şekillerde (cerrahi, medikal) uygulanabilen ve genellikle ilk tedavi olan androjen yoksunluk

tedavisine (AYT) başlangıç cevabı oldukça yüksek (>%90) olsa da, tedaviye duyarlılığın süresi ortalama 24-36 ay arasında değişmektedir (3,4). Bu sürenin sonunda prostat kanserinin son aşaması olarak kabul edilen ve hastalığın AYT altında kemiklere ve diğer organlara ilerlediği evre olan kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) tedavisinde, son dönemde bir çok yeni hormonal ve kemoterapi ajanları geliştirilmiş ve sunulan her yeni yaklaşımla genel sağkalımda bir kaç aylık artışlar bildirilmiştir (1). Bu ilerlemeler sonucunda üstünde düşünülmesi gereken önemli

bir soru gündeme gelmektedir (5): “KDPK tedavisinde etkin olan ve önemli kazanımlar sağlayan bu ilaçlar hastalara daha erken dönemde yani tedavinin başlangıcında uygulanamaz mı?” Prostat kanseri tedavisinde kemoterapi, KDPK tanısı alan semptomatik hastalarda kullanılmaktadır ve bu hastalarda da genellikle yaygın metastazlar ve “yüksek volümlü” hastalık bulunmaktadır. Doseksel kemoterapisinin metastatik KDPK hastalarında genel sağkalımı arttırdığına dair çalışma sonuçlarının 2004 yılında bildirilmesi sonrasında bu tedavi yaklaşımı standart tedavi haline almıştır (6). Son yıllarda, yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastalarında başlangıç tedavisi olarak AYT ile farklı kemoterapi kombinasyonlarının uygulanmasına dair çalışmalar yayınlanmış (7,8,9) ve geçtiğimiz yıl içinde de söz konusu hasta grubunda AYT ile birlikte uygulanan doseksel kemoterapisinin olası etkileri, Kuzey Amerika (CHAARTED) ve Avrupa (GETUG-AFU-15) kaynaklı 2 çok merkezli randomize çalışmada değerlendirilmiştir (2,10). Daha önce hiç hormonal tedavi almamış metastatik prostat kanseri ve “yüksek volümlü” hastalığı olan olgularda 17 ay gibi son derece uzun bir süre sağkalım avantajı sağlayan ve ilk tedavi olarak AYT ile birlikte uygulanan doseksel kemoterapisi yeni bir yaklaşım olup, son olarak National Comprehensive Cancer Network 2015 rehberlerinde bu hasta grubunda ilk basamak tedavileri arasında önerilmektedir (11).

Bu derlemede kastrasyona duyarlı metastatik prostat kanserinde başlangıç tedavisi olarak AYT ile birlikte uygulanan kemoterapi tedavilerine ait çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Metastatik Prostat Kanserinde Erken Kemoterapi Uygulanması Niçin Anlamli Olabilir ?

Radyasyon tedavisine eş zamanlı olarak hormonal tedavinin eklenmesinin, sadece radyasyon ya da sadece hormonal tedavi ile gerçekleştirilen tedavilerden daha etkin sonuçlar verdiği gösterilmiştir (1). Yapılan çalışmalara testosteronu baskılayan hormonal tedavinin, DNA onarımına yardımcı olan hücreölöl olay ya da olayları baskılayarak hücreleri radyasyon tedavisine daha dayanıksız hale getirdiğini göstermektedir. Daha önceden herhangi bir hormonal tedavi almamış (hormon naif) metastatik prostat kanserinde benzer bir etkinin, kemoterapi ile birlikte uygulanacak AYT ile elde edilebileceği hipotezinden yola çıkarak fare modellerinde gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda, AYT ile paklitaksel kemoterapisinin eş zamanlı uygulanmasının, ardışık olarak uygulanmasına oranla progresyona kadar geçen sürede artışa yol açtığı gösterilmiştir (12).

Prostat kanserinde kemoterapi uygulaması genellikle kastrasyona dirençli ve semptomatik hastalara saklanmaktadır, ancak bu evrede hastalık daha yaygındır ve hastalar da fiziksel olarak daha düşküdürlür. Metastatik prostat kanserinde erken kemoterapi uygulaması, “de novo androjen-bağımsız klonların” tedavinin başında hedeflenmesine ve kanserin AYT ile daha uzun süre kontrol altında tutulmasına neden olabilir. Bu yaklaşımın önde gelen savunucusu olan ve CHAARTED çalışmasının yürütücüsü olan Sweeney ve Chamberlain (5) bu konuda görüşü şu şekildedir: “Kastrasyona dirençli hastalığı tedavi etme şeklimiz biraz eksiktir çünkü hastalık bu aşamada zaten dirençlidir. Denememiz gereken, hastaların tedavi olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu hastalığın erken dönemde daha etkin tedavi etmektir.”

Tek Merkezli Çalışmalar

Hormon naif hastalık evresinde kemoterapi ile AYT birlikte uygulamasına ait ilk çalışmalardan olan Wang ve ark.’nın (7) çalışmasında, lokal ileri ya da metastatik prostat kanseri hastalarında, AYT ve mitoksantrone kombinasyonu ile sadece AYT karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında kombinasyon tedavisi uygulanan lokal ileri hastalıkta genel sağkalımda (medyan 80 ay-36 ay) ve tedaviye cevapta (%95-%53) anlamlı artış saptanırken, metastatik hastalık tanısı olan hastalarda kombinasyon tedavisi ile anlamlı bir kazanç izlenmemiştir (7). Başka bir tek merkezli faz-2 çalışmada, yeni tanı alan metastatik prostat kanseri hastalarında uygulanan 6-8 aylık AYT sonrasında psoriasis artriti (PSA) düzeyleri ile %80 ya da üstünde azalma saptanan hastalara 4 kür paklitaksel, estramustine ve etoposide tedavisi uygulanabilirliği ve sonuçları araştırılmıştır (8). Çalışmanın sonuçlarında progresyona kadar geçen medyan süre 21,7 ay ve hormonal tedavi başlangıcından itibaren medyan sağkalım da 5,1 yıl olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, androjene duyarlı prostat kanserinde belirtilen kemoterapi kombinasyonunun uygulanabilir ve etkin olduğunu göstermiştir. MD Anderson Kanser Merkezi’nden bildirilen yakın tarihli tek merkezli randomize çalışmada (9), tedavi uygulanmamış metastatik prostat kanseri hastalarında standart AYT yanında ketakonazol+doksorubisin ile vinblastine+estramustin tedavilerinin değişimli olarak toplam 3 kür şeklinde uygulanması karşılaştırılmıştır (9). Çalışmanın sonuçlarında kombinasyon tedavisi ile progresyona kadar geçen medyan sürede 11 aylık ve genel sağkalımda 0,7 yıllık artış saptansa da bu bulgular istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır ve kombinasyon tedavisi tedaviye bağlı istenmeyen etkilerde anlamlı artışa neden olmuştur. Çalışmadaki alt gruplara bakıldığında, “yüksek volümlü (3 ya da daha fazla kemik metastazı ya da viseral tutulum)” hastalık varlığında genel sağkalım ve progresyona kadar geçen sürede artış izlenmiş ancak “düşük volümlü” hastalıkta progresyona kadar geçen sürede artış izlenirken genel sağkalım fark saptanmamıştır.

Çok Merkezli Randomize Çalışmalar

Chaarted Çalışması: Chaarted çalışması, “yüksek volümlü” hormon naif metastatik prostat kanserinde genel sağkalım avantajı gösteren ilk çalışmadır. Çalışmaya daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış toplam 790 metastatik prostat kanseri hastası dahil edilmiştir. Hastalar, AYT ya da AYT ile birlikte doseksel (AYT başlangıcı sonrası 120 gün içinde başlanan, 75 mg/m², her 3 haftada bir ve toplam 6 kür) tedavilerine randomize edilmişler ve çalışmanın birincil sonlanım noktası da genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Çalışmaya ait ön sonuçlar Haziran 2014’te gerçekleştirilen ASCO Kongresi’nde sunulmuştur (10). Ortanca 29 aylık takip süresi sonunda, AYT ile birlikte uygulanan doseksel tedavisi genel sağkalımı sadece AYT’ye oranla anlamlı olarak arttırmıştır (57,6 ay vs 44 ay, p=0,0003). Yapılan alt grup analizlerinde, özellikle yüksek volümlü metastatik hastalığa sahip hastalarda [viseral metastaz ya da ≥4 kemik metastazı (en az biri ekstra-aksiyel)] bu sağkalım avantajının daha belirgin olduğu izlenmiş ve 17 aylık (49,2 vs. 32,2 ay) genel sağkalım artışı bildirilmiştir.

Çalışmanın ikincil sonlanım noktaları olan; tedavinin 6. ayında PSA <0,2 ng/mL (%27,5 vs. %14, p<0,0001), tedavinin

12. ayında PSA <0,2 ng/mL (%22,7 vs. %11,7, p<0,0001), KDPK gelişimine kadar geçen medyan süre (20,7 vs. 14,7 ay, p<0,0001) ve klinik progresyona kadar geçen ortalama süre (32,7 vs. 19,8 ay, p<0,0001) parametrelerinin tümü kemoterapi kombinasyonunu desteklemiştir. Tedaviye bağlı istenmeyen etkilerin analizinde ise, çalışmadaki hastaların genel olarak tedaviyi iyi tolere ettiği bildirilmiştir.

GETUG-AFU 15 Çalışması

Fransa kaynaklı olan bu çalışmaya da benzer şekilde metastatik hormon naif prostat kanseri hastaları dahil edilmiş ve toplam 385 hasta AYT ya da AYT ile birlikte dosetaksel (75 mg/m², her 3 haftada bir, 9 küre kadar) tedavisine randomize edilmiştir (2). Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; medyan 50 aylık takip sonucunda genel sağkalım açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır (58,9 vs. 54,2 ay, p=0,955). Ancak biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda (22,9 vs. 12,9 ay, p=0,005) ve klinik progresyonsuz sağkalımda (23,5 vs 15,4 ay, p=0,015) kombinasyon tedavisi lehine anlamlı artış izlenmiştir.

CHAARTED-GETUG Karşılaştırılması

Benzer şekilde planlanmış kabul edilebilecek bu iki çok merkezli ve randomize çalışmanın genel sağkalım sonuçlarındaki farklılık, bu iki çalışmanın daha detaylı karşılaştırılmasını gerektirmektedir:

1. Çalışmaların ayrıntılarına bakıldığında göze çarpan en önemli nokta her iki çalışmanın hasta popülasyonunda "yüksek volümlü/riskli" hastalığa sahip hasta oranının farklı olmasıdır. CHAARTED çalışmasında bu oran %65 iken, GETUG çalışmasında ancak %22 oranındadır. CHAARTED çalışması başta sadece "yüksek volümlü" hastalığa sahip hastaların dahil edilmesi şeklinde planlansa da, ilerleyen dönemlerde hasta dahil etme hedeflerine ulaşılması adına "düşük volümlü" hastalar da çalışmaya alınmıştır (13).

2. AYT alan kolların takiplerine bakıldığında, GETUG çalışmasında bu koldaki hastaların %62'sine ek dosetaksel tedavisi uygulaması gerekirken, CHAARTED çalışmasında ise bu oran sadece %31 olarak bildirilmiştir.

3. Yine sadece AYT kollarına bakıldığında, GETUG çalışmasında medyan genel sağkalım 54,2 ay olarak bildirilirken bu oran CHAARTED çalışmasında 44 ay olarak bildirilmektedir.

Tüm bu veriler GETUG çalışmasının hasta özelliklerinin farklı olduğunu ve "yüksek volümlü" hastalıkta kemo-hormonal tedavinin etkin olduğu tezini çürütecek özellikte olmadığını göstermektedir. Ancak her iki çalışmanın sonuçları, "düşük volümlü" hastalıkta erken kemo-hormonal tedavi kombinasyonunu etkinliğini netleşmediğini göstermektedir. Bu konu büyük olasılıkla uzun dönem izlem sonucunda açıklık kazanacaktır.

Gelecek Çalışmalar Hakkında Düşünceler ve Çekinceler

Bu derlemeyi hazırlarken CHAARTED çalışması henüz yayın halinde sunulmadığından, bu yazıda kullanılan bilgiler için çalışmaya ait kongre abstraktlarından ve çalışmanın yürütücü Dr. Sweeney'in European Association of Urology 2015 ve American Urological Association 2015 kongrelerinde yaptığı sunumlardan yararlanılmıştır. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları için beklememiz gerekse de paylaşılan bilgiler ışığında, KDPK'de

dosetaksel ile sağlanan 2-3 aylık genel sağkalım avantajının hormona duyarlı hastalıkta 13,6 aylık bir süreye çıkmış olması, şu an için daha ileri hastalık evresinde kullanılan tedavilerin daha erken uygulanması konusunu tartışmaya açmaktadır.

Bu derlemede tartıştığımız tüm çalışmaların başlatıldığı ve yürütüldüğü dönemde, şu anda günlük üroonkoloji pratiğinde her geçen gün etkinlikleri daha belirgin olarak rapor edilen enzalutamide ve abiraterone gibi hormonal tedavi ajanlarının bu denli yaygın kullanılmaması ve etkinliklerinin bilinmemesi de başka bir önemli ayrıntıdır. Bu yeni ajanlar varlığında erken ve agresif kemo-hormonal tedavinin gerekliliği, sorgulanması gereken ve karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç duyulan yeni bir alandır. Diğer bir bilinmeyen ve çalışmalara ihtiyaç duyan konu da, erken kemo-hormonal tedavi sonrası tekrarlayan hastalığın ikinci basamak kemoterapi ajanlarına ya da enzalutamide ve abiraterone gibi yeni hormonal tedavilere olan duyarlılığıdır.

Kemo-hormonal tedavi açısından bir teorik dezavantaj, AYT ile hücre döngüsünün durması, hücrelerin savunma mekanizmalarının gereği olarak çok sayıda genin ekspresyon düzeylerinde değişikliklerin ortaya çıkması ve bu durumun sitotoksik kemoterapiye olan hücresel duyarlılığı azaltmasıdır (14). Bu durumun tedavi etkinliği üzerindeki etkisi sınırlı sayıda araştırmaya konu olmuştur (15). Bu noktada kemohormonal kombinasyon tedavilerinde zamanlama önem kazanmaktadır. Söz konusu endişe nedeniyle yüksek riskli prostat kanseri saptanan hastalar Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde neoadjuvan kemoterapi ve ardından AYT'nin kullanıldığı bir protokol ile tedavi edilmektedirler. Söz konusu yaklaşımın prospektif faz 2 ve 3 çalışmalar ile eş zamanlı tedavi uygulamalarına göre bir üstünlüğü olup olmadığının değerlendirilmesi gereklidir. Bunun yanında sadece AYT ile uzun bir cevap sağlayacağımız hastaları tespit etmek için elimizde şu an için bir öngörü modeli de mevcut değildir (3). Ancak temel ve klinik bilimlerin ortak çalışması ile geliştirilen teknikler sonucunda, metastatik odaklardan yapılan biyopsilerin ya da dolaşımda olan tümör hücrelerinin genetik profillerinin değerlendirilmesi ile yakın bir gelecekte hangi hastanın AYT hangi hastanın da kemo-hormonal tedaviden fayda göreceğinin belirlenmesi mümkün olacak gibi görünmektedir (16).

Son olarak 2005 yılında hasta alımına başlanan ve yine Avrupa kaynaklı çok merkezli randomize bir çalışma olan STAMPEDE çalışmasının bir kolu da metastatik hormona duyarlı prostat kanserinde erken kemo-hormonal tedavinin etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır ve 2015 yılının ikinci yarısında ilk sonuçlarının yayınlanması beklenmektedir (17).

Sonuç

Metastatik prostat kanseri tanısı alan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kemoterapi ve AYT kombinasyon tedavisinin uygulanması, özellikle "yüksek volümlü" hastalığa sahip olan hasta grubunda ümit verici gözükmektedir. Şu anda mevcut veriler "düşük volümlü" hastalıkta bu tedavi yaklaşımını desteklemese de, süre gelen çalışmaların uzun dönem sonuçları ve özellikle tedavinin değişik komponentlerinin zamanlamasına dönük olarak planlanacak yeni çalışmalar bu hasta grubundaki olası kullanımı açısından yol gösterici olacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İlker Tinay, Levent Türkeri, Dizayn: İlker Tinay, Levent Türkeri, Veri Toplama veya İşleme: İlker Tinay, Analiz veya Yorumlama: Levent Türkeri, Literatür Arama: İlker Tinay, Levent Türkeri, Yazan: İlker Tinay, Levent Türkeri.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-479.
2. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-158.
3. Bernard B, Sweeney CJ. Management of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2015;16:14.
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-3990.
5. Sweeney CJ, Chamberlain D. Insights into E3805: the CHARTED trial. *Future Oncol* 2015;11:897-899.
6. 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.
7. Wang J, Halford S, Rigg A, et al. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:675-680.
8. Mackler NJ, Pienta KJ, Dunn RL, et al. Phase II evaluation of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in patients with hormone-sensitive prostate adenocarcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:318-322.
9. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936-5942.
10. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2014.
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
12. Eigel BJ, Eggener SE, Baybik J, et al. Timing is everything: preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4905-4911.
13. Liaw BC, Shevach J, Oh WK. Systemic therapy for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: from intermittent androgen deprivation therapy to chemotherapy. *Curr Urol Rep* 2015;16:13.
14. Kyprianou N. The fringe benefits of cloning cancer. *Sci Transl Med* 2014;17:254fs36.
15. Xu B, Tang G, Xiao C, et al. Androgen deprivation therapy induces androgen receptor-dependent upregulation of Egr1 in prostate cancers. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:2883-2893.
16. MacConaill LE, Garcia E, Shivdasani P, et al. Prospective enterprise-level molecular genotyping of a cohort of cancer patients. *J Mol Diagn* 2014;16:660-672.
17. Attard G, Sydes MR, Mason MD, et al. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur Urol* 2014;66:799-802.