

СЪВРЕМЕННО ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ НА МЕТАСТАТИЧЕН ХОРМОНАЛНО-ЧУВСТВИТЕЛЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

ЛЕЧЕНИЕТО НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ ТЪРПИ ЗНАЧИТЕЛНО РАЗВИТИЕ И ПРОМЯНА ПРЕЗ ПОСЛЕДНОТО ДЕСЕТИЛИТИЕ.

В метастатичен хормонално-чувствителен стадий на заболяването се въвеждат редица нови дефиниции (олигометастатична болест, високо и нискообемно метастатично заболяване, високо- и нискорискова метастатична болест), нови подходи (локално лечение на първичния тумор и метастазите при нискообемно заболяване), както и редица медикаменти за системна терапия (абиратерон ацетат, ензалутамид, апалутамид, дарлутамид, доцетаксел). Настъпи съществена смяна на парадигмата за лечение на метастатични хормоночувствителен простатен карцином (mHSPC), като дублетната комбинация от андрогенна депривация + съвременен блокатор на андрогенния рецепторен път или таксан станаха новият златен стандарт за системно лекарствено лечение. Продължава тенденцията за интензифициране на лечението с въвеждането на триплетна комбинирана терапия, както и усилията за персонализиране според конкретни генетични дефекти.



д-р Александър Цветанов Герасимов

Клиника по медицинска онкология, УСБАЛО ЕАД, гр. София

Ключови думи:

метастатичен хормонално-чувствителен простатен карцином, системно лечение, дублет, хормонотерапия, таксани, обща преживяемост

Увод

Карциномът на простатната жлеза е сред най-разпространените злокачествени заболявания при мъжете. Причина е за по-голям брой смъртни случаи при мъжете под 65 години, отколкото всяко друго заболяване^[1]. Той е вторият най-често диагностициран рак при мъжете с около 1.4 млн. случая в световен мащаб за 2020 г.^[2], а в България е най-често диагностицираното злокачествено заболяване сред мъжете (24.3%)^[3]. През последното десетилетие станахме свидетели на значително подобрение в резултатите от лечението на пациентите с метастатичен хормонално чувствителен простатен карцином (mHSPC) в резултат на разработването на няколко съвре-

менни медикаменти, както и на комбинирането на различни терапевтични стратегии. Комбинирането на андроген-депривационната терапия (ADT) с доцетаксел, както и с други съвременни медикаменти, блокиращи андрогенната ос или локални методи за контрол на заболяването, подобряват общата преживяемост на пациентите с mHSPC в по-голяма степен в сравнение с андрогенната депривация.

Съвременните хормонални медикаменти, таргетиращи андрогенната ос, одобрени и използвани за лечение на пациенти с метастатичен хормонално чувствителен простатен карцином, включват абиратерон ацетат, ензалутамид, апалутамид и дарлутамид. Комбинацията от

андрогенна депривация с някои от изброените медикаменти, е одобрена за лечение на пациенти с mHSPC от световните онкологични ръководства (NCCN, AUA, EAU, ESMO), както и в местните насоки^[4-6].

Абиратерон ацетат е инхибитор на 17-алфа хидроксилаза/C17,12-лиаза (CYP17), която се образува при андрогенната синтеза. За купиране на нежеланите странични ефекти при лечението с медикамента и гължащи се на излишък на минералкортикоиди (хипокалиемия, хипертония и задръжка на течности), които настъпват в резултат на блокирането на CYP17, се налага допълнителен прием на преднизон или преднизолон в ниски дози – 5 mg до 2 пъти на ден^[7]. Клинично проучване LATITUDE

демонстрира значително удължаване на средната обща преживяемост (OS) при пациентите, получили лечение с абиратерон + АДТ в сравнение с групата плацебо + абиратерон (NA с/у 34.7 месеца, HR: 0.62, 95% CI 0.51-0.76; $p < 0.001$), както и значимо повлияване на средната преживяемост без образна прогресия (rPFS) (33 с/у 14.7 месеца, HR: 0.47, 95% CI 0.39-0.55; $p < 0.001$). Финалният анализ на проучването показва удължаване на средната обща преживяемост в изследваната група (55.3 с/у 36.5 месеца; HR: 0.66, 95% CI 0.56-0.78; $p < 0.0001$)⁹⁻¹⁰. Клиничното проучване също така разграничава групата с пациенти с голям обем на заболяването като получаваща най-голяма полза по отношение на средната обща преживяемост от комбинацията (49.7 месеца с/у 33.3 месеца; HR: 0.62, 95% CI 0.52-0.74; $p < 0.0001$). За сравнение пациентите, дефинирани като такива с малък метастатичен обем, не демонстрират статистически значима разлика от добавянето на абиратерон към андрогенната депривация¹¹. В post-hoc анализ на LATITUDE средното време до биохимична прогресия е 33.2 месеца в комбинираното рамо и 7.4 месеца в плацебо-групата. Post-hoc експлораторен анализ на проучването показва, че дублетът абиратерон + АДТ подобрява както rPFS, така и OS при мъже с mHSPC и висцерално вторично ангажиране, най-отчетливо при тези с белодробни метастази. Пациентите с вторично чернодробно ангажиране са с по-лоша прогноза¹². Според post-hoc анализ на проучването STAMPEDE, в което пациентите с mHSPC са стратифицирани по риск на заболяването спрямо критериите от LATITUDE и по обем на заболяването по критериите на CHAARTED, се установява,

че общата преживяемост значимо се удължава при пациентите с нисък риск, получили комбинираното лечение. Разликата в общата преживяемост при пациентите с нисък и висок риск не достига статистическа значимост. Двете проучвания LATITUDE и STAMPEDE не дават недвусмислени заключения относно ефикасността при лечение с АДТ + абиратерон на пациенти с mHSPC с малък метастатичен обем.

Ензалутамид е медикамент, блокиращ активността на андрогенния рецептор на три нива – андроген-рецепторна ядрена транслокация, свързване с ДНК и коактивиране. В клиничното проучване ENZAMET, 80% от лекуваните с ензалутамид и АДТ са живи на 3-мама година за сравнение със 74% от получилите само АДТ. Добавянето на ензалутамид към АДТ значимо подобрява и вторичните крайни цели на проучването, при завишен риск от отпадналост и епилептични пристъпи¹³. Проучването ARCHES доказва статистически значима редукция на риска от смърт (с 61%), първо симптоматично скелетно-свързано събитие, настъпване на кастрационна резистентност и прогресия на болката при пациенти, лекувани с ензалутамид и АДТ в сравнение с пациенти на плацебо и АДТ¹⁴. В post-hoc анализ на ARCHES се добавя, че получените комбинирано лечение имат подобрена полза и по отношение на риска от образна прогресия на костните метастази (редукция на риска с 67%), както и на костни и лимфогенни метастази (редукция на риска с 69%). Не се достига статистическа значимост при редукцията на риска от метастази само в лимфни възли¹⁵. Изследването на качеството на живот на пациентите с mHSPC, получили ензалутамид

показва, че то не се влошава от добавянето на таблетките към АДТ.

Апалутамид е анти-андрогенен медикамент, подобен на ензалутамид, но притежаващ по-висок афинитет към андрогенния рецептор¹⁵. В проучването TITAN, на 24-тия месец пациентите, лекувани с апалутамид и АДТ, постигат преживяемост без образна прогресия в 68.2% от случаите, докато в контролното рамо с АДТ + плацебо този процент е 47.5, а общата преживяемост е 82.4 срещу 73.5%¹⁶. От субгруповия анализ става ясно, че добавянето на апалутамид към АДТ значимо удължава времето до прогресия на болката. Не се достига статистическа значимост по отношение на разликата в отпадналостта между двете изследвани рамена¹⁷. Според финалните резултати относно общата преживяемост, демонстрирана в TITAN, апалутамид редуцира риска от смърт с 35% преди кръстосването на рамената и с 48% след това¹⁸.

Дарлутамид е другият инхибитор на андроген-рецепторния път, доказал активност при пациенти с mHSPC. В проучването ARASENS при мъжете с mHSPC, лекувани с триплет от АДТ, гоцетаксел и дарлутамид, рискът от смърт намалява с 32.5% в сравнение с контролното рамо, получили плацебо, АДТ и гоцетаксел. Подобни резултати, фаворизиращи добавянето на дарлутамид към стандартния дублет, се наблюдават и по отношение на всички вторични крайни цели, както и в отделните подгрупи пациенти¹⁹. ARANOTE е активно рандомизирано, двойно заслепено, контролирано с плацебо клинично проучване, създадено да сравни ефективността на комбинацията АДТ + дарлутамид (дублет) с монотерапия с АДТ при

пациенти с mHSPC, резултатите от което се очакват.

Въпреки че комбинацията от всеки един от четирите съвременни хормонални агенти с ADT демонстрира съществена и значима полза по отношение на общата преживяемост в сравнение с андроген-депривационна монотерапия, най-добрата терапевтична последователност все още не е ясна. Що се отнася до страничните реакции, свързани с централната нервна система, съществуващите наблюдения насочват към това, че свързаните с ЦНС нежелани реакции са по-редки при лечение с дарлутамид, отколкото с ензалутамид и апалутамид поради умерената пенетрация на кръвно-мозъчната бариера при ензалутамид и апалутамид в сравнение с по-ниската пенетрация на бариерата при дарлутамид и абиратерон^[20,21].

Независимо от успехите в имплементирането на съвременните хормонални медикаменти в лечението на пациенти с mHSPC, класическите цитостатици в лицето на таксаните доказват ролята си като терапевтична опция при избрани пациенти. Проучването GETUG-AFU не успява да докаже статистически значима разлика в общата преживяемост между лекуваните с доцетаксел и тези, получили андрогенна депривация^[22], но post-hoc анализ диференцира статистическа значимост на удължаване на преживяемостта на пациенти с високообемно метастатично заболяване, получавали доцетаксел^[23]. Впоследствие, клиничното изпитване CHAARTED демонстрира средна обща преживяемост, удължена с 13.6 месеца в кохортата на доцетаксел, сравнено с монотерапия ADT при всички пациенти с mHSPC. При пациентите със заболяване с голям обем общата преживяемост е

удължена със 17 месеца, а в групата с нискообемно метастатично ангажиране статистическа значимост на разликата в преживяемостта не е достигната^[24]. Субгрупов анализ на проучването STAMPEDE демонстрира превъзходство в средната обща преживяемост на пациентите с mHSPC, получили доцетаксел + стандартното към момента лечение (SOC) в сравнение с контролното рамо, лекувани със SOC (81 с/у NA HR: 0.78, 95% CI 0.66-0.93; $p=0.006$)^[25]. В удълженото проследяване на пациентите в STAMPEDE се достига статистическа значимост на резултата от средна преживяемост независимо от обема на метастатично ангажиране на заболяването. Ранното имплементиране на доцетаксел в лечението на пациенти с mHSPC регулира риска от смърт от всякаква причина с 23% (HR: 0.77, 95% CI 0.68-0.87, $I^2=0\%$)^[26], което определя мястото на медикамента според актуалните препоръки на NCCN, AUA и EUA.

Все повече доказателства сочат циторедуктивните методи (радиотерапията на първичния тумор или циторедуктивната простатектомия) в комбинация със системно лечение като благоприятстващи удължаването на общата преживяемост на пациенти с нискообемно метастатично заболяване – при така наречените олигометастатични пациенти. Преди да се превърнат в стандарт обаче, тези процедури трябва да докажат безспорното си значение в големи рандомизирани контролирани клинични проучвания. В проучването HORRAD например, ADT + лъчелечение на простатата не подобрява значимо общата преживяемост на пациентите с mHSPC в сравнение с получените само ADT, но забавя биохимичната прогресия на заболяването с около 3 месеца повече (HR: 0.78, 95% CI 0.63-0.97;

$p=0.02$). Отново пациентите с нискообемно заболяване имат по-добри финални резултати, без това да има статистическо значение^[27]. Според *Heidenreich et al.* циторедуктивната простатектомия + ADT удължава преживяемостта без прогресия с 12.1 месеца и удължава общата преживяемост с 12.4% в сравнение с андроген-депривационната монотерапия^[28]. В редица подобни проучвания (TRoMbone, *Sheng et al.*) се демонстрират ползите на допълнителното локално лечение при пациенти с нискообемно метастатично заболяване, което дава основание на AUA да даде препоръка за обмисляне на употребата на тези методи при избрани пациенти с mHSPC.

Редица генни мутации, асоциирани с прогнозата на метастатичния кастрационно-резистентен простатен карцином (mCRPC), са проследени и при пациенти с mHSPC, като се установява връзка с тях и в тази фаза на заболяването^[29-31]. В едно от проучванията ретроспективно се идентифицират мутации в TP53, PTEN и RB1; в 49% от пациентите, лекувани с абиратерон + ADT се открива мутация в тумор-супресорния ген (TSG) и в 51% от пациентите, получавали доцетаксел + ADT. Средната преживяемост без прогресия при пациентите без мутация в TSG възлиза на 13.1 месеца, докато при мутиралите тя е 7.8 месеца ($p=0.005$). В субгрупов анализ се установява, че mPFS е по-малък при мутиралите пациенти, лекувани с абиратерон + ADT в сравнение с тези, при които липсва мутацията (8.0 месеца, 95% CI 5.8-13.8; 23.2 месеца, 95% CI 13.1-NA), докато при пациентите, получили доцетаксел + ADT разлика между мутиралите и немутиралите не се наблюдава. Използвайки мултивариабелен анализ *Velez et al.* заключава, че промененият TSG

притежава предиктивна стойност по отношение на ефекта от първа линия на системно лечение (HR: 2.37, 95% CI 1.42-3.96; $p < 0.001$) и установяването на мутация в този ген е с по-голяма стойност от клиничните критерии^[32]. В ретроспективно проучване *Swami et al.* изследва пациенти с простатен карцином, получавали само андроген-депривационна терапия и които са носители на мутация в SPOP гена (121 пациент, 25 с мутирал SPAP ген и 96 без мутация). В резултат на стандартната ADT пациентите с мутация в SPOP гена постигат по-голяма медиана на обща преживяемост, сравнени с пациентите с „give type“ SPOP (35 с/у 13 месеца, HR: 0.47; $p = 0.016$; 97 с/у 69 месеца, HR: 0.32; $p = 0.027$)^[33].

Заклучение

Развитието в лечението на mHSPC отбелязва революционен прогрес през последното десетилетие, с имплементирането на нови LH-RH агонисти, съвременни хормонални агенти, таргетиращи андрогенната ос, цитостатици и локални методи за контрол на заболяването при пациенти с нискообемна метастатична болест. Това доведе до въвеждане на нов стандарт за лечение на пациентите с mHSPC, а именно комбинираното лечение в обем дублет и даже триплет, което от своя страна промени драстично общата преживяемост и преживяемостта без прогресия на пациентите, и то в метастатичен стадий. Изтегляйки потенциални медикаменти като ензалутамид, абиратерон, доцетаксел на първа линия лечение за метастазирал простатен карцином, доказали своята ефективност и в по-напредналите стадии на заболяването, отваря врата за много нови

въпроси, насочени към оптималното поддръжане на терапевтичните линии за осигуряване на максимално добри резултати от лечението. Без съмнение, само нови големи рандомизирани проучвания могат да отговорят на неизяснените въпроси на настоящето и нововъзникващите такива. ■

Книгопис:

1. <https://www.ejca.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2821%2900497-4>
2. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/epidemiology-and-aetiology>
3. <https://go.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/100-bulgaria-fact-sheets.pdf>
4. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis SE, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. National comprehensive cancer network (NCCN) prostate cancer guidelines. (2021).
5. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al.EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-On-Prostate-Cancer.
6. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced prostate cancer: AJA/ASTRO/SUO guideline PART I. J Urol (2021) 205(1):14–21. doi: 10.1097/JU.0000000000001375.
7. Auchus RJ, Yu MK, Nguyen S, Mundle SD. Use of prednisone with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. Oncologist (2014) 19(12):1231–40. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0167.
8. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol (2018) 19(2):194–206. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30911-7.
9. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol (2019) 20(5):686–700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
10. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med (2017) 377(4):352–60. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
11. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol (2019) 20(5):686–700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
12. Bacciarollo G, Ozguroglu M, Mundle S, Leitz G, Richarz U, Hu P, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. Eur J Cancer (2022) 162:56–64. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.026.
13. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med (2019) 381(2):121–31. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol (2019) 37(32):2974–86. doi: 10.1200/JCO.19.00799.

15. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES Post hoc analyses. J Urol (2021) 205(5):1361–71. doi: 10.1097/JU.0000000000001568.
16. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med (2019) 381(1):13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
17. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: Analysis of pain and fatigue in the phase 3 TITAN study. J Urol (2021) 206(4):914–23. doi: 10.1097/JU.0000000000001841.
18. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. J Clin Oncol (2021) 39(20):2294–303. doi: 10.1200/JCO.20.03488.
19. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med (2022) 386(12):1132–42. doi: 10.1056/NEJMoa2119115.
20. Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. Prostate Cancer Prostatic Dis (2020) 23(2):207–19. doi: 10.1038/s41391-019-0195-5.
21. Christian Zurth SS, Trummel D, Seidel D, Nubbemeyer R, Gieschen H. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. J Clin Oncol (2019) 37(7-suppl):156. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.156.
22. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, 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(2):149–58. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
23. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. Eur Urol (2016) 70(2):256–62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
24. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med (2015) 373(8):737–46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
25. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Deamaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet (2016) 387(10024):1163–77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
26. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a cochrane review. BJU Int (2019) 124(3):370–2. doi: 10.1111/bju.14711.
27. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwiderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: Data from the HORRAD trial. Eur Urol (2019) 75(3):410–8. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.
28. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. J Urol (2015) 193(3):832–8. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089.
29. Velez MG, Kosiorek HE, Egan JB, McNatty AL, Riaz IB, Hwang SR, et al. Differential impact of tumor suppressor gene (TP53, PTEN, RB1) alterations and treatment outcomes in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis (2021). doi: 10.1038/s41391-021-00430-4.
30. Hamid AA, Huang HC, Wang V, Chen YH, Feng F, Den R, et al. Transcriptional profiling of primary prostate tumor in metastatic hormone-sensitive prostate cancer and association with clinical outcomes: Correlative analysis of the E3805 CHAARTED trial. Ann Oncol (2021) 32(9):1157–66. doi: 10.1016/jannonc.2021.06.003.
31. Swami U, Isaacsson Velho P, Nussenzeig R, Chipman J, Sacristan Santos V, Erickson S, et al. Association of SPOP mutations with outcomes in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer. Eur Urol (2020) 78(5):652–6. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.033.
32. Velez MG, Kosiorek HE, Egan JB, McNatty AL, Riaz IB, Hwang SR, et al. Differential impact of tumor suppressor gene (TP53, PTEN, RB1) alterations and treatment outcomes in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis (2021). doi: 10.1038/s41391-021-00430-4.
33. Swami U, Isaacsson Velho P, Nussenzeig R, Chipman J, Sacristan Santos V, Erickson S, et al. Association of SPOP mutations with outcomes in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer. Eur Urol (2020) 78(5):652–6. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.033.