호르몬 반응성 전립선암에서의 남성호르몬 차단요법을 동반한 항암화학요법

고려대학교 의과대학 안산병원 비뇨기과학교실

전병조 · 태범식 · 박재영

Chemotherapy With Androgen Deprivation for Hormone-Naïve Prostate Cancer

Byeong Jo Jeon, Bum Sik Tae, Jae Young Park

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

Research regarding the treatment of metastatic prostate cancer has been undergoing dramatic progress. Treatment of hormone-naïve metastatic prostate cancer includes surgical castration and medical castration that lowers androgen level in the blood using drugs. Although these androgen deprivation therapies are very effective, hormone-naïve metastatic prostate cancer finally leads to castration-resistant prostate cancer because resistance to surgical or medical castration occurs. The treatment at this stage includes not only docetaxel, but also new androgen synthesis inhibitor or androgen receptor inhibitors such as abiraterone or enzalutamide, new cytotoxic anticancer agents such as carbazitaxel, and radioisotope treatment such as radium-223. Recently, studies on the effect of chemotherapy on hormone-naïve metastatic prostate cancer before the development of castration-resistant prostate cancer have been actively published. As a result, various guidelines have recommended docetaxel as the first-line therapy for hormone-naïve metastatic prostate cancer. In this manuscript, we will summarize the basic concepts of androgen deprivation therapy for hormone-naïve metastatic prostate cancer and the main results of research on chemotherapy for hormone-naïve metastatic prostate cancer. (Korean J Urol Oncol 2017;15:11-15)

Key Words: Prostate neoplasms · Drug therapy

서 론

전립선암, 특히 전이성 전립선암의 치료에 대한 연구는 최근 비약적인 발전을 거듭하고 있다. 남성호르몬 차단요법을 이전에 시행한 적이 없는 호르몬 반응성 전이성 전립선암의 치료는 외과적 거세 또는 약물을 이용하여 혈중 남

성호르몬을 거세 수준까지 낮추는 내과적 거세를 들 수 있다. 이러한 남성호르몬 차단요법은 매우 효과적이기는 하지만, 대부분의 경우 전립선암 세포의 내성 발생으로 인한 거세 저항성 전립선암으로 진행되게 된다. 이러한 단계에서의 치료로 도세탁셀(docetaxel) 뿐만 아니라 아비라테론과 엔자루타마이드와 같은 새로운 안드로겐 생성 및 수용체 억제제, 카바지탁셀과 같은 새로운 세포 독성 항암제 및 라듐-223와 같은 방사성 동위 원소 치료 등 다양한 기전의 치료 방법이 승인되어 사용되고 있다.^{1,2} 최근에는 거세 저항성 전립선암으로 발전되기 전 호르몬 반응성 전이성 전립선암에 대한 항암화학요법의 효과에 대한 연구 결과가 활발히 발표되고 있고, 그 결과 여러 가이드라인에서 호르몬 반응성 전이성 전립선암에 대한 일차 치료로까지 권고되고

Received March 29, 2017, Revised April 7, 2017,
Accepted April 8, 2017

Corresponding Author: Jae Young Park

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

E-mail: Jaeyongpark@korea.ac.kr

Tel: +82-31-412-5197, Fax: +82-31-412-5802

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2017 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

있다.¹² 이번 원고에서는 호르몬 반응성 전이성 전립선암에 대한 남성호르몬 차단요법의 기본적인 내용 및 항암화학요법의 주요 연구 결과들을 정리 요약하고자 한다.

남성호르몬 차단요법

전립선 기능 유지 및 전립선암의 성장 및 진행은 남성호르몬 수용체 및 그 수용체 이하의 신호 전달 체계에 의존한다. 따라서 남성호르몬 수용체 리간드인 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론을 제거함으로써 전립선암을 조절할 수 있다. 테스토스테론 제거는 양측 고환절제술, 즉 수술적 거세를 통해 달성할 수 있다. 양측 고환절제술은 국소마취하에서 비교적 간단히 시행할 수 있어 비용 대비 효과가 좋다고 할 수 있고, 시술 후 단기간(8.6 ± 3.2 시간) 내 거세 수준의 남성호르몬 수치에 도달하므로 그 효과가 매우 신속하여 전립선암 호르몬 치료의 표준치료로 사용되어 왔다. 하지만 수술적 거세로 인해 발생하는 정신적 상실감 및 미용적인 문제, 그리고 시술 자체가 비가역적이라는 이유들로 그 시행 빈도는 점차 줄어들었다.³

항체형성호르몬분비 호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) 작용제의 주기적인 주사를 통해서도 혈중 테스토스테론을 거세 수준으로 유지할 수 있는데, 이를 내과적 거세라고 한다. LHRH 작용제와 외과적 거세를 비교한 10개의 무작위 배정 비교 임상시험에 대한 메타분석에서 두 치료의 효과는 동등한 것으로 보고되었다.⁴ 초기 개발 시 인슐린 주사처럼 자주 투여해야 했지만 피하 및 근육 주사 후 체내에서 천천히 방출되는 제형들이 개발됨으로써 주사 주기가 1-6개월 간격으로 늘어나 편의성이 탁월하게 증가되었고, 현재는 전립선암의 남성호르몬 차단요법의 주된 방법이 되었다.

항안드로겐(antiandrogen)은 남성호르몬 수용체 길항제로서 세포 내에서 남성호르몬 수용체에 결합하여 수용체 기능을 소실시킴으로써 세포자연사를 조장하여 종양의 성장 및 진행을 억제한다.⁵ 비스테로이드성 항안드로겐인 flutamide, nilutamide, bicalutamide는 혈중 테스토스테론 수치를 증가시키거나 정상 수준으로 유지시켜 수술적 및 내과적 거세와 달리 성욕감퇴나 발기불능을 초래하지 않는다. 진행성 전립선암으로 인해 남성호르몬 차단요법이 필요할 경우 bicalutamide만을 단독으로 사용하면 내-외과적 거세에 비해 생존율이 통계적으로 유의하게 감소하므로 추천되지는 않는다.^{6,7} 스테로이드성 항안드로겐인 cyproterone acetate는 hydroxyprogesterone 유도체로 비스테로이드성 항안드로겐과 달리 luteinizing hormone 분비도 억제하는 효과가 있어 혈중 테스토스테론 분비도 감소시켜, 거세 치료와 같

은 수준으로 성기능 장애를 일으킨다. 또한 cyproterone acetate는 간독성, 심혈관계 독성 등의 부작용도 발생할 수 있어, 전이성 전립선암에 대한 이차 치료제로 사용되고 있는 실정이다.

남성호르몬 차단요법은 전이성 전립선암의 표준치료일 뿐만 아니라 중등도 또는 고위험도 이상의 국소 또는 국소 진행성 전립선암의 방사선 치료와 병합하는 6-36개월간 보조요법으로도 사용되고 있고, 수술 후 림프절 전이가 확인된 경우 및 수술이나 방사선 치료 등의 국소 치료 후 발생한 생화학적 재발의 경우에도 사용된다.¹²

진행성 전립선암에서 남성호르몬 차단치료가 매우 효과적이기는 하지만 대부분의 호르몬 반응성 전립선암 환자들은 1-5년 후에 거세 저항성 전립선암으로의 진행을 경험하게 된다. 거세 저항성 전립선암이라고 진단하기 위해서는 혈중 남성호르몬이 거세 수준(<50 ng/dL or 1.7 nmol/L)으로 감소되어 있어야 하고 더불어 전립선암 진행의 증거, 즉 1주 간격으로 3번 연속 전립선 특이 항원(prostate-specific antigen, PSA)이 최저값(nadir)의 50% 이상 상승하여 그 결과 2 ng/mL 초과로 상승한 경우, 2군데 이상의 새로운 뼈 병변의 증가, 연부 조직 전이의 발견 등이 확인되어야 한다.² 만약 항안드로겐과 병용치료를 시행하고 있었던 경우라면 항안드로겐 투여를 중지해야 한다. 거세 저항성으로의 진행은 여러 병태생리학적 기전이 관여하는 것으로 알려져 있다. 종양 내 안드로겐 생성의 증가, 안드로겐 수용체 돌연변이, 안드로겐 수용체 과발현, 종양억제 유전자 변이 및 다양한 성장 인자가 관여한다.⁸ 최근의 연구에 의하면, 거세 저항성 전립선암은 이전에 알려졌던 남성호르몬 비반응성(insensitive)이 원인이 아닌, 남성호르몬 수용체 증폭 등에 의한 초과민성(supersensitive)이 그 기본 기전으로 밝혀졌다.^{8,9} 그러므로 고환 절제술을 받지 않은 환자에서 LHRH 작용제 치료를 중단하면, 혈중 테스토스테론의 증가로 인해 일부 환자들은 질병이 악화될 수 있다. 최근 거세 저항성 전립선암의 새로운 치료 방법 중 하나가 거세 수준보다 더 낮은 수준의 혈중 테스토스테론 및 암조직 내부의 남성호르몬 생성을 억제하는 것이므로, 고환절제술을 받지 않은 환자에서는 LHRH 작용제 등의 거세 치료를 지속하는 것이 병태생리학적으로 타당하다고 할 수 있다.^{10,11} 거세 저항성 전립선암에 승인된 모든 약제의 해의 임상 연구에서, 고환절제술을 받지 않은 환자의 경우 LHRH 작용제 치료를 지속적으로 유지하도록 규정하고 있다.¹⁰⁻¹³ 거세 저항성 전립선암의 항암 치료 중 지속적 남성호르몬 차단요법의 효과에 대한 전향적 임상 연구는 없다. 몇몇 후향적 연구들에서 남성호르몬 차단요법의 거세 저항성 전립선암 환자들의 생존율에 미치는 효과에 대한 상반된 보고가 있었는데,^{14,15} 도

세탁셀로 치료받는 국내 환자를 대상으로 한 최근의 후향적 연구에서는 통계적 유의성은 없었지만 지속적으로 거세 치료를 유지한 군에서 PSA 반응률이 더 높고(67% 대 49%) 생존 기간도 더 연장된(25개월 대 22개월) 경향을 보여주었다.¹⁶ 특히 내과적 거세를 중단한 군에서 도세탁셀 치료 중 질병이 진행한 경우 내과적 거세 치료를 재개하였을 때 약 30%에서 PSA 반응을 보인 것으로 나타나, 거세 저항성 전립선암에서도 남성호르몬에 대한 반응성은 유지되고 있음을 알 수 있다.^{16,17} 거세 저항성 전립선암의 경우 지속적으로 거세 치료를 유지하거나, 또는 혈중 테스토스테론 수치를 유심히 추적 관찰하여 일정 수준 이상 상승 시 즉시 거세 치료를 재개하여야 한다. 전향적 연구 결과가 없다고 해서 국내에서 보험급여가 제한되던 비합리적인 행태는, 관련 학회의 지속적인 노력으로 현재 개선될 가능성이 높다고 하니 국내 전립선암 환자 치료에 많은 도움이 될 것으로 기대한다.

호르몬 반응성 전립선암에서의 항암화학요법

1. Androgen-Deprivation Therapy Alone or With Docetaxel in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer (GETUG-AFU 15): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial

2005년부터 임상 시험이 계획되어 29개의 프랑스 병원과 1개의 벨기에 병원이 참여한 GETUG-AFU 15는, 초기 연구 결과가 2013년 2월에 Lancet Oncology에 게재되었다(Table 1).¹⁸ 연구팀은 호르몬 감수성이 있는 전이성 전립선암으로 새롭게 진단받은 환자들을 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군(192명)과 남성호르몬 차단요법군(193명)으로 나누고, 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군의 경우 남성호르몬 차단요법 시작 2개월 이내에 도세탁셀 75 mg/m²을 3주마다 9사이클까지 투여했다. 평균 50개월 동안 추적 관찰 결과, 전반적 생존 기간(overall survival) 중간값은 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군에서 58.9개월, 남성호

르몬 차단요법군에서 54.2개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(위험도, 1.01; 95% 신뢰구간, 0.75-1.36). 도세탁셀 투여군에서 72건의 부작용이 발생하였고, 백혈구감소증(40건, 21%), 발열을 동반한 백혈구감소증(6건, 3%), 간기능검사 이상 소견(3건, 2%), 감염을 동반한 백혈구감소증(2건, 1%) 등의 순서로 발생하였다. 도세탁셀 투여군에서 4건의 치료 관련 사망이 발생하였는데, 항암 치료 시 granulocyte colony stimulating factor를 동반 투여하고 난 이후 더 이상의 사망은 발생하지 않았다.

이 연구 결과로 인해 도세탁셀은 호르몬 반응성 전립선암의 일차 치료법으로 권고될 수 없었는데, 후에 기술될 CHAARTED 연구 결과로 인해 GETUG-AFU 15에 대한 추가 연구가 European Urology 2016년 8월호에 게재되었다.¹⁹ CHAARTED에서 전이 종양의 비율이 높은(metastatic high-volume disease) 환자군에서 도세탁셀의 치료 효과가 확인하였음에 착안된 이 연구는, 추적 중간값 7년의 임상 자료들을 전이된 정도에 따라 나누어 후향적으로 분석하였다. 전반적 생존 기간 중간값은 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군에서 62.1개월, 남성호르몬 차단요법군에서 48.6개월로 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 도세탁셀 투여군에서 약 20%의 생존율 증가 소견을 보였다(위험도, 0.88; 95% 신뢰구간, 0.68-1.14; p=0.3). 전이 종양의 비율이 높은 환자군에서의 전반적 생존 기간 중간값은 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군에서 39.8개월, 남성호르몬 차단요법군에서 35.1개월로 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다(위험도, 0.78; 95% 신뢰구간, 0.56-1.09; p=0.14). 생화학적 무재발 생존 기간과 임상적 무재발 생존 기간은 모두 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군에서 유의하게 증가하였다.

Table 1. Key phase III trials of hormone-naïve prostate cancer

Trial	Number	Treatment	Follow-up (mo)	OS (mo)	Hazard ratio (95% CI)	p-value
CHAARTED ²⁰	790	ADT vs. ADT + 6 cycles Docetaxel	28.9	44 vs. 57.6	0.61 (0.47-0.80)	<0.001
STAMPEDE ²¹	2,962	SOC vs. SOC + Docetaxel	43.0	71 vs. 81	0.78 (0.66-0.93)	0.006
GETUG-AFU 15 ¹⁹	385	ADT vs. ADT + 9 cycles Docetaxel	83.9	48.6 vs. 62.1	0.88 (0.68-1.14)	0.3

CHAARTED: chemohormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer, STAMPEDE: systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy, GETUG-AFU: androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in noncastrate metastatic prostate cancer, OS: overall survival, ADT: androgen-deprivation therapy, SOC: standard of care, ZA: zoledronic acid.

2. Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer (CHAARTED)

CHAARTED는 2006년부터 미국에서 임상 시험이 계획되어 *New England Journal of Medicine* 2015년 8월호에 게재된 연구이다(Table 1).²⁰ 연구팀은 호르몬 감수성이 있는 전이성 전립선암으로 새롭게 진단받은 남성 환자 790명을 남성 호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군과 남성호르몬 차단요법군으로 나누고, 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군의 경우 남성호르몬 차단요법 시작 4개월 이내에 도세탁셀 75 mg/m²을 3주마다 6사이클까지 투여했다. 평균 추적 29개월 후 중간분석을 시행한 결과, 전반적 생존 기간 중간값은 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군 (397명 중 85명 사망)에서 57.6개월로 남성호르몬 차단요법군(393명 중 114명 사망)의 44개월에 비해 13.6개월 연장됐다(위험도, 0.61; 95% 신뢰구간, 0.47-0.80; $p < 0.001$). 생화학적 진행 기간 중간값은 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군에서 20.2개월, 남성호르몬 차단요법군에서 11.7개월로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(위험도, 0.61; 95% 신뢰구간, 0.51-0.72; $p < 0.001$). 특히 내장전이 또는 4군데 이상 뼈전이(골반 및 척추 뼈 이외의 골전이가 반드시 있어야 함)가 동반된 환자에서 사망 위험이 40% 감소된 것으로 나타나 도세탁셀 투여의 생존 기간에 대한 혜택이 더 큰 것으로 나타났다(49.2개월 대 32.2개월; 위험도, 0.60; 95% 신뢰구간, 0.45-0.81; $p < 0.001$). 남성호르몬 차단요법 및 도세탁셀 투여군은 그 밖의 질병 지표에서도 우세한 결과를 보였는데, 치료 12개월 후 PSA < 0.2 ng/dL에 도달한 환자 비율이 27.7%로 남성호르몬 차단요법군(16.8%)에 비해 유의하게 높았고($p < 0.001$), 거세저항성(20.2개월 대 11.7개월) 및 질병 진행(33개월 대 19.8개월)이 발생하기까지의 기간도 눈에 띄게 늘었다($p < 0.001$). 도세탁셀 투여군에서 3-4등급의 발열을 동반한 백혈구감소증이 6.2%, 3-4등급의 감염을 동반한 백혈구감소증이 2.3%, 3등급의 감각 신경병증과 운동 신경병증이 각각 0.5%의 비율로 발생하였다.

3. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE)

영국이 주도적으로 진행하고 있는 STAMPEDE 연구는 수술이나 방사선 치료 후 재발된 환자와 국소진행성, 전이성 전립선암으로 진단된 환자를 대상으로 하고 있다(Table 1).²¹ 환자들을 총 4개의 군으로 나누었고, 4개의 군은 표준치료군(standard of care: 최소 3년 이상 호르몬 요법 또는 호르몬 요법과 방사선 요법의 병용요법을 시행한 군), 표준치

료 및 도세탁셀을 3주 간격으로 6사이클 투여한 군, 표준치료 및 zoledronic acid 투여군, 표준치료 및 도세탁셀, zoledronic acid 투여군 등이다. 43개월 추적 결과, 전반적 생존 기간 중간값은 표준치료군 71개월, 표준치료 및 도세탁셀 투여군 81개월로 유의한 차이를 보였다(위험도, 0.78; 95% 신뢰구간, 0.66-0.93; $p = 0.006$). 무실패 생존 기간(failure-free survival) 역시 표준치료군 20개월, 표준치료 및 도세탁셀 투여군 37개월로 유의한 차이가 있었다(위험도, 0.61; 95% 신뢰구간, 0.53-0.70; $p < 0.001$). 또한 무실패 생존 기간에 대한 도세탁셀 투여군의 치료 효과는 전이 여부에 관계없이 모두 효과적이었다(전이가 없는 경우의 위험도 0.6, 전이가 있는 경우의 위험도 0.61). 전립선암 특이 생존 기간도 표준치료군에 비해 표준치료 및 도세탁셀 투여군의 효과가 유의하게 좋았다(위험도, 0.79; 95% 신뢰구간, 0.65-0.96; $p = 0.019$). 3-5등급의 이상 반응은 표준치료군 중 399명의 환자(32%)에서 발생하였고, 표준치료 및 도세탁셀 투여군 중 288명(52%)에서 발생하였다.

결론

CHAARTED 및 STAMPEDE 연구에서는 호르몬 반응성 전립선암에 대한 도세탁셀 항암치료의 유용성이 증명되었지만, GETUG-AFU 15 연구에서는 도세탁셀 항암치료의 효과가 나타나지 않았다. 이러한 불일치에 대한 이유들로는 환자군 구성, 연구 디자인에 규정된 치료 외의 보존적 치료, 환자의 치료 순응도의 차이 및 통계적 원인 등을 들 수 있으나 현 시점에서 확실한 결론을 내리기는 힘들 것으로 생각한다.

최근의 호르몬 반응성 전립선암에 대한 제 3상 항암화학요법 연구 결과에 따라, 서구에서는 호르몬 반응성 전립선암에 대한 일차 치료로서 도세탁셀 항암치료가 권고되고 있다. 하지만 아직 국내에서는 의료비의 상승 등을 이유로 도세탁셀 항암치료에 대한 보험 급여가 적용되고 있지 않아 아직 널리 사용되지 못하고 있는데, 이는 최선의 치료를 추구하는 임상 의들이 실제 진료 현장에서 느끼는 가장 큰 어려움이라 할 수 있을 것이다. 아무쪼록 국내에서의 데이터를 포함한 지속적인 일관성 있는 연구 결과들로 인해 의료 환경의 변화가 발생하여, 국내에서도 호르몬 반응성 전립선암에 대한 최선의 치료가 이루어 질 수 있기를 기대해 본다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을

명시합니다.

REFERENCES

1. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): Prostate cancer. ver. 1. 2010 [Internet]. Fort Wathington (PA): National Comprehensive Cancer Network; c2017 [cited 2017 Jan 13]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71:630-42
3. Lee JL. Hormonal therapy and chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Korean Med Assoc* 2015;58:30-41
4. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77
5. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91:455-61
6. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-56
7. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-82
8. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253-61
9. Isaacs JT, Isaacs WB, Feitz WF, Scheres J. Establishment and characterization of seven Dunning rat prostatic cancer cell lines and their use in developing methods for predicting metastatic abilities of prostatic cancers. *Prostate* 1986;9:261-81
10. 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* 2011;364:1995-2005
11. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48
12. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97
14. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-75
15. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-72
16. Lee JL, Eun Kim J, Ahn JH, Lee DH, Lee J, Kim CS, et al. Role of androgen deprivation treatment in patients with castration-resistant prostate cancer, receiving docetaxel-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2011;34:140-4
17. Shamash J, Davies A, Ansell W, Mcfaul S, Wilson P, Oliver T, et al. A phase II study investigating the re-induction of endocrine sensitivity following chemotherapy in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2008;98:22-4
18. 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;14:149-58
19. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié 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;70:256-62
20. 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;373:737-46
21. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley 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;387:1163-77