

**Maciej Kawecki**

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 233–236. DOI: 10.5603/OCP.2017.0030.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Rola radiochirurgii stereotaktycznej w leczeniu uzupełniającym po resekcji zmian przerzutowych z ośrodkowego układu nerwowego — wyniki randomizowanego badania III fazy NCCTG N107C/CEC3**

Fracjonowane napromienianie całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*) zastosowane jako leczenie uzupełniające po chirurgicznej resekcji zmian przerzutowych z ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zmniejsza ryzyko progresji miejscowej oraz powstania nowych przerzutów w obrębie mózgu. Pomimo istotnej poprawy wewnątrzczaszkowej kontroli nowotworu WBRT nie skutkuje wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), a także wiąże się z istotnym pogorszeniem funkcji kognitywnych oraz jakości życia. Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, trwają intensywne poszukiwania alternatywnych możliwości postępowania, takich jak WBRT z oszczędzeniem hipokampa (*hippocampal-sparing WBRT*) czy radiochirurgia stereotaktyczna (SRS, *stereotactic radiosurgery*). Opublikowane ostatnio wyniki badań potwierdzają rosnącą rolę SRS w leczeniu uzupełniającym po resekcji zmian przerzutowych z OUN.

W wydaniu „The Lancet Oncology” z sierpnia 2017 roku Brown i wsp. [1] opublikowali wyniki badania NCCTG N107C/CEC3, w którym porównywano skuteczność SRS (złożonej z pojedynczej frakcji od 12 do 20 Gy, w zależności od objętości łoża poresekcyjnej) z WBRT (dawka całkowita 30 lub 37,5 Gy, podana w 10 lub 15 frakcjach po 2,5 Gy) u chorych po wycięciu pojedynczej zmiany przerzutowej z mózgu. Dopuszczono możliwość obecności do trzech nieusuniętych zmian przerzutowych (każda maksymalnie do 3 cm średnicy), które były jednocześnie poddane procedurze SRS w obu badanych ramionach. Łącznie 194 chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do ramienia SRS lub WBRT. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesiąca. Pierwszy z dwóch głównych punktów końcowych, równoważność SRS w zakresie OS, został spełniony. Mediana OS wyniosła 12,2 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 9,7–16,0] w ramieniu SRS oraz 11,6 miesiąca (95% CI 9,9–18,0) w ramieniu WBRT [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 1,07; 95% CI 0,76–1,5;  $p = 0,80$ ]. Niemniej jednak czas do progresji wewnątrzczaszkowej był istotnie statystycznie krótszy u chorych po SRS w porównaniu

z chorymi otrzymującymi WBRT (6,4 miesiąca vs. 27,5 miesiąca; HR 2,45; 95% CI 1,62–3,72;  $p < 0,0001$ ), przy odsetku chorych z kontrolą nowotworu w obszarze łoża poresekcyjnej po 6 miesiącach wynoszącym odpowiednio 80,4% oraz 87,1% ( $p = 0,00068$ ). Drugi pierwszorzędowy punkt końcowy, czas do pogorszenia funkcji kognitywnych, był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych SRS (3,7 miesiąca; 95% CI 3,45–5,06) w porównaniu z otrzymującymi WBRT (3,0 miesiące, 95% CI 2,68–3,25), co odpowiada HR wynoszącemu 0,47 (95% CI 0,35–0,63;  $p < 0,0001$ ). Korzyść w zakresie różnicy w czasie do pogorszenia funkcji kognitywnych pozostała istotna także w analizie wieloczynnikowej. Odsetek chorych ze stwierdzonym istotnym pogorszeniem funkcji poznawczych po 6 miesiącach od leczenia był niższy w ramieniu SRS niż w ramieniu WBRT (52% vs. 85%; różnica –33,6%; 95% CI wartości różnicy od –45,3 do –21,8;  $p = 0,00031$ ). W analizie jakości życia przewaga SRS nad WBRT w zakresie niezależności funkcjonalnej była widoczna po 3 ( $p = 0,036$ ), ale nie po 6 miesiącach od napromieniania ( $p = 0,1$ ). U chorych w ramieniu SRS stwierdzono dłuższą medianę czasu trwania stabilnej lub lepszej niezależności funkcjonalnej niż u badanych w ramieniu WBRT (odpowiednio mediana nieosiągnięta vs. 14,0 miesiąca; HR 0,56; 95% CI 0,32–0,96;  $p = 0,034$ ). U chorych z długim okresem przeżycia, poddanych obserwacji przez przynajmniej 12 miesięcy, zastosowanie SRS wiązało się z mniejszym pogorszeniem funkcji poznawczych po 3 ( $p = 0,00016$ ), 6 ( $p = 0,0025$ ), 9 ( $p = 0,02$ ) oraz 12 ( $p = 0,018$ ) miesiącach od napromieniania. Jednocześnie zaobserwowano w tej grupie niższy odsetek wewnątrzczaszkowej kontroli nowotworu po SRS niż po WBRT (odpowiednio 40,7% vs. 81,5% po 12 miesiącach od leczenia; HR 3,12; 95% CI 1,40–6,94;  $p = 0,0033$ ). Profil toksyczności w obu badanych ramionach był zbliżony, przy czym u 4% chorych w ramieniu SRS rozwinęła się martwica w obrębie OUN w stopniu 2. lub wyższym w porównaniu z 0% w ramieniu WBRT.

Biorąc pod uwagę wyniki powyższego badania, SRS może zostać uznana za wartościową opcję w leczeniu uzupełniającym chorych po wycięciu pojedynczej zmia-

ny przerzutowej z mózgu. W porównaniu z WBRT SRS skutkuje analogicznymi wynikami w zakresie OS, z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w zakresie zachowania funkcji poznawczych oraz lepszą jakością życia. Należy jednak zwrócić uwagę na gorsze wyniki po SRS w zakresie wewnątrzczaszkowej kontroli nowotworu, zwłaszcza u chorych z długim okresem przeżycia. Z opublikowanych niedawno wyników badania randomizowanym fazy III [2] wynika, że pooperacyjne zastosowanie SRS w porównaniu z wyłączną obserwacją

nie wydłużyło przeżycia całkowitego, co jest zjawiskiem analogicznym do wyników uzyskanych przy zastosowaniu WBRT. Zważywszy na powyższe, decyzja o zastosowaniu radioterapii uzupełniającej po resekcji zmian przerzutowych z OUN wymaga uważnej analizy możliwych korzyści i strat, ze szczególnym uwzględnieniem preferencji chorego. Badania porównujące SRS z WBRT z oszczędzeniem hipokampa powinny dostarczyć dalszych danych, które mogą ułatwić w przyszłości podjęcie decyzji o rodzaju zastosowanego leczenia uzupełniającego.

## Obiecujące wyniki zastosowania talidomidu w prewencji wymiotów wywołanych chemioterapią

Opracowanie i kliniczna aplikacja współczesnych leków przeciwwymiotnych zostały uznane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) za jeden z pięciu najważniejszych elementów rozwoju onkologii w ostatnich 50 latach. Pomimo to, właściwa profilaktyka i leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV, *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) pozostają niejednokrotnie wyzwaniem, zwłaszcza u chorych otrzymujących chemioterapię związaną z wysokim ryzykiem wymiotów (HEC, *highly emetogenic chemotherapy*). Obecny standard profilaktyki CINV u chorych poddanych HEC pozostaje kombinacja antagonisty receptora serotoniny (głównie ondansetronu lub palonosetronu), steroidów (zazwyczaj deksametazonu) oraz antagonisty receptora neurokininy 1 (aprepitant lub netupitant). Powyższe postępowanie umożliwia zadowalającą kontrolę wczesnych CINV, co jednocześnie sprawia, że głównym problemem dla wielu chorych pozostaje właściwa kontrola CINV typu późnego. Obecnie wiele uwagi poświęca się alternatywnym lekom kontrolującym nudności i wymioty, takim jak olanzapina i talidomid, z uwagi na ich oczekiwany potencjał w kontroli późnych CINV. Talidomid, w przeszłości stosowany z katastrofalnymi skutkami w leczeniu nudności związanych z ciążą, a który w ostatnim okresie znalazł zastosowanie w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego, wykazał w niedawno opublikowanych wynikach badania obiecującą skuteczność w kontroli nudności i wymiotów u chorych otrzymujących HEC.

Zhang i wsp. [3] 30 sierpnia 2017 roku w „*Journal of Clinical Oncology*” opublikowali wyniki randomizowanego, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania III fazy — CLOG1302, w którym porównywano zastosowanie palonosetronu i deksametazonu z dodatkiem talidomidu (100 mg podawane dwa razy dziennie przez 5 dni) lub placebo u chorych otrzymujących HEC (definiowaną jako otrzymanie cisplatinę w dawce powyżej 50 mg/m<sup>2</sup>, stosowanej samodzielnie

lub w połączeniu z innym cytostatykiem, lub schematu zawierającego cyklofosfamid i pochodną antracyklin). Wzięło w nim udział 642 chorych z ośrodków w Chinach, poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym była całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) w zakresie kontroli wymiotów, definiowana jako brak wymiotów oraz używania leków przeciwwymiotnych ratunkowo. Z badania wyłączono chorych otrzymujących pemetrekseid oraz chemioterapię opartą na taksanach. Około 51% chorych otrzymało schemat zawierający cisplatinę, pozostali byli leczeni kombinacjami z cyklofosfamidem i pochodnymi antracyklin. Osiągnięto pierwszorzędnym punktem końcowym. W grupie chorych otrzymujących talidomid stwierdzono wyższy odsetek CR w zakresie kontroli wymiotów, zarówno w całkowitym [66,1% vs. 54,3%; współczynnik ryzyka (RR, *risk ratio*) 1,24; 95% CI 1,09–1,41; p = 0,001], jak i w opóźnionym okresie obserwacji (rozumianym jako okres od 25 do 120 godzin po otrzymaniu chemioterapii; 76,9% vs. 61,8%; RR 1,25; 95% CI 1,12–1,38; p < 0,001). Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi ramionami w CR w zakresie kontroli wymiotów w okresie do 24 godzin po chemioterapii (77,3% w ramieniu talidomidu vs. 72,9% w ramieniu placebo, p = 0,2). Osiągnięte wyniki pozostały istotne we wszystkich analizowanych podgrupach, z tendencją do większej korzyści wynikającej z podania talidomidu u chorych otrzymujących cisplatinę (CR w zakresie kontroli wymiotów 70,8% vs. 47,3%; RR 1,50; 95% CI 1,24–1,81). Dodatkowo w grupie chorych otrzymujących talidomid stwierdzono wyższy odsetek chorych bez nudności zarówno w całkowitym (41% vs. 29,6%; p = 0,003), jak i opóźnionym okresie obserwacji (47,3% vs. 33,3%; p < 0,001). W ramieniu talidomidu obserwowano także lepsze wyniki średniego współczynnika anoreksji (*anorexia score*; 0,44 ± 0,72 dla talidomidu oraz 0,64 ± 0,84 dla placebo; p = 0,003). Pomimo związanego z podawaniem talidomidu wyższego odsetka zawrotów głowy, zaparców oraz senności, jakość życia chorych była

lepsza niż w ramieniu placebo. Pozostałe działania niepożądane miały podobne nasilenie w obu ocenianych grupach. Nie stwierdzono powikłań w stopniu 3. lub 4. zależnych od talidomidu.

Talidomid w połączeniu z antagonistą receptora serotoniny oraz steroidami może być uznany za cenną opcję w profilaktyce CINV u chorych otrzymujących HEC. Odmienny od innych leków mechanizm działania, związany prawdopodobnie z obniżeniem stężenia substancji P w OUN oraz układzie pokarmowym, wyróżnia talidomid

od pozostałych leków w profilaktyce CINV. Niestety, biorąc pod uwagę fakt, że do badania CLOG1302 rekrutowani byli chorzy wyłącznie w Chinach, trudno obecnie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talidomidu jako leku przeciwwymiotnego w warunkach europejskich. Pełna ocena możliwości talidomidu w tym zakresie wymaga kolejnych badań w populacjach innych niż azjatyckie. Do tego czasu talidomid pozostaje bardziej ciekawostką niż realną opcją w profilaktyce wymiotów w przebiegu chemioterapii.

## Obecne możliwości zastosowania kabazytakselu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na leczenie kastracyjne

Na przestrzeni ostatniej dekady zakres leków stosowanych w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego uległ znacznemu poszerzeniu. Nowe opcje terapeutyczne obejmują leki ukierunkowane na receptor androgenowy (abirateron/enzalutamid), immunoterapię wykorzystującą komórki autologiczne (sipuleucel-T) czy zastosowanie nowoczesnych radiofarmaceutyków (rad-223). Znaczej zmieniła się także rola chemioterapii. Na podstawie wyników badań STAMPEDE i CHAARTED docetaksel może zostać uznany za element standardowego postępowania u wybranych chorych z nowo rozpoznany, przerzutowy rakiem gruczołu krokowego. Opublikowane na przestrzeni ostatnich miesięcy wyniki badań wskazują, że nową opcją u uprzednio nieleczonych chorych jest dodanie abirateronu do standardowej hormonoterapii, co skutkuje istotną poprawą w zakresie OS. Biorąc pod uwagę powyższe zmiany, nie można obecnie określić jednoznacznie optymalnej sekwencji leczenia. Badanie TROPIC [4] stanowiło podstawę do uznania kabazytakselu jako opcji terapeutycznej w przypadku progresji nowotworu u chorych otrzymujących uprzednio docetaksel. Uwzględniając obecne tendencje do stosowania docetakselu na wcześniejszych etapach leczenia, optymalne miejsce kabazytakselu w sekwencji stosowanych leków pozostaje niejednoznaczne. Opublikowane w ostatnim okresie wyniki dwóch badań III fazy — PROSELICA i FIRSTANA — stanowią wkład do dalszej dyskusji na temat roli kabazytakselu w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Wyniki badania PROSELICA, porównującego skuteczność zredukowanej (20 mg/m<sup>2</sup>) oraz standardowej (25 mg/m<sup>2</sup>) dawki kabazytakselu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z progresją po chemioterapii docetaksem, zostały opublikowane przez Eisenbergera i wsp. [5] 15 sierpnia 2017 roku w „Journal of Clinical Oncology”. Do badania włączono 1200 chorych, randomizowanych do ramion: ze zreduko-

waną (C20) lub standardową (C25) dawką kabazytakselu w połączeniu z prednizonem. Pierwszorzędownym punktem końcowym był brak różnicy (*non-inferiority*) w zakresie OS, przy ustalonym górnym marginesie jednostronnego 98,89% CI w zakresie HR na 1,214. Mediana OS w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intent-to-treat*) wyniosła 13,4 miesiąca w ramieniu C20 oraz 14,5 miesiąca w ramieniu C25 (HR 1,024), co spełniło założony punkt końcowy w populacji ITT (górnym margines jednostronnego 98,89% CI dla HR wyniósł 1,184). Jednakże w analizie drugorzędowej mediana OS w populacji leczonej zgodnie z protokołem (*per-protocol*), ograniczonej do chorych, którzy otrzymali przynajmniej 3 cykle kabazytakselu, górny margines jednostronnego 98,89% CI dla HR wyniósł 1,224, co przekroczyło zaplanowany margines równoważności i nie potwierdziło braku różnicy pomiędzy ocenianymi ramionami w tej populacji. W analizie podgrup w populacji ITT stwierdzono trendy w kierunku korzyści w zakresie OS z zastosowania C25 u chorych uprzednio leczonych abirateronem, z wysokimi wyjściowo stężeniami dehydrogenazy mleczanowej oraz u chorych z nowymi ogniskami kostnymi. Trendy w kierunku korzyści z zastosowania C20 stwierdzono u chorych z niskim stopniem sprawności oraz obecnością przerzutów wyłącznie w kościach. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy otrzymującymi C20 i C25 w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) [odpowiednio 2,9 vs. 3,5 miesiąca (HR 1,099; 95% CI 0,974–1,240)], odsetka odpowiedzi radiologicznych (odpowiednio 18,5% vs. 23,4%, nominalne p = 0,192), poprawy w zakresie bólu (34,7% vs. 37,3%; nominalne p = 0,478) oraz mediany czasu do ostatecznego pogorszenia stopnia sprawności. Niemniej jednak stwierdzono istotnie wyższy odsetek odpowiedzi biochemicznych swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) w grupie chorych otrzymujących dawkę C25 (42,9% vs. 29,5%; nominalne p < 0,001). Wyższy

odsetek chorych w grupie C25 wymagał odroczenia terminu podania i/lub redukcji dawki chemioterapii (44,9% vs. 31,7%). Odsetek działań niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym był większy w grupie C25, zarówno w zakresie powikłań niehematologicznych (54,5% dla C25 vs. 39,7% dla C20), jak i hematologicznych (głównie leukopenia, odpowiednio 28,9% vs. 58,5% oraz neutropenia, odpowiednio 73,3% vs. 41,8%). Odsetek działań niepożądanych prowadzących do zgonu był podobny w obu ramionach (3,2% w ramieniu C25 oraz 2,1% w ramieniu C20).

Wyniki kolejnego badania zostały opublikowane w „Journal of Clinical Oncology” w dniu 28 lipca 2017 roku przez Oudard i wsp. [6]. FIRSTANA była badaniem III fazy porównującym kabazytaksel w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> (C25) oraz w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> (C20) z docetaksemel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> (D75) u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, nie otrzymujących uprzednio chemioterapii. Do badania włączono łącznie 1168 chorych, których randomizowano w stosunku 1:1:1 do badanych ramion, z OS jako pierwszorzędownym punktem końcowym. Z uwagi na brak rejestracji przed rozpoczęciem badania, jedynie niewielki odsetek chorych otrzymał uprzednio abirateron lub enzalutamid. Uzyskane w badaniu mediany OS wyniosły 24,5, 25,2 oraz 24,3 miesiące dla odpowiednio ramion C20, C25 oraz D75. Odpowiadało to HR pomiędzy ramionami C20 oraz D75 wynoszącemu 1,01 (95% CI 0,85–1,20; p = 0,997) oraz HR pomiędzy ramionami C25 i D75 wynoszącemu 0,97 (95% CI 0,82–1,16; p = 0,757). Analogiczne wyniki uzyskano we wszystkich analizowanych podgrupach. Wyniki w zakresie złożonego PFS, radiologicznego PFS, PFS w zakresie progresji PSA, odsetka odpowiedzi PSA, PFS w zakresie bólu oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) były podobne we wszystkich trzech ramionach, z wyłączeniem lepszych wyników PFS w zakresie bólu u chorych otrzymujących D75 w porównaniu do chorych otrzymujących C25 (HR 1,19; 95% CI 0,99–1,42; p = 0,035) oraz lepszego

ORR w ramieniu C25 w porównaniu do ramienia D75 (odpowiednio 41,6% vs. 30,9%, p = 0,037). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie jakości życia, z wyłączeniem dłuższej mediany czasu do utraty sprawności fizycznej w ramieniu C20 w porównaniu do ramienia D75 (odpowiednio 14,9 vs. 11,3 miesiąca, HR 0,76; 95% CI 0,61–0,94; p = 0,013). Odsetek wszystkich działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz odsetek poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem wyniósł odpowiednio 41,2% oraz 28,7% w grupie C20, 60,1% oraz 42,5% w grupie C25 oraz 46% i 28,4% w grupie D75. Odsetek działań niepożądanych prowadzących do zgonu wyniósł 1,1% w ramieniu C20, 3,1% w ramieniu C25 oraz 2,1% w ramieniu D75.

Przedstawione powyżej wyniki mogą być podstawą do wyciągnięcia cennych wniosków klinicznych. Po pierwsze, kabazytaksel oraz docetaksel cechują się podobną aktywnością w pierwszej linii chemioterapii u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Po drugie, kabazytaksel w zredukowanej dawce cechuje się podobną lub minimalnie mniejszą skutecznością w porównaniu do pełnodawkowego podawania leku w pierwszej oraz w drugiej linii chemioterapii. Po trzecie, w wypadku pojawienia się istotnej toksyczności przy stosowaniu kabazytakselu w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> nie ma podstaw do odraczania redukcji dawki z uwagi na analogiczną aktywność obu dawek. Po czwarte, kabazytaksel potwierdził swoją wartość terapeutyczną, nawet biorąc pod uwagę związane z nim działania niepożądane. Z uwagi na obecne wskazania do podawania docetakselu przed stwierdzeniem oporności na leczenie kastracyjne, rola kabazytakselu może w przyszłości rosnąć. Optymalna sekwencja leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nie jest obecnie i prawdopodobnie w nie będzie w przyszłości ustalona, co podkreśla wagę indywidualizowanego wyboru i umiejętności stosowania obecnie dostępnych możliwości.

## Piśmiennictwo

1. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1049–1060, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2), indexed in Pubmed: [28687377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687377/).
2. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1040–1048, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X), indexed in Pubmed: [28687375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687375/).
3. Zhang L, Qu X, Teng Y, et al. Efficacy of Thalidomide in Preventing Delayed Nausea and Vomiting Induced by Highly Emetogenic Chemotherapy: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial (CLOG1302 study). *J Clin Oncol.* 2017 [Epub ahead of print]: JCO2017722538, doi: [10.1200/JCO.2017.72.2538](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.2538), indexed in Pubmed: [28854065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854065/).
4. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376(9747): 1147–1154, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X), indexed in Pubmed: [20888992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/).
5. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol.* 2017; 35(28): 3198–3206, doi: [10.1200/JCO.2016.72.1076](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1076), indexed in Pubmed: [28809610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/).
6. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017; 35(28): 3189–3197, doi: [10.1200/JCO.2016.72.1068](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1068), indexed in Pubmed: [28753384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753384/).