

НОВОСТИ ОБЩЕСТВА

1 СЕНТЯБРЯ СОСТОЯЛОСЬ ЗАСЕДАНИЕ ЧЛЕНОВ СОВЕТА ПРАВЛЕНИЯ ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



Начало нового рабочего года Общество онкологов-химиотерапевтов встретило первым заседанием членов Совета правления. Главной повесткой дня было утверждение проекта по разработке Практических рекомендаций лечения злокачественных новообразований. В настоящее время в России нет единых стандартов, которые могли бы

помочь врачу в любой ситуации выбрать необходимое лекарственное лечение. Предлагаемые различными обществами стандарты чаще всего являются переводными изданиями рекомендаций международных ассоциаций, таких как NCCN или ESMO. К сожалению, в силу различий в финансировании здравоохранения даже десятая часть этих рекомендаций не выполнима. Следовательно, нужно создать свои, адаптированные рекомендации, что и было решено на Совете правления. В основу российских рекомендаций будет положен принцип «минимальное и желаемое». Минимальный уровень включает препараты и методы, без которых пациент вовсе не сможет обойтись; в противном случае будет наблюдаться прогрессирование болезни, снижение качества жизни и т.п. Желаемое – лечение, которое по всем параметрам на сегодняшний день является наилучшим, обладающим наивысшей степенью доказательности. Безусловно, стремиться в выборе опции нужно от минимального уровня к наивысшему. Процесс разработки рекомендаций Общества многоступенчатый. Рабочая группа под руководством проф. Моисеенко В.М. разработает предварительный вариант рекомендаций для большинства нозологий. Этот вариант поступит Руководителям групп экспертных советов – ведущим специалистам в области лекарственного лечения в РФ. После консультаций с экспертами, а также доработки их группами рекомендации поступят в Совет правления, где будут утверждены. Параллельно планируется проведение совещаний с Руководителями региональных отделений общества по внесению предложений, учитывая ситуацию в регионах.

КАК СОЗДАТЬ РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ОБЩЕСТВА



Создать региональное отделение общества очень просто, всего 3 шага!

- 1 Координатор связывается с Главным Офисом Общества и выражает желание создать регионально отделение
- 2 Главный Офис информирует и получает разрешение Комитета региональных организаций
- 3 Главный Офис отправляет подготовленные документы на подпись членов Правления регионального отделения

Р.В. Орлова,
М.В. Копп
Телефон : 8 (499) 245-50-78
Email: otdelenie@ruscco.org
Время создания отделения – 1 неделя

ПРОФЕССОР ГОРБУНОВА В.А. И ПРОФЕССОР ИМЯНИТОВ Е.Н. СТАЛИ ЧЛЕНАМИ СОВЕТА ПРАВЛЕНИЯ ОБЩЕСТВА

Горбунова В.А. и Имянитов Е.Н. любезно согласились войти в Совет правления и принять участие в развитии Общества онкологов-химиотерапевтов. Вера Андреевна возглавляет отделение химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Москва) и является лидером российской онкологии, главным исследователем во многих клинических испытаниях. Евгений Наумович, руководитель отдела биологии опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), бесспорно, основоположник принципов трансляционных исследований в онкологии в России. Общество радо приветствовать новых членов Совета. При поддержке ведущих экспертов в области химиотерапии, из которых состоит Совет правления, Рабочие группы, Комитеты по взаимодействию с МЗ РФ, несомненно, Общество будет набирать обороты и двигаться вперед.

СОЗДАНО УЛЬЯНОВСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ОБЩЕСТВА

Ульяновский онкологический диспансер тесно сотрудничает с Обществом онкологов-химиотерапевтов. В частности, Общество получило приглашение принять участие с докладами в VII Российской научно-практической конференции с международным участием "Модниковские чтения" по теме: «Онкология сегодня: пациент, государство, медицинское сообщество». Это одно из немногих политически и социально значимых мероприятий в РФ, на котором рассматриваются важные вопросы организации здравоохранения. Ульяновское региональное отделение Общества создано на базе отделения химиотерапии онкологического диспансера. Его возглавила заведующая отделением Данилова Людмила Алексеевна.

НОВЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ИЗ ЦИКЛА НАУЧНЫХ СИМПОЗИУМОВ «ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО»

Как сообщалось ранее, Профессиональное Общество Онкологов-Химиотерапевтов приняло решение о проведении в 2011 году Образовательного цикла «Таргетная терапия рака легкого». Мероприятия состоятся в различных городах Российской Федерации. Поводом для проведения такой программы является неблагоприятная ситуация с заболеваемостью раком легкого в России и смертностью от него, а также появление новых возможностей лечения, которые существенно повышают эффективность в определенной группе больных.

В 2011 году общество планирует провести 20 таких симпозиумов и станет первым негосударственным профессиональным онкологическим сообществом, которое так масштабно реализует образовательную программу только в одном направлении. На сегодняшний день в цикле «Таргетная терапия рака легкого» приняло участие более 400 человек в 7 городах РФ. Мы признательны главным врачам онкологических диспансеров за поддержку программы.

Ближайшие мероприятия в сентябре

15 сентября, 14:00 – Ростов-на-Дону, НИИ онкологии

16 сентября, 09:00 – Краснодар, Онкологический диспансер

проводит **профессор Тюлядин Сергей Алексеевич**, председатель общества, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва

Участие в мероприятиях, благодаря гранту компании АстраЗенека, поддержавшей инициативу Общества по проведению симпозиумов, является бесплатным не только для членов общества, но и для других специалистов. Регистрация осуществляется на месте.

ПРОДОЛЖАЕТСЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА КОНФЕРЕНЦИЮ «РАК И РЕПРОДУКЦИЯ»

Приглашаем Вас принять участие в Первой Российской конференции «Рак и Репродукция», которая состоится 3-4 октября 2011 г. в Российском Онкологическом Научном Центре им.Н.Н. Блохина РАМН.

В работе Конференции примут участие видные ученые из различных регионов России, практические врачи, заведующие профильными кафедрами вузов, руководители и члены ассоциаций, представители медицинских и общественных организаций. Конференция ориентирована на онкологов, акушеров-гинекологов, специалистов в области репродуктивной медицины. Впервые в России будут обсуждаться вопросы, связанные с изучением, сохранением и восстановлением репродуктивной функции у онкологических больных. Задачей конференции является объединение ученых различных специальностей для дальнейшего изучения нового междисциплинарного направления, целью которого является улучшение качества жизни молодых пациентов. На конференции Вы сможете познакомиться с уникальными совместными разработками специалистов в области онкологии и репродуктивной медицины. Присоединяйтесь к 200 специалистам, которые уже зарегистрировались на Конференцию!



Научные направления конференции:

- Онкологические заболевания и беременность
- Тактика ведения беременных с онкологическими заболеваниями. Здоровье новорожденных
- Молекулярно-биологические особенности рака у пациенток репродуктивного возраста
- Особенности течения онкологических заболеваний у пациенток молодого возраста
- Органосохраняющее лечение с целью

сохранения репродукции

- Фертильность онкологических больных
- Возможности использования репродуктивных технологий в онкологии
- Методы фармакопротекции репродуктивной функции
- Социально-правовые и эстетические проблемы при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических больных

Все участники получают материалы (книгу «Рак и репродукция», тезисы докладов, сертификат). Будет организована выставка фармацевтических компаний.

Подробности на сайте rosoncweb.ru

ВЕБИНАР «ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ»

Профессиональное Общество онкологов-химиотерапевтов в рамках образовательного интернет-цикла WEB-RUSSCO проведет вебинар «**Лекарственное лечение рецидивирующего рака яичников**», который состоится 7 октября 2011 года в различных регионах. Хохлова Светлана Викторовна, старший научный сотрудник отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, прочитает лекцию и затем интерактивно обсудит проблему с участниками вебинара, которые будут находиться в Благовещенске, Калининграде, Архангельске, Красноярске. Фуршет завершит вебинар. Подробности rosoncweb.ru

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭВОЛЮЦИЯ ИЛИ РЕВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ?

В обзоре литературы, опубликованном Dr Small и Dr de Bono, представлено сравнение подходов к изучению и лечению рака предстательной железы (РПЖ) за последние несколько лет.

Авторы сравнивают ситуацию в 2005 и 2011 годах. Основные данные получены из крупных исследованиях, представленных на первом и последнем Симпозиумах по злокачественным опухолям мочеполовой системы (Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американского общества лучевой терапии (ASTRO) и Общества урологической онкологии (SUO).

Что мы имели в 2005 году?

В 2005 году парадигма лечения РПЖ была относительно простой. Пациентам с локализованным раком обычно предлагали радикальное местное лечение, а при местно-распространенном раке часто проводили андрогенную депривацию, так же как у пациентов с метастатической болезнью. При прогрессировании рака до гормон-резистентного, пациенты считались кандидатами на терапию доцетакселом. В двух исследованиях III фазы (TAX 327 и исследование 9916 Юго-Западной онкологической группы (SWOG) было показано преимущество в выживаемости в группе доцетаксела/преднизона по сравнению со стандартной на тот момент цитотоксической терапией митоксантроном (2,3), в 2004 году данный режим был одобрен для лечения метастатического кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРП). Одобрение доцетаксела в 2004 году увеличило число препаратов, получивших лицензию на применение у пациентов с РПЖ до шести; доцетаксел присоединился к стронцию-89, эстрамустина фосфату, самарию-153, золендроновой кислоте и митоксантрому (4-7). Примечательно, что ни один из остальных 5 препаратов не был одобрен на основании увеличения продолжительности жизни при данной стадии рака, а три (стронций, самарий, митоксантрон) были разработаны и одобрены специально для паллиативной терапии. Год 2004-й также ознаменовался публикацией результатов Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9583, которые продемонстрировали эффективность кетоконазола в группе пациентов с гормон-рефрактерным РПЖ (8).

Ко времени публикации результатов по доцетакселу и кетоконазолу по-прежнему считалось, что у этих пациентов развивается гормон-резистентный РПЖ. Более глубокое понимание данной стадии заболевания из доклинических данных, результатов клинических исследований и переноса лабораторных данных в клинику привело к более точному названию стадии - кастрационно-резистентный рак простаты, хотя термин «распространенный рак простаты» может быть более приемлемым и для врачей, и для пациентов (9).

Что мы имеем в 2011 году?

Биология. В 2011 году существенно расширился спектр препаратов, а наше понимание биологии РПЖ стало еще более глубоким. Приятно наблюдать, что число исследований, посвященных изучению биологии опухоли, растет в геометрической прогрессии. В немалой степени разработка многих новых препаратов, которые изучаются у пациентов с распространенным раком, отражает изменение понимания биологии КРРП. Достигнуты значительные успехи в понимании его биологических процессов, начиная от механизмов, определяющих непрерывную стимуляцию сигнального пути андрогенов, механизмов ремоделирования костной ткани, иммунобиологии, включая роль активации иммунных сигналов, и заканчивая пониманием слияния белков ETS.

Эта статья нацелена на несколько важнейших биологических наблюдений. Во-первых, как изложено Ryan и Tindall (10), андрогеновые рецепторы считаются крайне важным фактором (и проверенной мишенью) при РПЖ, прогрессирующем на фоне андрогенной депривации. Тем не

менее, в отличие от других опухолей, в патогенезе данного заболевания активирующие мутации в рецепторах играют, возможно, лишь небольшую роль, хотя они могут иметь большое значение в развитии резистентности к терапии. Гиперэкспрессия андрогеновых рецепторов приводит к активации внутриклеточных механизмов. Кроме того, не только надпочечниковые андрогены играют критическую роль в патогенезе рака простаты, но, как сейчас показано, РПЖ сам по себе является паракринным и аутокринным органом, способным синтезировать множество стероидов, включая андрогены и эстрогены. Таким образом, учитывая условия, в которых прогрессирование заболевания связано с увеличением числа, и рецепторов, и лигандов, неудивительно, что сейчас разрабатываются препараты, мишенью которых являются рецепторы (новые антиандрогены MDV3100 и ARN509) и которые ингибируют синтез лигандов (такие как абиратерона ацетат, TAK700), или же воздействуют на оба пути (ТОК001). Показано, что некоторые из этих препаратов имеют значительную активность при КРП. Ryan и Tindall (10) указывают, что первые положительные результаты достигнуты у пациентов с метастатическим КРП и прогрессированием болезни на фоне доцетаксела с последующим применением абиратерона. В этом исследовании пациенты были рандомизированы в группу абиратерона в комбинации с преднизолоном или в группу преднизолона и плацебо (11). В исследовании показано достоверное преимущество в общей выживаемости в группе абиратерона (3,9 месяца). Эти данные убедительно подтвердили значение андрогеновых рецепторов как мишени при распространенном РПЖ, прогрессирующем на фоне кастрации, и раз и навсегда доказали, что пациенты с «гормон-резистентным РПЖ», фактически, не всегда резистентны к гормональным манипуляциям, направленным на андрогеновые рецепторы. Также это стало основанием для одобрения абиратерона Федеральной службой по надзору за качеством продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Более того, в этом исследовании доказано, что гормональная терапия все еще имеет важную противоопухолевую активность после проведения химиотерапии, несмотря на позднюю стадию рака и наличие висцеральных метастазов.

Второе важное биологическое наблюдение описано Rubin с соавт. (12). Эти и другие авторы впервые показали, что слияние белков, которое, как ранее считалось, возникает преимущественно при гемобластозах, также является частым явлением и при РПЖ (13, 14). Такие онкогены, как *ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *ETV5* и *BRAF*, приводят к геномным изменениям, вероятно, рано возникающим в канцерогенезе РПЖ. Возможно, что это является прямым следствием влияния лигандов, связывающихся с андрогеновыми рецепторами и индуцированными топоизомеразой IIb разрывами двухцепочечной структуры ДНК в том месте, где андрогеновые рецепторы связываются и взаимодействуют с ней. Есть надежда, что эти онкогены могут быть важными терапевтическими мишенями и это приведет к появлению эффективной терапии, не снижающей уровень андрогенов. Более того, данные о том, что гормоны вызывают перестройки гена *ETS*, еще более увеличивают биологическую обоснованность ингибирования их синтеза для профилактики РПЖ, хотя это остается сложным и противоречивым вопросом (15). Ключевым вопросом, на который нужно найти ответ – требуются ли для появления этих перестроек дефекты восстановления ДНК, возможно, возникающие из-за потери NKx3.1 или PTEN на ранних этапах канцерогенеза (16). Это особенно важно, учитывая, что мутации *BRCA2* ускоряют развитие рака простаты, и опухоли с гомологичными дефектами восстановления ДНК чувствительны к ингибиторам поли(аденозиндифосфат)рибозы полимеразы-17. Разработка молекулярной диагностики, которая позволит выявить эти перестроенные гены, также критически важна для молекулярной стратификации и более индивидуализированного лечения РПЖ.

Лечение. Произошли крайне важные изменения в тактике лечения пациентов с РПЖ, как на ранних, так и на поздних стадиях. Хотя достигнуты большие успехи в лечении пациентов с поздними стадиями, не менее важные исследования проведены у пациентов с локализованным раком простаты низкого риска. Изречение, впервые популяризированное доктором Whitmore, который, как известно, спросил: «Излечение возможно? Необходимо ли оно?», получило поддержку в виде растущего понимания роли активного наблюдения. Cooperberg с соавт. (19) обновили доступные данные по данной стратегии. По иронии судьбы более глубокое понимание значения активного наблюдения вне рамок исследований послужило

барьером к набору пациентов в исследование III фазы, в котором сравнивали активное наблюдение и лечение, что привело к его преждевременному закрытию в мае 2011 году.

Также очень важным вопросом остается поиск молекулярных биомаркеров, которые позволят отбирать пациентов с хорошим прогнозом для активного наблюдения.

У пациентов с метастатическим РПЖ достижения в разработке новых подходов к лечению заболевания, прогрессирующего на фоне андрогенной депривации, еще более впечатляющие. В 2011 году алгоритм лечения пациентов с метастатическим КРПП включил 4 новых препарата, одобренных FDA в 2010 и 2011 годах. Всего, на сегодняшний день, одобрено 10 препаратов для терапии. Они включают иммунотерапевтические средства (sipuleucel-T), препараты, защищающие костную ткань (денозумаб), цитостатики (кабазитаксел), (20-22) и, как обсуждалось, направленный на андрогеновые рецепторы, абиратерон.

Три из этих препаратов одобрены на основании увеличения продолжительности жизни у пациентов с КРПП (sipuleucel-T, абиратерон и кабазитаксел).

В обзоре по иммунотерапии Cha and Fong (23) отмечают, что одобрение sipuleucel-T стало особым событием - это первый препарат иммунотерапии РПЖ и один из немногих эффективных иммунных средств в онкологии. Однако, как подчеркнули Cha и Fong, хотя sipuleucel-T увеличивает выживаемость у пациентов с КРПП, механизм его действия до конца не изучен. Несомненно, механизм действия кабазитаксела у пациентов с КРПП после терапии доцетакселом более изучен, однако, как подчеркнули Sergua и Tannock (24), все еще остаются некоторые вопросы. С появлением данных о том, что таксаны оказывают большое влияние на сигнальный путь андрогеновых рецепторов, в настоящее время необходимо проведение исследований для ответа на вопросы: имеют ли первично эти препараты противоопухолевую активность при РПЖ с перестройкой гена *ETS*; какая оптимальная последовательность в назначении препаратов; играет ли роль применение абиратерона перед таксанами; ? имеет ли преимущество кабазитаксел перед доцетакселом в первой линии терапии; что считать рефрактерностью к доцетакселу; и другие.

В 2005 году авторы нескольких обзорных статей по РПЖ отметили возможность развития устойчивости к доцетакселу с его возросшим применением, а также отсутствие эффективной терапии при резистентных формах опухолей. Сегодня, в 2011 году, есть выход, одобренный научным сообществом. Два препарата были специально изучены и зарегистрированы у пациентов с неэффективностью доцетаксела - кабазитаксел и абиратерона ацетат, и еще несколько препаратов (MDV3100, TAK700) находятся в исследованиях.

РПЖ представляет собой молекулярно-гетерогенную опухоль, развивающуюся из 20 клеточных клонов (14). Многие из них можно разделить на классы, например, подгруппа гена *ERG*. Это крайне важно для будущих исследований для того, чтобы попытаться проспективно классифицировать заболевание. Предполагается, такой подход позволит разработать лечение для каждого индивидуального пациента и минимизирует применение препаратов, которые неэффективны при определенных подтипах рака. Молекулярная классификация может также снизить риск позднего прекращения изучения препаратов в исследованиях III фазы.

Как и для многих других опухолей, для РПЖ важной проблемой изучения новых препаратов стал выбор статистически и клинически значимых промежуточных конечных точек (суррогатных биомаркеров). Учитывая, что участие пациента в исследовании может быть прервано при изменении уровня простат-специфического антигена, конечная точка - выживаемость без прогрессирования - в эпоху новых препаратов может быть неадекватно проанализирована, что приведет, в конечном итоге, к неточной оценке общей выживаемости. Такой подход повышает риск проведения исследований препаратов при более ранних стадиях заболевания с общей выживаемостью в качестве конечной точки.

Scher с соавт. (25) суммировали критически важные попытки клинически квалифицировать циркулирующие опухолевые клетки и другие биомаркеры в качестве промежуточных конечных точек общей выживаемости.

По сравнению с 2004 годом проблемы, стоящие перед нами, как сообществом, занимающимся лечением РПЖ, стали значительно более сложными и, в некотором смысле, напоминают проблемы, с которыми столкнулись наши коллеги в других областях онкологии в прошлые годы. Как мы выбираем препараты и последовательность их применения? Можем ли мы подбирать терапию для определенных подгрупп пациентов? Можно ли комбинировать препараты, обладающие различной токсичностью, и, если да, как нам необходимо рационально разрабатывать, проверять и применять эти комбинации? Если они эффективны при поздних стадиях заболевания, применение каких из них оправдано при более ранних стадиях? Можно ли определить механизмы действия (и резистентности)?

Другой важной социальной задачей будет проблема финансирования множества новых препаратов для лечения этого распространенного заболевания, особенно, учитывая, что накапливаются данные по их применению при местно-распространенном раке высокого риска, при котором в настоящее время изучаются такие препараты, как, например, абиратерон.

В ближайшем будущем ответы на эти вопросы должны появиться.

Литература: Использованы материалы Eric J. Small, Johann Sebastian de Bono, JCO, Vol 29, 2011

1. Small EJ, Klein EA: Challenges and future directions in the prevention and management of prostate cancer. *J Clin Oncol* 23:8143-8145, 2005
2. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al: Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 98:516-521, 2006
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502-1512, 2004
4. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al: Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:805-813, 1993
5. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al: Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: A double-blind placebocontrolled clinical trial. *J Clin Oncol* 16:1574-1581, 1998
6. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468, 2002
7. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14:1756-1764, 1996
8. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al: Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 22:1025-1033, 2004
9. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al: Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 10:33-39, 2004
10. Ryan CJ, Tindall DJ: Androgen receptor rediscovered: The new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2011.35.2005
11. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995-2005, 2011
12. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM: Common gene rearrangements in prostate cancer. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2011.35.1916
13. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 310:644-648, 2005
14. Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM, et al: Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature* 448:595-599, 2007
15. Bastus NC, Boyd LK, Mao X, et al: Androgen-induced TMPRSS2:ERG fusion in nonmalignant prostate epithelial cells. *Cancer Res* 70:9544-9548, 2010
16. Lin C, Yang L, Tanasa B, et al: Nuclear receptor-induced chromosomal proximity and DNA breaks underlie specific translocations in cancer. *Cell* 139: 1069-1083, 2009
17. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al: Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361:123-134, 2009
18. Montie JE, Smith JA: Whitmoreisms: Memorable quotes from Willet F. Whitmore, Jr, MD. *Urology* 63:207-209, 2004
19. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: Progress and promise. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2011.34.9738
20. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411-422, 2010
21. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813-822, 2011
22. 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* 376:1147-1154, 2010
23. Cha E, Fong L: Immunotherapy for prostate cancer: Biology and therapeutic approaches. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2010.34.5025
24. Seruga B, Tannock IF: Chemotherapy-based treatment for castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2010.34.3996
25. Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al: End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: From clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2011.35.8648
26. Petrylak DP, Dawson NA, Gardner T, et al: Persistence of immunotherapy survival effects of sipuleucel-T and relationship to postrandomization docetaxel use in phase III studies. *J Clin Oncol* 28:354s, 2010 (suppl; abstr 4551)
27. Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR: Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2010.34.4994