- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.217.228 Tue, 30 Apr 2024, 14:14:39

Tossicità di abiraterone ed enzalutamide

Claudia Caserta

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Introduzione

La terapia di deprivazione androgenica è da diversi decenni il trattamento iniziale standard per gli uomini affetti da adenocarcinoma della prostata metastatico e si ottiene mediante castrazione chirurgica o medica con l'impiego di agonisti o antagonisti del *luteinizing-hormone releasing hormone* (LH-RH). La combinazione di un antiandrogeno alla castrazione medica offre un modesto vantaggio, prolungando la sopravvivenza globale a 5 anni dal 2 al 5%[1]. La maggior parte dei pazienti ha un'iniziale risposta alla terapia di deprivazione androgenica, ma dopo circa due-tre anni, tutti i pazienti manifestano una progressione di malattia, passando ad una condizione definita di "resistenza alla castrazione" che è inevitabilmente fatale nell'arco mediamente di 20-24 mesi. La definizione di carcinoma della prostata resistente alla castrazione è stata recentemente standardizzata: richiede livelli di testosterone inferiori a 50 ng/dl (1,7 nmol/L) ed evidenza di una progressione del PSA e/o radiologica[2]. Le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione sono state finora le terapie ormonali di seconda linea, che producono risposte in una piccola percentuale di pazienti e la chemioterapia con docetaxel, che ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale ed un rilevante beneficio clinico sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici[3].

Negli ultimi anni, lo studio della biologia molecolare del carcinoma della prostata resistente alla castrazione ha portato a rivalutare il ruolo del recettore degli androgeni anche in questa fase della malattia. Il recettore degli androgeni (AR) è un membro della famiglia dei recettori nucleari che agisce come fattore di trascrizione e regola la crescita delle cellule di carcinoma prostatico. Sebbene il meccanismo biologico responsabile dello sviluppo della resistenza alla castrazione non sia stato completamente chiarito, sono stati descritti alcuni meccanismi tra cui l'attivazione di AR in maniera indipendente dal ligando, l'amplificazione del gene di AR e la conseguente iperespressione del recettore, le mutazioni del gene di AR che portano alla sua attivazione da parte di ligandi diversi dal testosterone, l'iperattivazione degli enzimi di sintesi degli androgeni, per esempio dell'enzima 17-alfa-idrossilasi (CYP17), con il conseguente aumento delle concentrazioni intratumorali del testosterone[4]. Poiché la progressione della malattia rimane largamente dipendente dal pathway di AR, esso è stato identificato come un target terapeutico importante anche nella malattia resistente alla castrazione. Due nuovi farmaci orali, inibitori del pathway di AR, hanno recentemente dimostrato un'efficacia significativa nel trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione: abiraterone ed enzalutamide.

Abiraterone nel carcinoma della prostata

Abiraterone acetato è un inibitore selettivo ed irreversibile del CYP17, l'enzima essenziale per la sintesi del testosterone, ed è pertanto in grado di bloccare la biosintesi degli androgeni nelle ghiandole surrenaliche, nei testicoli e nel tumore della prostata. Negli studi iniziali di fase I e II, abiraterone ha mostrato una significativa attività antitumorale tra i pazienti con carcinoma della prostata resistente alla castrazione. I più comuni eventi avversi, che erano dovuti all'incremento secondario dei livelli di ormoni mineralcorticoidi, sono stati l'ipokaliemia, gli edemi degli arti inferiori e l'ipertensione arteriosa, che sono stati largamente evitati con la somministrazione concomitante di basse dosi di glucocorticoidi. Nel 2011 sono stati pubblicati i risultati dello studio COU-AA301[5] che hanno portato all'approvazione negli Stati Uniti e in Europa di abiraterone insieme a prednisone per il trattamento del carcinoma della prostata resistente alla castrazione in uomini con malattia metastatica in progressione durante o dopo un regime di chemioterapia con docetaxel. Lo studio COU-AA301 è uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato, condotto in pazienti affetti da carcinoma della prostata che erano stati precedentemente trattati con docetaxel, con malattia metastatica ed in progressione. I pazienti dovevano proseguire la terapia di deprivazione androgenica, dovevano avere un livello di testosterone ≤ 50 ng/dl, un performance status secondo ECOG ≤ 2 e valori adeguati di funzionalità epatica, renale e midollare. 1195 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1 a ricevere abiraterone acetato alla dose giornaliera di 1000 mg (4 compresse da 250 mg ciascuna, da assumere una volta al giorno a digiuno almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto) o placebo con il prednisone 5 mg da assumere per via orale due volte al giorno. Il trattamento veniva proseguito fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale. All'analisi finale dei dati con un follow-up mediano di 20,2 mesi, la sopravvivenza globale è stata di 15,8 mesi nel gruppo di abiraterone e 11,2 mesi nel gruppo del placebo (HR 0,74; p<0,0001). Tutti gli obiettivi secondari dello studio, inclusi il tempo alla progressione del PSA (8,5 vs 6,6 mesi, p<0,0001), la sopravvivenza libera da progressione radiologica (5,6 vs 3,6 mesi, p<0,0001) e il tasso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.217.228 Tue, 30 Apr 2024, 14:14:39

di risposta del PSA (29,5% vs 5,5%, p<0,0001), sono risultati a favore dell'abiraterone[6].

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio COU-AA-302[7], uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di abiraterone acetato più prednisone rispetto al placebo più prednisone in una popolazione di pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione, metastatici, in progressione, che non hanno mai ricevuto chemioterapia, asintomatici o lievemente sintomatici e con un performance status secondo ECOG 0 o 1. Sono stati randomizzati 1088 pazienti in un rapporto 1:1; gli obiettivi primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione radiologica e la sopravvivenza globale. A un follow-up mediano di 22,2 mesi, la sopravvivenza libera da progressione radiologica mediana è stata di 16,5 mesi con abiraterone verso 8,3 mesi con prednisone (HR 0,53; p < 0,001); la sopravvivenza globale mediana nel gruppo dell'abiraterone non è stata ancora raggiunta mentre nel gruppo del prednisone è stata di 27,2 mesi. Abiraterone ha mostrato un trend a prolungare la sopravvivenza con una riduzione del rischio di morte del 25% (HR 0,75; p = 0,01).

Bisogna ricordare che abiraterone è un potente inibitore del CYP1A2 e CYP2D6, e un moderato inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Si raccomanda cautela quando abiraterone viene somministrato con farmaci attivati o metabolizzati dal CYP2D6 (per esempio metoprololo, propanololo, venlafaxina, aloperidolo, risperidone, propafenone, flecainide, codeina, tramadolo, ossicodone) o con farmaci inibitori potenti del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, atazanavir, saquinavir, ritonavir) e induttori del CYP3A4 (per esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital). Non vi sono controindicazioni alla somministrazione contemporanea di bifosfonati, all'effettuazione della radioterapia, e al proseguimento della terapia con agonisti o antagonisti LHRH.

Eventi avversi di abiraterone

La terapia con abiraterone è complessivamente ben tollerata, con la maggior parte di eventi avversi di grado 1 o 2, facilmente gestibili e reversibili, nonostante l'età avanzata della maggior parte dei pazienti (nello studio COU-AA 301 l'età mediana dei pazienti era 69 anni, nello studio COU-AA302 70,5 anni). La percentuale di riduzioni di dose o di interruzione del trattamento è stata bassa nei due studi.

Gli eventi avversi più frequenti di abiraterone sono riportati nella tabella I. Nello studio COU-AA301 circa il 50% dei pazienti ha sviluppato eventi avversi gravi, di grado 3-4, quali fatigue, anemia, dolore alla schiena, dolore alle ossa; il 3,5% dei pazienti ha avuto eventi avversi che hanno portato a modificazioni della dose di abiraterone[5]. Nello studio COU-AA302 circa il 48% dei pazienti ha sviluppato eventi avversi di grado 3-4 e il 9% dei pazienti ha avuto eventi avversi che hanno portato a modificazioni della dose e il 10% all'interruzione del trattamento[7].

Tra gli eventi avversi più comuni e di speciale interesse per abiraterone sono stati quelli associati alla sindrome da aumento di mineralcorticoidi, i disordini cardiaci e le alterazioni degli indici di funzionalità epatica.

Tossicità da aumento di mineralcorticoidi

L'inibizione dell'attività dell'enzima CYP17 da parte di abiraterone può portare ad un aumento della sintesi di ormoni mineralcorticoidi. Le manifestazioni cliniche sono edemi

Tabella I. ***Eventi avversi più frequenti con abiraterone.***

Studio COU-AA301[5]		*Studio COU-AA302*[7]	
Tossicità	***Tutti i gradi % (gradi 3-4)***	***Tossicità***	***Tutti i gradi % (gradi 3-4)***
Fatigue	44 (8)	Fatigue	39 (n.r.)
Ritenzione di liquidi	31 (2)	Dolore al rachide	32 (n.r.)
Nausea	30 (2)	Artralgie	28 (n.r.)
Dolore al rachide	30 (6)	Ritenzione di liquidi	28 (<1)
Artralgie	27 (4)	Stipsi	23 (n.r.)
Stipsi	26 (1)	Nausea	22 (n.r.)
Dolore osseo	25 (5)	Hot flush	22 (n.r.)
Anemia	23 (7)	Diarrea	22 (n.r.)
Vomito	21 (2)	Dolore osseo	20 (n.r.)
Ipokaliemia	17 (3)	Ipokaliemia	17 (2)
Disordini cardiaci	13 (4)	Disordini cardiaci	19 (6)
Disfunzione epatica	10 (3)	Disfunzione epatica	23 (8)
Ipertensione arteriosa	10 (1)	Ipertensione arteriosa	22 (4)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.217.228 Tue, 30 Apr 2024, 14:14:39

e ritenzione di liquidi, ipokaliemia, ipertensione arteriosa. L'incidenza di edema e ritenzione di liquidi è stata nei due studi di fase III del 31% e del 28%, nella maggior parte dei casi di grado 1 o 2. Durante l'esame clinico, da ripetere almeno mensilmente, è importante prestare attenzione alla comparsa di segni di ritenzione di liquidi, tipicamente rappresentati dalla presenza di edemi declivi. Non ci sono controindicazioni all'utilizzo dei diuretici per il trattamento dell'ipertensione e degli edemi per i pazienti che sviluppano questo tipo di tossicità. È comunque da preferire l'utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio per evitare la comparsa o il peggioramento di ipokaliemia. Se necessario si può prendere in considerazione l'uso di integratori con preparati di potassio per mantenere livelli di potassio ≥ 4 mEq/L. L'ipokaliemia è stata osservata nel 17% dei pazienti, ma solo nel 2-3% dei casi è stata di grado severo. È consigliabile un attento monitoraggio dei livelli di potassio sierico, mediante un dosaggio prima dell'inizio della terapia, ogni due settimane durante i primi tre mesi di terapia e poi una volta al mese. L'ipokaliemia andrebbe trattata tempestivamente poiché può favorire aritmie cardiache, specie in una popolazione di pazienti a rischio perché tendenzialmente anziani e con frequenti comorbidità di tipo cardiovascolare e polifarmacoterapia.

L'ipertensione arteriosa si manifesta nel 10-22% dei pazienti durante terapia con abiraterone ed è per lo più di grado 1 o 2. Anche l'utilizzo di prednisone a basse dosi può avere un effetto ipertensivo quando assunto per lunghi periodi. La terapia con abiraterone non è controindicata in pazienti ipertesi e che assumono terapia antiipertensiva, ma in questi casi è vivamente consigliato un periodico monitoraggio dei valori di pressione arteriosa. È possibile che durante il trattamento con abiraterone si renda necessario incrementare e/o modificare l'abituale terapia antiipertensiva del paziente, e in tal caso occorre ricordare che non sono note interazioni con antipertensivi appartenenti alla classe degli ACE-inibitori e calcio-antagonisti, mentre esiste un'interazione con alcuni beta-bloccanti, come il metoprololo e il propanololo. Qualora il trattamento dell'ipertensione non risultasse sufficiente a controllare i valori pressori, si consiglia la sospensione di abiraterone e prednisone fino alla normalizzazione degli stessi. Il trattamento può poi essere ripreso mantenendo i dosaggi standard poiché si tratta di un effetto collaterale non dose-dipendente. È inoltre consigliabile eseguire misurazioni periodiche della pressione arteriosa, almeno in occasione di ogni visita di controllo ambulatoriale, anche nei pazienti con anamnesi negativa per ipertensione.

Eventi cardiaci

Abiraterone dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari. Dagli studi di fase III pubblicati erano infatti esclusi pazienti con ipertensione non controllata o cardiopatia clinicamente significativa, ossia con diagnosi di infarto miocardico acuto o eventi tromboembolici nei 6 mesi precedenti, cardiopatia di classe III o IV della New York Heart Association, angina grave o instabile, misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 50%. Prima di iniziare la terapia con abiraterone, è importante raccogliere un'accurata anamnesi delle pregresse patologie cardiovascolari e prestare attenzione alla presenza di sintomi e segni sospetti per patologie cardiache.

Secondo i criteri di selezione dei pazienti adottati negli studi di fase III pubblicati, sarebbe necessario eseguire in tutti i pazienti, anche quelli asintomatici e/o con anamnesi negativa per patologie cardiovascolari, un ecocardiogramma per valutare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro prima di iniziare la terapia con abiraterone.

Nei due studi di fase III eventi avversi cardiaci, prevalentemente di grado 1 o 2, sono stati osservati rispettivamente nel 13% e nel 19% dei pazienti. Gli eventi cardiaci più frequenti sono stati tachicardia e fibrillazione atriale, mentre non si è registrato un aumento significativo di mortalità per cause cardiovascolari nel gruppo dell'abiraterone rispetto al placebo (1,1% verso 1,3% nello studio COU-AA301).

Gli eventi cardiaci tendono a comparire più tardivamente durante la terapia con abiraterone rispetto ad altri effetti collaterali che sono invece più precoci, mentre occorre ricordare che poco si conosce della tossicità a lungo termine di questo farmaco.

Epatotossicità

Abiraterone può causare epatotossicità, che nella maggior parte dei casi è rappresentata da un aumento dei livelli delle transaminasi. L'incremento delle transaminasi si manifesta tipicamente nei primi tre mesi di terapia, è solitamente di grado lieve o moderato e solo nel 3-8% dei casi di grado 3 o 4. Nei due studi di fase III pubblicati nessun paziente è morto per eventi avversi correlati all'epatotossicità. Nei pazienti che sviluppano epatotossicità con incremento dei livelli delle transaminasi di 5 volte il limite superiore alla norma, la terapia con abiraterone deve essere interrotta e i livelli delle transaminasi monitorati. La terapia può essere ripresa a dose ridotta (500 mg/die) quando i livelli siano tornati nei limiti di normalità, monitorando la funzione epatica ogni due settimane per tre mesi e poi mensilmente. Qualora l'epatotossicità si ripresentasse nonostante la dose ridotta, il trattamento deve essere interrotto. Se l'incremento delle transaminasi fosse uguale o superiore a 20 volte il limite superiore alla norma, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Pazienti con epatite virale attiva sono stati esclusi dagli studi clinici e pertanto non ci sono dati a supporto dell'uso di abiraterone in questa popolazione. Inoltre abiraterone non è indicato nei pazienti affetti da cirrosi epatica e altre patologie che compromettono la funzionalità epatica con una classe di Child-Pugh B e C.

Enzalutamide nel carcinoma della prostata

Enzalutamide è un antiandrogeno non steroideo di seconda generazione che inibisce il pathway di AR attraverso vari meccanismi: ha un'alta affinità per il recettore ed è un inibitore competitivo dei ligandi di AR; inibisce la traslocazione nucleare di AR, il legame del complesso recettore-ligando al DNA e pertanto previene l'attivazione di alcuni geni necessari per la crescita e proliferazione delle cellule di carcinoma della prostata. In uno studio di fase I/II enzalutamide ha dimostrato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.217.228 Tue, 30 Apr 2024, 14:14:39

una significativa attività antitumorale in pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione[8]. La terapia con enzalutamide non richiede l'associazione con il prednisone e la dose scelta per essere testata nel successivo studio di fase III è stata 160 mg (4 compresse di 40 mg) da assumere per via orale una volta al giorno. Nel 2012 sono stati pubblicati i risultati dello studio AFFIRM[9], uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di enzalutamide rispetto al placebo in una popolazione di 1199 uomini affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione, in progressione dopo uno o due regimi di chemioterapia, di cui almeno uno contenente docetaxel, con un performance status secondo ECOG ≤ 2. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1; l'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale. A un follow-up mediano di 14,4 mesi, la sopravvivenza globale mediana è stata 18,4 mesi nel gruppo dell'enzalutamide e 13,6 mesi nel gruppo del placebo (HR 0,63; $p < 0,001$). Tutti gli obiettivi secondari dello studio, incluso il tempo alla progressione del PSA (8,3 vs 3,0 mesi, $p < 0,001$), la sopravvivenza libera da progressione radiologica (8,3 vs 2,9 mesi, $p < 0,001$), il tempo al primo evento scheletrico (16,7 mesi vs 13,3 mesi, $p < 0,001$) e il tasso di risposta del PSA (54% vs 2%, $p < 0,001$), sono risultati a favore dell'enzalutamide. Dopo la prima analisi ad interim dei risultati dello studio è stato deciso di aprire il cieco e di consentire il cross-over al trattamento attivo per i pazienti nel gruppo del placebo.

Eventi avversi di enzalutamide

La terapia con enzalutamide si è dimostrata molto ben tollerata, con pochi eventi avversi, per lo più di grado lieve o moderato. Nello studio di fase I/II il più comune evento avverso di grado 3-4, dose-dipendente è stato la fatigue (nell'11% dei pazienti), che è stato osservato soltanto alla dose ≥ 240 mg e si è risolto riducendo la dose del farmaco.

Nello studio AFFIRM l'incidenza di eventi avversi di ogni grado è stata identica nei due bracci di trattamento (98% rispettivamente), mentre l'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata più bassa nel gruppo dei pazienti trattati con enzalutamide rispetto al placebo (45,3% verso 53,1%). Nel gruppo dell'enzalutamide circa l'8% dei pazienti ha dovuto interrompere la terapia per eventi avversi e la mortalità dovuta ad eventi avversi è stata del 3%.

Enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4 ed un modesto induttore di CYP2C9 e CYP2C19. L'uso concomitante di farmaci attivati o metabolizzati dal CYP2C9 o con farmaci inibitori potenti e induttori del CYP3A4 dovrebbe essere evitato.

Gli eventi avversi più comuni sono riassunti nella tabella II. L'incidenza di ipertensione arteriosa è stata del 6,6% nei pazienti trattati con enzalutamide, mentre non sembra aumentata l'incidenza di altri eventi avversi come iperglicemia, intolleranza ai carboidrati, iperlipidemia o aumento di peso. Non sono stati riportati effetti del farmaco sull'attività cardiaca, comprese aritmie significative o alterazioni elettrocardiografiche dell'intervallo QT e QTc.

La comparsa di tossicità epatica è molto rara con enzalutamide; solo nell'1% dei pazienti trattati sono state osservate alterazioni della funzione epatica inclusa l'iperbilirubinemia e l'aumento delle transaminasi, che soltanto in tre casi (<1%) sono state di grado 3 o 4.

Un evento avverso raro che è stato osservato con enzalutamide sono le crisi epilettiche. Questo effetto sembrerebbe dovuto all'inibizione dei canali del cloro mediati dal neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA) da parte di enzalutamide, con conseguente abbassamento della soglia epilettogena. Nello studio di fase I/II 3 pazienti su 140 trattati hanno avuto crisi epilettiche; tutti e tre i pazienti erano in trattamento con enzalutamide alla dose di 360 mg e stavano contemporaneamente assumendo anche altri farmaci potenzialmente epilettogeni. In tutti gli studi successivi è stata usata la dose di 160 mg/die di enzalutamide e nello studio AFFIRM, i pazienti con una storia di crisi epilettiche o con altri fattori di rischio per epilessia o in terapia con farmaci che aumentano il rischio di epilessia sono stati esclusi dallo studio.

Durante lo studio AFFIRM, 5 degli 800 pazienti trattati con enzalutamide (0,6% dei casi) hanno avuto crisi epilettiche, mentre nessun caso è stato riportato nel gruppo del placebo. Quattro di questi 5 pazienti, avevano fattori di rischio per crisi epilettiche: due avevano metastasi cerebrali, uno aveva ricevuto per errore una dose di lidocaina endovena immediatamente prima della crisi, un paziente aveva una condizione di atrofia cerebrale nel contesto di una storia di abuso etilico. Solo in un caso di stato epilettico è stato necessario somministrare terapia farmacologica in urgenza, mentre in tutti gli altri casi la crisi si è autolimitata e non si è ripetuta dopo la sospensione della terapia. In tutti questi casi la terapia con enzalutamide è stata interrotta. Sulla base di questi dati, enzalutamide dovrebbe essere utilizzato con cautela in pazienti con una storia di crisi epilettiche o che hanno altri fattori predisponenti, come metastasi cerebrali, ischemia cerebrale, danni cerebrali, o alcolismo, o pazienti che ricevono terapia concomitante con farmaci potenzialmente epilettogeni.

Tabella II. ***Eventi avversi più frequenti con enzalutamide.***

Studio AFFIRM[9]	
Tossicità	***Tutti i gradi % (gradi 3-4)***
Fatigue	34 (6)
Diarrea	21 (1)
Hot flash	20 (0)
Dolore muscoloscheletrico	14 (1)
Cefalea	12 (<1)
Eventi avversi clinicamente significativi	
Disordini cardiaci	6 (1)
Disfunzione epatica	1 (<1)
Crisi epilettiche	<1 (<1)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.217.228 Tue, 30 Apr 2024, 14:14:39

Conclusioni

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una rivoluzione nella terapia dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico. È oggi chiaro che il pathway del recettore degli androgeni continua ad avere un ruolo cruciale per la progressione della malattia anche nella fase cosiddetta di resistenza alla castrazione. Le maggiori conoscenze della biologia del tumore hanno portato allo sviluppo di nuovi farmaci in grado di inibire il segnale degli androgeni. Abiraterone ed enzalutamide hanno dimostrato una significativa attività e un miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da carcinoma della prostata avanzato. Il profilo di tossicità favorevole di entrambi i farmaci ne favorirà nei prossimi anni un ampio utilizzo in vari stadi e fasi della storia della malattia prostatica e renderà possibili studi di combinazione con altri farmaci (per esempio con il docetaxel), con la radioterapia e tra di loro. •

Bibliografia

1. *Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and metaanalysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002; 95: 361-76.*
2. *Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008; 26: 1148-59.*
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 2004; 351: 1502-12.*
4. *Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signalling axis. J Clin Oncol 2005; 23: 8253-61.*
5. *de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005.*
6. *Fizazi K, Scher Hi, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13: 983-92.*
7. *Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 368: 138-48.*
8. *Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. Lancet 2010; 375: 1437-46.*
9. *Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 1187-97.*