

Enzalutamida vs abiraterona en el manejo del cáncer de próstata resistente a la castración: comparación indirecta de tratamientos

Enzalutamide vs Abiraterone in Castration Resistant Prostate Cancer: Indirect Comparison of Treatments

José Luis Poveda¹ Natalia Bautista¹ Jorge Gómez¹ Gilberto Rincón¹ Wilfredo Donoso¹
Cesar González¹

¹Departamento de Urología, Hospital Central de la Policía, Bogotá, Colombia

Address for correspondence José Luis Poveda, MD, Departamento de Urología, Hospital Central de la Policía, Calle 134 n 7b 83. Consultorio 1007, Bogotá, Colombia (e-mail: povedamatiz@gmail.com).

Urol Colomb 2019;28:154–160.

Resumen

Introducción Actualmente se dispone de nuevos medicamentos que aumentan la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Entre ellos están la Enzalutamida y la Abiraterona. Actualmente no se dispone de experimentos clínicos comparativos. Este estudio tiene como objetivo identificar las diferencias entre la Enzalutamida y la Abiraterona, a través de un modelo de comparación indirecta de tratamientos en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Materiales y Métodos Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que recibieron manejo con Enzalutamida y Abiraterona; tomando como desenlace la supervivencia global y libre de progresión radiológica. Se realizó una comparación de la información y un modelo de Bucher para datos indirectos.

Resultados Se incluyeron 2 experimentos clínicos fase 3 de manejo pre quimioterapia y 2 en manejo postquimioterapia. Se involucraron 1418 pacientes en el grupo de estudio prequimioterapia y 1596 en el grupo de estudio postquimioterapia. Al comparar la Enzalutamida versus Abiraterona, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la prequimioterapia, la supervivencia global con HR 0,87 (95%IC 0,70–1,09) ($p = 0,94$), supervivencia libre de progresión radiológica con HR 0,35 (95% IC 0,28–0,44) ($p = 0,81$) y en postquimioterapia, supervivencia global con HR 0,85 (95% IC 0,67–1,06) ($p = 0,82$) y supervivencia libre de progresión radiológica con HR 0,60 (95% IC 0,49–0,74) ($p = 0,82$).

Conclusiones No existe una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global y libre de progresión radiológica entre los dos medicamentos.

Palabras Clave

- ▶ cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
- ▶ acetato de abiraterona
- ▶ enzalutamida
- ▶ quimio, sensible

Abstract

Introduction and Objective From translational medicine, development of new drugs that increase survival in patients with castration-resistant prostate cancer is obtained. Among these are abiraterone and Enzalutamide, with different mechanisms of action,

received
February 9, 2017
accepted
July 27, 2017

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656552>.
ISSN 0120-789X.
eISSN 2027-0119.

Copyright © 2019, Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Thieme Revinter Publicações Ltda., Rio de Janeiro, Brazil. Todos los derechos reservados.

License terms



but with an application in the same clinical stage. Currently, there are no comparative clinical trials between these drugs. This study aims to identify the differences between Enzalutamide and Abiraterone through a model of indirect comparison of treatment in patients with castration resistant prostate cancer in pre and post chemotherapy stages.

Materials and Methods A systematic search of the literature was conducted including randomized phase 3 clinical trials in patients with castration-resistant prostate cancer receiving management with Enzalutamide and Abiraterone compared with placebo or corticoid in pre and post chemotherapy stages, taking as outcome overall survival and radiologic progression-free survival. In addition to the demographic analysis, a comparison of information and a modified model of Bucher for indirect data was performed, with the statistical program Stata version 12 and ICT CADTH program.

Results 2 Phase III clinical trials were included in the pre chemotherapy stage and 2 in postchemotherapy stage. 1418 patients in the study group prechemotherapy and 1596 in the post- chemotherapy group study were involved. Control groups involved 1387 and 796 cases respectively. When comparing Enzalutamide vs Abiraterone in the pre chemotherapy group, no statistically significant difference was noted in overall survival HR 0.87 (95% CI 0.70 - 1.09) ($p = 0.94$) and radiologic progression-free survival HR 0.35 (95% CI 0.28 to 0.44) ($p = 0.81$). In post-chemotherapy group, overall survival HR 0.85 (95% CI 0.67 - 1.06) ($p = 0.82$) and radiologic progression-free survival HR 0.60 (95% CI 0.49 to 0.74) ($p = 0.82$) no statistically significant difference was noted.

Conclusions There is no statistically significant difference in overall survival and radiologic progression-free survival between the two drugs. The indirect comparison of treatments offers a valid alternative in the absence of direct comparative clinical experiences.

Keywords

- ▶ metastatic castration, resistant prostate cancer
- ▶ abiraterone acetate
- ▶ enzalutamide
- ▶ chemotherapy, naive

Introducción

El cáncer de próstata, es el cáncer no cutáneo más común en los hombres. Se estima que se presentaron 23.859 nuevos casos en Estados Unidos para el 2013 con 29720 muertes respectivamente.^{1,2} Con el advenimiento del antígeno prostático específico (PSA), en la actualidad, la mayoría de los cánceres de próstata se presenta en estadio localizado, que cursa con una alta tasa de curación sin embargo, se estima que entre 60.000 a 70.000 casos por año desarrollan recaída bioquímica y de ellos entre el 30% y el 70% desarrollará metástasis en los siguientes 10 años.^{3,4} El tratamiento fundamental de esos pacientes, se basa en la terapia de privación hormonal, sin embargo, sus beneficios se mantienen durante corto plazo entre 12 y 24 meses. La evidencia de recaída posterior al tratamiento con privación hormonal se conoce como resistencia a la castración, ese es el estado más agresivo y letal de la enfermedad con una supervivencia a 3 años menor al 20%.⁵⁻⁷ En el tratamiento de este estadio de la enfermedad, se encuentra el docetaxel, cabazitaxel y la inmunoterapia con sipelucel – T, sin embargo, a partir de la medicina traslacional, se obtiene el desarrollo de nuevos medicamentos que aumentan la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Entre ellos se destacan la abiraterona y la enzalutamida, con diferentes mecanismos de acción, pero con utilidad en un mismo escenario clínico. Actualmente no se dispone de experimentos clínicos comparativos entre esos medicamentos.⁴⁻⁷ Así surge el objetivo de este estudio; identificar las diferencias entre la enzalutamida y la

abiraterona a través de un modelo de comparación indirecta de tratamientos en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en etapa pre y postquimioterapia.

Materiales y Métodos

Partiendo de la pregunta de investigación que involucró como referencia pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que recibieron manejo con Enzalutamida y Abiraterona en estado pre y postquimioterapia, se realiza una búsqueda sistemática de la literatura universal en las bases de datos Pubmed, Embase y Central. Las palabras clave utilizadas fueron: *metastatic castration – resistant prostate cancer, abiraterone acetate, enzalutamide, chemotherapy – naive*. La estrategia de búsqueda se enfocó en ensayos clínicos aleatorizados con uso de la Enzalutamida y la Abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, tanto en estado pre como postquimioterapia, evaluando la sobrevida general, progresión radiológica y bioquímica, eventos esqueléticos adversos, progresión del dolor y deterioro de la calidad de vida. No se realizaron restricciones de idioma ni año de publicación. La fecha límite de búsqueda fue octubre de 2015. En caso de encontrar varios artículos con referencia a la misma población de estudio, se seleccionó el reporte actualizado de mejor calidad. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 comparando directamente cada uno de los fármacos descritos con placebo y corticoide. Se excluyeron todos aquellos estudios que no cumplieran las características descritas.

Evaluación de los Artículos

El análisis de la calidad de los artículos elegibles se realizó con la ayuda del manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0, en el apartado de selección de estudios, obtención de datos y con la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo. Cada artículo tuvo 2 evaluadores (JG, NB) y las controversias fueron resueltas por un tercer evaluador independiente (JP). Los datos de identificación de los artículos considerados elegibles tomados en cuenta fueron: nombre del estudio, año de publicación, autor principal, número de pacientes y detalles específicos de las intervenciones (pacientes en tratamiento con el fármaco y número de pacientes con placebo). Fue considerado como medida de asociación el hazard ratio (HR) y su respectivo intervalo de confianza (CI).

Análisis Estadístico

Se realizó una descripción general de los estudios incluidos. Los resultados a evaluar fueron sobrevida general, progresión radiográfica, progresión del PSA, incidencia de eventos esqueléticos adversos, progresión del dolor, deterioro clínico y de la calidad de vida. Se realizaron estadísticas descriptivas, comparación de la información y se desarrolló un modelo de Bucher para datos indirectos, modificado. Los datos se procesaron con el programa estadístico Stata versión 12 e ITC CADTH program.

Resultados

Posterior a la búsqueda de bibliografía en las bases de datos Pubmed, Embase y Colaboración Cochrane, se identificaron 114 artículos. Con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión por los evaluadores se identificaron finalmente dos experimentos clínicos en el caso de la terapia previa a quimioterapia y dos experimentos clínicos en el caso de la terapia posterior a quimioterapia.

El diagrama de flujo sobre la búsqueda y selección de artículos se muestra a continuación (►Fig. 1).

Los experimentos clínicos con terapia previa a la quimioterapia se relacionan a continuación (►Tabla 1).

Los experimentos clínicos con terapia posterior a la quimioterapia se relacionan a continuación (►Tabla 2).

En el análisis de sesgo, se utilizó la estrategia de la herramienta Cochrane; donde se evalúan diferentes tipos de sesgo para cada uno de los estudios incluidos. La gráfica 2 resume los datos encontrados (►Fig. 2).

En general, la metodología empleada en los experimentos incluidos es buena y permite establecer una probabilidad baja de sesgo en cualquiera de ellos.

Con la ayuda del modelo de Bucher, se realizó una comparación indirecta de tratamientos, teniendo en primer lugar la enzalutamida y posteriormente la abiraterona. Se utiliza como comparador común el placebo y/o corticoide según la experiencia.⁸

A continuación, se muestra el resultado de la comparación de la eficacia de los medicamentos en la terapia previa a la

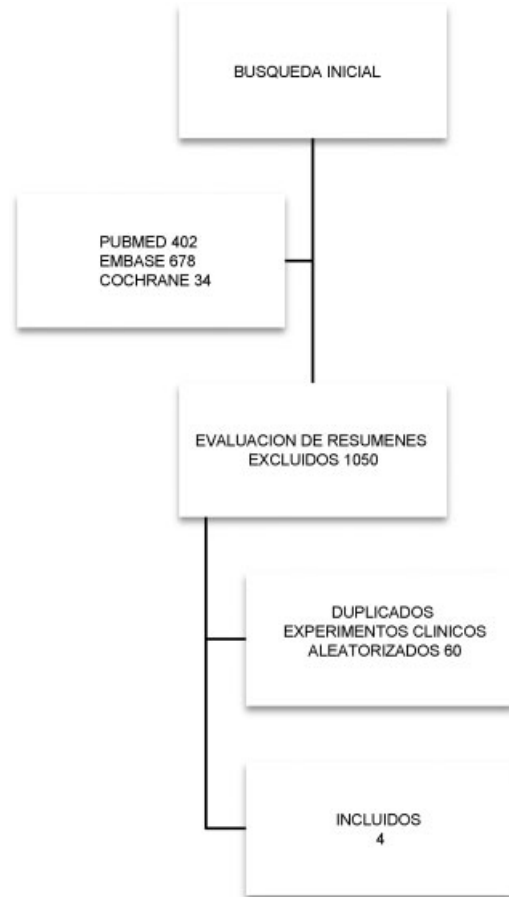


Fig. 1 Diagrama de flujo de selección de la información.

quimioterapia. Los objetivos principales fueron la supervivencia global y libre de progresión radiológica; como secundarios la variación en la calidad de vida con el índice Fact total, la progresión del PSA y el uso de quimioterapia como tratamiento posterior a la falla del medicamento (►Tabla 3).

Los resultados producto de la comparación indirecta de los medicamentos durante su uso posterior a la quimioterapia, son relacionados en la ►Tabla 4. En ese caso, se tiene información disponible para realizar la comparación respecto a la supervivencia global, supervivencia libre de progresión radiológica y progresión del PSA.

Discusión

El mecanismo exacto de la transición de cáncer de próstata sensible y resistente a la castración, aún no se puede explicar en su totalidad, sin embargo, con las múltiples y recientes investigaciones al respecto, hoy en día hay un mayor conocimiento del mismo. En la actualidad sabemos que, a pesar de conseguir niveles androgénicos de castración, el receptor de andrógenos permanece activo y continúa dirigiendo la progresión de la enfermedad. El conocimiento de ese mecanismo ha permitido el desarrollo de nuevos

Tabla 1 Estudios pre quimioterapia

Estudio	Año	Medicamento	Diseño	Pacientes medicamento	Duración (meses)	Pacientes control	Duración (meses)
Prevail	2014	Enzalutamida	REL 1:1	872	16.6	845	4.6
COU AA302 ¹²	2013	Abiraterona	REL 1:1	546	13.8	542	8.3

Abreviaciones: REL, relacion.

Tabla 2 Estudios postquimioterapia

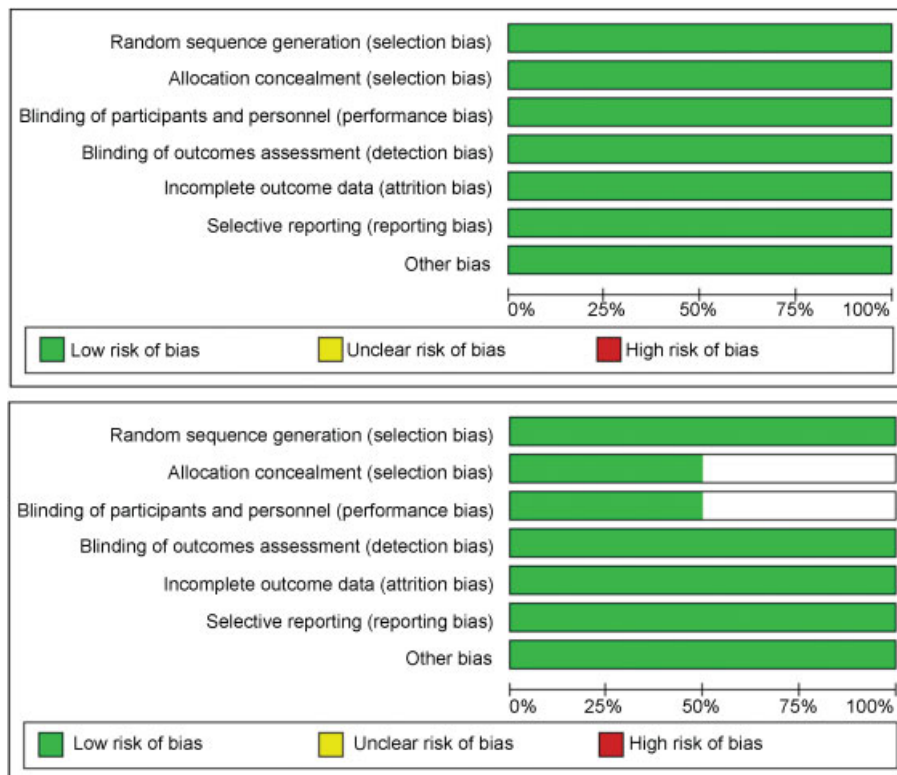
Estudio	Año	Medicamento	Diseño	Pacientes medicamento	Duración (meses)	Pacientes control	Duración (meses)
Affirm	2012	Enzalutamida (160 mg)	REL 2:1	800	8.3	399	3
COU AA301 ⁹	2012	Abiraterona (1000 mg mas prednisona)	REL 2:1	791	7.4	394	3.6

agentes dirigidos a las diferentes vías dependientes del receptor de andrógenos.⁷

Los medicamentos actualmente disponibles como Enzalutamida y Abiraterona, aprobados por la FDA, muestran eficacia y un adecuado perfil de tolerabilidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, tanto en estado pre como post- quimioterapia. Los ensayos clínicos han comparado la Enzalutamida o Abiraterona con placebo o corticoide, demostrando superioridad en múltiples aspectos, incluyendo la supervivencia global, tiempo para progresión del PSA, supervivencia libre de progresión radiológica y tasa de respuesta de PSA. En la literatura actual no hay disponibilidad de estudios de comparación directa de tratamientos, entre

ambos medicamentos, dejando interrogantes en diversos aspectos como la población objetivo ideal para cada uno de ellos, mecanismos de resistencia cruzada y esquema óptimo de secuenciación.^{8,9}

Los mecanismos de resistencia a la Abiraterona y Enzalutamida incluyen alteración en la regulación de la expresión de CYP17A1, el aumento en la expresión de otras enzimas mediadoras de síntesis de andrógenos, inducción de variantes en el *splicing* del receptor androgénico que inducen la activación ligando-independiente del receptor, la activación de una mutación en el receptor androgénico, alteraciones en la regulación de las chaperonas activadas por estrés, aumento de la señalización de la proteína quinasa C/Twist y la activación del

**Fig. 2** Análisis de sesgo Terapia pre quimioterapia y Terapia post quimioterapia.

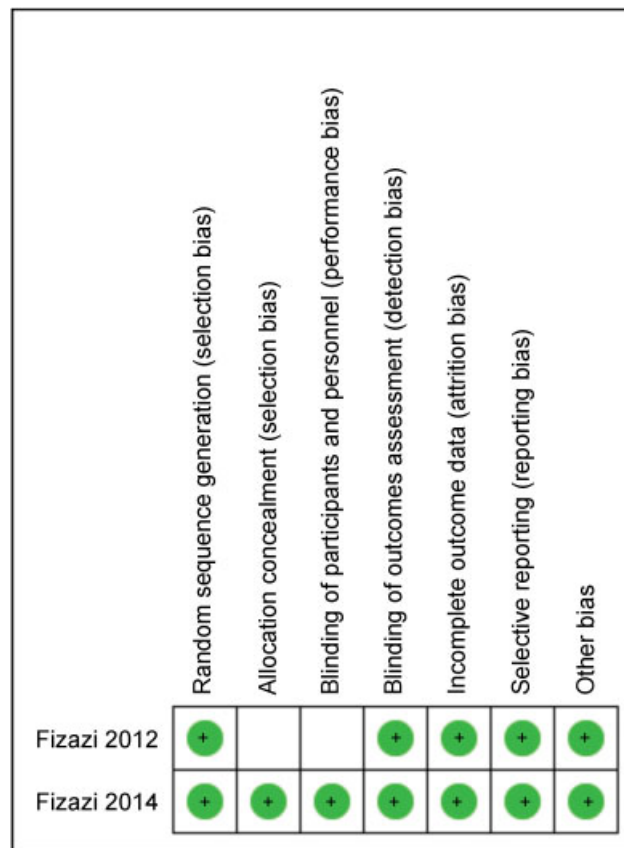


Fig. 2 Análisis de sesgo Terapia pre quimioterapia y Terapia post quimioterapia (continuación).

receptor de glucocorticoides. Debido a que la Enzalutamida, la Abiraterona y el Docetaxel modulan la translocación nuclear del receptor androgénico, se ha postulado una posible resistencia cruzada entre esos fármacos. Reportes recientes informan la detección de una variante de *splicing* AR-V7 en pacientes con resistencia tanto a la Enzalutamida como a la Abiraterona.¹⁰

Determinar la secuencia óptima de líneas de manejo subsiguientes en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, puede ser tan difícil como la elección de la primera línea de tratamiento. Múltiples estudios se han creado con el fin de determinar el esquema óptimo de secuenciación entre la Enzalutamida y la Abiraterona. La falla de la Abiraterona posterior a la Enzalutamida, fue asociada con una disminución en la tasa de respuesta en un estudio multicéntrico de 30 pacientes con

tratamiento previo con Enzalutamida y Docetaxel. El 70% de los pacientes tratados con Enzalutamida presentaron una disminución >30% en niveles de PSA pero solo tres de ellos obtuvieron ese resultado con el inicio posterior de la Abiraterona. Un análisis *post hoc* del ensayo COU-AA-302 sobre 33 pacientes con progresión de la enfermedad que recibieron Enzalutamida posterior a la Abiraterona, evidenció que sólo el 22% de los pacientes obtuvo una adecuada respuesta, siendo precisamente esos quienes presentaron mayor respuesta inicial a la Abiraterona. Es aquí donde juega un papel importante la posible resistencia cruzada entre esos agentes; es claro que la magnitud y la duración de la respuesta de la segunda línea de tratamiento es menor comparado con la primera.¹¹

Al no tener evidencia disponible, comparando los dos medicamentos, se optó por la utilización del modelo para

Tabla 3 Comparación indirecta de tratamientos pre quimioterapia

Variable	Medición efectuada	Estimación	LCL	UCL	Test de Asociación
Supervivencia general	HR	0.947	0.723	1.24	0.97744
Supervivencia libre de progresión radiológica	HR	0.358	0.286	0.449	0.81001
Fact Total	HR	0.795	0.638	0.99	0.90992
Progresión del PSA	HR	0.347	0.281	0.428	0.82099
Uso de Quimioterapia	HR	0.603	0.483	0.755	0.81001

Abreviaciones: HR, hazard ratio; LCL, lower confidence level; UCL, upper confidence level.

Tabla 4 Comparación indirecta de tratamientos postquimioterapia

Variable	Medición efectuada	Estimación	LCL	UCL	Test de Asociación
Supervivencia General	HR	0.851	0.397	1.069	0.82099
Supervivencia libre de Progresión Radiológica	HR	0.606	0.496	0.74	0.82099
Progresión del PSA	HR	0.397	0.298	0.529	0.78816

Abreviaciones: HR, hazard ratio; LCL, lower confidence level; UCL, upper confidence level.

comparación indirecta de tratamientos, desarrollado por Bucher en 1997. Ese modelo permite evaluar dos tratamientos respecto a un efecto en nuestro caso representado por hazard ratio, y realiza una prueba de significancia estadística a través de una prueba de chi cuadrado. Las desventajas de ese método de comparación incluye la selección de los pacientes, aunque en nuestro caso se maneja un paciente standard.⁸

Nuestra comparación indirecta no mostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia global y libre de progresión radiológica con respecto a ambos fármacos, tanto en estado pre como postquimioterapia. Los trabajos incluidos tienen un tiempo de seguimiento adecuado, donde se valoró en forma satisfactoria los desenlaces y se determinó llevar el grupo placebo en *crossover* con el medicamento. Igualmente se utilizaron definiciones standard de las variables. A pesar de eso, las diferencias en las características de base de los pacientes de los 4 ensayos clínicos no fueron completamente nulas, representando limitaciones para nuestro estudio. En primer lugar, para los grupos control en los estudios COU-AA 301 y COU-AA 302 se utilizó prednisolona mientras que en los estudios AFFIRM y PREVAIL se utilizó placebo sin excluir los pacientes que recibían corticoide, alcanzando incluso un 30% de pacientes que lo recibió en forma complementaria al placebo, asumiendo una equivalencia entre los dos últimos. En segundo lugar, los pacientes con compromiso metastásico visceral fueron excluidos del estudio COU-AA 302 pero no del estudio PREVAIL.¹²⁻¹⁴

El impacto del uso del corticoide vs placebo en los estudios incluidos, genera dificultad para la interpretación. Sin embargo, la utilidad oncológica de los corticoides no está claramente definida. Los corticoesteroides han sido utilizados en el manejo de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración por más de tres décadas, particularmente para el manejo del dolor, inflamación y edema ocasionado por las lesiones metastásicas y ocupantes de espacio, manejo de la fatiga asociada a la enfermedad y a la terapia de privación androgénica y como premedicación para la quimioterapia.¹⁵ Los corticoesteroides por sí mismos han demostrado disminuir los niveles de PSA hasta en un 60% de los pacientes en estudios clínicos fase 2. En estudios aleatorizados con AA, el uso de prednisolona ha demostrado beneficios clínicos en cuanto a reducción de niveles de PSA y respuesta de acuerdo con los criterios RECIST.¹⁶ Sin embargo, se han documentado mutaciones del receptor de andrógenos que resultan en la sensibilidad a los corticoides y activación de la señalización del mismo, contribuyendo a la progresión tumoral independiente de andrógenos.¹⁵ Una extensión

clínica de lo anterior son los hallazgos del análisis *post hoc* realizado con los datos del estudio AFFIRM. En este estudio, el 30% de los pacientes que recibían corticosteroides de base presentaron factores de peor pronóstico incluyendo mayores niveles de PSA, mayores niveles de LDH, puntajes más altos en las escalas de dolor y mayor compromiso óseo en la gammagrafía. Después del ajuste de los factores pronósticos conocidos, los pacientes sin corticosteroide presentaron mayor supervivencia global con un HR 0,54 ($p < 0.0001$) tras el análisis multivariado. Esos datos sugieren un rol de los corticoides en la resistencia a la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, sin embargo, eso aún es controversial.¹⁶

Si bien en la literatura actual se encuentran disponibles múltiples series de casos evaluando supervivencia global y desenlaces secundarios para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en progresión postquimioterapia y la efectividad de la Enzalutamida posterior a la Abiraterona o viceversa, no hay disponibilidad de estudios de comparación directa entre esos agentes. Tan, y col. en 2014, reportan el resultado de la comparación indirecta entre la Enzalutamida y la Abiraterona en estado postquimioterapia; estudio en el cual no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global, siendo que la Enzalutamida tiene mejor respuesta en desenlaces secundarios como tiempo de progresión de PSA y supervivencia libre de progresión radiológica.⁹ Zhang y col., reportan un estudio de comparación indirecta entre la Enzalutamida y la Abiraterona tanto en estado pre como postquimioterapia, concluyendo que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre los dos agentes. Comparado con la Abiraterona, la Enzalutamida puede tener mejores desenlaces en ambos escenarios en cuanto a tiempo de progresión de PSA, supervivencia libre de progresión radiológica y tasa de respuesta de PSA.⁸

Aunque la comparación indirecta de tratamientos ofrece una alternativa válida, se hace necesario la realización de estudios de comparación directa entre la Enzalutamida y la Abiraterona, con el fin de evaluar el esquema óptimo de secuenciación y el potencial riesgo de resistencia cruzada de los mismos.

Conclusiones

La Enzalutamida y la Abiraterona han demostrado tener beneficios similares en la supervivencia global y libre de progresión radiológica en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tanto en estado pre y postquimioterapia. La comparación indirecta de tratamientos

ofrece una alternativa válida ante la falta de experiencias clínicas comparativas directas.

Declaración

No existe conflicto de interés.

Bibliografía

- 1 Shukla ME, Yu C, Reddy CA, et al. Evaluation of the Current Prostate Cancer Staging System Based on Cancer-Specific Mortality in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(01):17–21
- 2 Holz LE, Goodman M. Epidemiology of advanced prostate cancer: Overview of known and less explored disparities in prostate cancer prognosis. *Curr Probl Cancer* 2016;39(01):11–16
- 3 Paller CJ, Antonarakis ES, Eisenberger MA, Carducci MA. Management of patients with biochemical recurrence after local therapy for prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(06):1205–1219
- 4 Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent MÁ, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a castración: ¿hacia dónde vamos? *Actas Urol Esp* 2012;36(06):367–374
- 5 Lian F, Sharma NV, Moran JD, Moreno CS. The biology of castration-resistant prostate cancer. *Curr Probl Cancer* 2015;39(01):17–28
- 6 Beardo-Villar P, Ledo-Cepero MJ, Gavira-Moreno R, et al. Experiencia inicial con acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. *Actas Urol Esp* 2014;38(05):339–345
- 7 Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, Murad MH, Cookson MS. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline Amendment 2015. *J Urol* 2016;195(05):1444–1452
- 8 Zhang W, Wu T-Y, Chen Q, et al. Indirect Comparison between Abiraterone Acetate and Enzalutamide for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Asian J Androl* 2017;19(02):196–202
- 9 Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. 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(10):983–992
- 10 Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: Results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1147–1156
- 11 Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al; PREVAIL. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–433
- 12 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(02):138–148 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3683570&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>[Internet]
- 13 Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1147–1156
- 14 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(02):138–148
- 15 De Santis M, Saad F. Practical Guidance on the Role of Corticosteroids in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology* 2016;96:156–164
- 16 Montgomery B, Kheoh T, Molina A, et al. Impact of baseline corticosteroids on survival and steroid androgens in metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis from COU-AA-301. *Eur Urol* 2015;67(05):866–873