

Perfil dos pacientes portadores de câncer de próstata metastático resistente a castração incluídos no Programa de Acesso Expandido de uma instituição Brasileira

Enzalutamide in castration resistant metastatic prostate cancer: an institutional experience of patients treated in an expanded access program

Rocha JA¹, Cruz FJ^{1,2}

| Resumo

Introdução: A Enzalutamida (ENZ) é um potente inibidor da sinalização do receptor de andrógenos que bloqueia várias vias de sinalização do receptor. Desenvolvemos um estudo para analisar o perfil dos pacientes incluídos no Programa de Acesso Expandido (PAE) do Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer (IBCC) beneficiados pelo uso da Enzalutamida no tratamento de CPRC, após falha de tratamento com docetaxel. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que incluiu pacientes com CPRC com doença progressiva inscritos no PAE do IBCC para ENZ. **Resultados:** Um declínio máximo do PSA $\geq 30\%$ foi observada em 4 pacientes (23,52% dos pacientes), uma queda do PSA $\geq 50\%$ foi observada em 7 pacientes (41,76% dos pacientes), e um declínio do PSA $\geq 90\%$ foi observada em 4 pacientes (23,52% dos pacientes). A sobrevida livre de progressão do PSA foi de 4 meses (3,7-7,2) e a sobrevida livre de progressão clínica/radiológica foi de 7 meses (4,9-9,2). Foram considerados fatores preditores de resposta EGOG, número de sítios de metástases, linhas de tratamentos hormonal prévias e número de quimioterapias prévias. **Conclusão:** Os resultados sugerem boas taxas de resposta do PSA e bom controle clínico da doença atrasando assim o tempo de início de quimioterapia.

| Abstract

Introduction: Enzalutamide (ENZ) is a potent inhibitor of androgen receptor signaling that blocks multiple receptor signaling pathways. We performed a study to analyze the profile of patients included in the Expanded Access Program (EAP) of the Instituto Brasileiro de Controle do Cancer (IBCC) benefited from the use of ENZ in the treatment of CRPC after failure of treatment with docetaxel. **Methods:** This is a retrospective observational study that included patients with CRPC with progressive disease enrolled in the IBCC PAE for ENZ. **Results:** A maximum of PSA decline $\geq 30\%$ was observed in 4 patients (23.52% of patients), a decline $\geq 50\%$ PSA was observed in 7 patients (41.76% of patients), and a decline in PSA $\geq 90\%$ was observed in 4 patients (23.52% of patients). The progression-free survival of PSA was 4 months (3.7 to 7.2) and the free survival clinical / radiological progression was 7 months (4.9 to 9.2). Were considered predictors of response EGOG, number of metastatic sites, lines of prior hormonal treatments and number of chemotherapies look ahead. **Conclusion:** The results suggest good response rates of PSA and good clinical management of the disease thus delaying the time to start chemotherapy.

| Introdução

O câncer de próstata é o mais prevalente entre homens no mundo ocidental e a segunda principal causa de morte por câncer no homem. Estima-se que no ano de 2016, apenas

| Palavras-chave

Câncer de Próstata, Enzalutamida, Neoplasias de Próstata Resistentes à Castração, Programa de Acesso Expandido, Estudo Observacional

| Keywords

Prostate Cancer, Enzalutamide, Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant, Expanded Access Program, Observational Study

¹ Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC)

² Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Autor correspondente:
Felipe Melo Cruz
Av. Príncipe de Gales, 821, Anexo 3,
Segundo Andar - CEPHO
felipemacruz@yahoo.com.br

no Brasil, haverá cerca de 61.200 novos casos diagnosticados¹. Uma percentagem superior a 40% dos indivíduos diagnosticados com câncer de próstata desenvolverão doença metastática; apesar de uma resposta inicial favorável à castração².

As terapias de supressão androgênica (TSA) medicamentosas ou cirúrgica constituem a base do tratamento sistêmico para o câncer de próstata avançado. A maioria dos pacientes respondem a TSA entrando em remissão clínica, embora, eventualmente, evoluam com recidiva da doença e acabem desenvolvendo o câncer de próstata resistente à castração (CPRC). Vários processos moleculares contribuem para a sinalização sustentada do receptor de androgênio (RA) no cenário da castração, como a mutação do receptor de androgênio, a amplificação do gene do RA, e a superexpressão do RA que podem influenciar na resposta das células tumorais a níveis de androgênios mais reduzidos^{2,3}. Consequentemente, nos últimos anos, vários inibidores de segunda geração da sinalização do RA têm sido testados com resultados satisfatórios em pacientes com CPRC confirmando, onde o crescimento do tumor permanece dependente da estimulação de androgênio.

A Enzalutamida é um potente inibidor da sinalização do receptor de andrógenos que bloqueia várias vias de sinalização do receptor. A droga inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos seus receptores, inibe a translocação nuclear de receptores ativados e inibe a associação do receptor de andrógenos ativados com o DNA mesmo no caso de superexpressão ou hipersensibilidade do receptor de andrógenos⁴.

A eficácia e a segurança da Enzalutamida foram avaliadas no estudo fase III, multicêntrico, controlado por placebo, conhecido como AFFIRM. Neste estudo foram avaliados 1199 pacientes com CPRC metastáticos que haviam recebido tratamento prévio com docetaxel (DOC) em combinação com prednisona. Eles foram distribuídos aleatoriamente para receber Enzalutamida na dosagem de 160mg/dia ou placebo. Os pacientes que receberam a droga do estudo obtiveram um aumento estatisticamente significativo da sobrevida global em comparação ao grupo placebo, 18,4 meses contra 13,6 meses. O resultado geral demonstrou uma redução de 37% no risco de morte. As taxas de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos⁴.

Após a conclusão do estudo AFFIRM, a indústria farmacêutica responsável pela fabricação do medicamento (Astellas Pharma Europe Ltd.) estabeleceu um Programa de Acesso Expandido (PEA) para os pacientes com doença progressiva evidenciada por aumento do PSA, piora clínica ou radiográfica da doença e que haviam recebido anteriormente um regime de quimioterapia para câncer de próstata metastático resistente à castração contendo Docetaxel.

Neste contexto, desenvolvemos um estudo para analisar o perfil dos pacientes incluídos no PAE do Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer (IBCC) beneficiados pelo uso da Enzalutamida no tratamento de CPRC, após falha de tratamento com docetaxel.

| Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu pacientes com CPRC com doença progressiva inscritos no PAE do IBCC para ENZ. Todos os pacientes incluídos no estudo consentiram em

participar do programa. Os critérios de inclusão para o PAE foram: adenocarcinoma de próstata confirmado por histologia ou citologia, castração cirúrgica ou clínica eficaz, doença progressiva confirmada por aumento do PSA, piora clínica ou radiográfica, performance de acordo com Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁵ 0-2, não possuir nenhum tratamento alternativo satisfatório a critério do médico e doença progressiva após pelo menos um regime de quimioterapia com docetaxel.

Os critérios de exclusão do PAE foram: tratamento anterior com ou participação em um ensaio clínico com ENZ; doença de base grave; funções da medulares, hepáticas, vasculares, cardíacas, renais e ósseas inadequada; histórico de convulsões; quimioterapia prévia, terapia biológica, ou terapia de radiação no espaço de 3 semanas antes do tratamento e 8 semanas antes tratamento com radionuclídeos e tratamento prévio com Abiraterona.

Os pacientes receberam Enz numa dose única diária de 160 mg. Todos os pacientes receberam pelo menos 1 dose de Enz. O tratamento foi continuado até que a deterioração clínica, progressão da doença e / ou efeitos adversos inaceitáveis, ou a critério do médico.

As características clínicas dos doentes foram documentadas, incluindo idade, ECOG, características da doença (incluindo pontuação de Gleason, sítios metastáticos envolvidos e número de sítios metastáticos), os níveis do antígeno prostático específico (PSA), sinais clínicos de progressão da doença e terapia anti-hormonal e tratamentos de quimioterapia prévios.

A resposta clínica e bioquímica bem como a toxicidade foram avaliadas no início do tratamento com a Enz e a cada mês de acordo com o protocolo do PAE, utilizando-se o desempenho ECOG e os Critérios Comuns de Toxicidade (CTC)⁶, versão 4.03 para graduação da toxicidade. Os exames de imagem foram realizados a critério do médico. Os pacientes foram acompanhados até progressão do câncer de próstata ou óbito.

A avaliação de resposta do PSA foi realizada de acordo com as recomendações do Prostate Cancer Clinical Trials Working Groups (PCWG2). A progressão de doença foi definida como uma progressão do PSA, e/ou progressão radiográfica, e/ou progressão clínica. A resposta do PSA foi definida como um declínio $\geq 50\%$ da linha de base, e a progressão de PSA foi definida como um aumento de 25% e um nível mínimo de 2 ng/mL confirmados por uma segunda leitura do PSA com intervalo mínimo de três semanas. As respostas objetivas foram medidas de acordo com os Critérios de Avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST 1.1). A progressão óssea com base em exames ósseos foi avaliada de acordo com critérios PCWG2⁷.

Todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de enzalutamida tiveram seus dados incluídos no estudo. Todas as características foram resumidos em estatística descritiva. A curva de Kaplan-Meier foi utilizada para estimar a sobrevida livre de progressão e uma análise de multivariada para os fatores preditores de resposta. Adotou-se o nível de significância de 0.05.

| Resultados

O PAE à Enzalutamida teve início em março de 2014 e foi encerrado em outubro de 2015, após a aprovação da droga no Brasil. Participaram um total de 17 pacientes provenientes de 5

Tabela 1. Características dos pacientes

Característica	nº de pacientes (%)
Idade	70,5 (57 – 85)
Gleason	
6	2 (11,8%)
7	6 (35,3%)
8	6 (35,3%)
9	3 (17,6%)
ECOG	
0	9 (53,0%)
1	4 (23,5%)
2	4 (23,5%)
Linhas de QT previa	
1	9 (53,0%)
2	7 (41,2%)
3	1 (5,8%)
Linhas hormonais prévias	
0	1 (5,8%)
1	7 (41,2%)
2	5 (29,5%)
3	4 (23,5%)
Sítios de metástases	
Óssea	13 (76,5%)
Linfonodal	2 (11,8%)
Óssea + visceral	2 (11,8%)
QT prévias (além do docetaxel)	
Cabazitaxel	5 (62,5%)
Mitoxantrona	1 (12,5%)
Ciclofosfamida oral	3 (37,5%)
CDDP + VP	1 (12,5%)
Terapia hormonal prévia	
DES	7 (43,75%)
Bicalutamida	11 (68,75%)
Flutamida	4 (25%)
Ciproterona	5 (31,25%)
Cetoconazol	2 (12,5%)
Motivo da Descontinuação	
Intolerância	0
Progressão clínica/ bioquímica	9 (60%)
Progressão radiológica	4 (26%)
Retirada do consentimento	2 (13,3%)
Nível de resposta PSA	
Red > 30%	4(23,52%)
Red > 50%	7(41,76%)
Red > 90%	4 (23,52%)
Tempo de duração em meses	
Resposta do PSA	5,52 (2 – 13)
Tratamento	8,18 (2 – 23)

hospitais do Estado de São Paulo, referenciados ao IBCC elegíveis para inclusão na PAE. As características dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 70,5 anos; possuíam ECOG 0 e 1 respectivamente 53% e 23,5%, e os principais sítios de acometimento secundário foram ósseo (76,5% da população) e linfonodal (11,8% da população).

Aproximadamente 41% dos pacientes haviam recebido duas linhas de tratamento quimioterápico antes do início da participação no PAE. A droga mais utilizada como 2ª linha foi o Cabazitaxel (62,5%). Noventa e quatro por cento haviam recebido pelo menos um tratamento hormonal prévio à inclusão no estudo, sendo a droga mais utilizada a Bicalutamida (68,75% dos pacientes). Em relação a exposição prévia a linhas de tratamento, respectivamente 41,2%, 29,5% e 23,5% foram submetidos a uma, duas ou três linhas antes da inclusão no estudo.

Um declínio máximo do PSA $\geq 30\%$ foi observada em 4 pacientes (23,52% dos pacientes), uma queda do PSA $\geq 50\%$ foi observada em 7 pacientes (41,76% dos pacientes), e um declínio do PSA $\geq 90\%$ foi observada em 4 pacientes (23,52% dos pacientes). Dois pacientes não apresentaram resposta do PSA com a Enz, mas foram mantidos no estudo tendo em vista a resposta clínica evidente. Dois pacientes mantiveram resposta clínica mesmo após o término do PAE e continuam até a presente data em uso da medicação.

A sobrevida livre de progressão do PSA foi de 4 meses (3,7-7,2) e a sobrevida livre de progressão clínica/radiológica foi de 7 meses (4,9-9,2). Foram considerados fatores preditores de resposta EGOG, número de sítios de metástases, linhas de tratamentos hormonal prévias e número de quimioterapias prévias (gráfico 1 e tabela 3).

Os fatores que levaram a interrupção do tratamento foram: progressão bioquímica/clínica (60% dos pacientes) e progressão radiológica (26% dos pacientes). Dois paciente morreram devido a progressão da doença durante o tratamento com Enz.

Com relação aos eventos adversos (EA), 70,58% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso. A maioria, 64,70% foram de grau 1 ou 2. Apenas um paciente apresentou um evento grau 3 (anemia). No entanto, nenhum paciente apresentou toxicidade limitante a Enz, não sendo necessária nenhuma interrupção ocasionada por intolerância ao tratamento. Náusea foi o evento adverso mais comum, sendo encontrada em 17,64% dos pacientes, seguido por fadiga em 11,76%, fogachos, tontura, flatulência, neuropatia, edema de MII, anemia e constipação em 5,88% cada um.

| Discussão

Inúmeras evidências demonstram que as células do câncer de próstata são sensíveis às terapias anti-androgênicas mesmo com níveis de testosterona atingindo níveis de castração. Isto se deve à uma super-regulação do receptor de andrógeno na superfície das células através de amplificação ou mutação gênica; ou a um aumento da sensibilidade e produção intracelular de testosterona; ou ainda a uma hiper-expressão de enzimas essenciais na síntese extragonadal de andrógenos. Dessa forma, qualquer sinal mínimo androgênico desencadeia o ciclo celular culminando em proliferação, angiogênese, inibição da apoptose e metástases³.

Tabela 2. Eventos adversos

Eventos adversos	Grau 1/2	Grau 3/4
Náuseas	3 (17,64%)	—
Fadiga	2 (11,76%)	—
Anemia	—	1 (5,88%)
Tontura	1 (5,88%)	—
Fogachos	1 (5,88%)	—
Flatulência	1 (5,88%)	—
Constipação	1 (5,88%)	—
Neuropatia	1 (5,88%)	—
Edema de MMII	1 (5,88%)	—

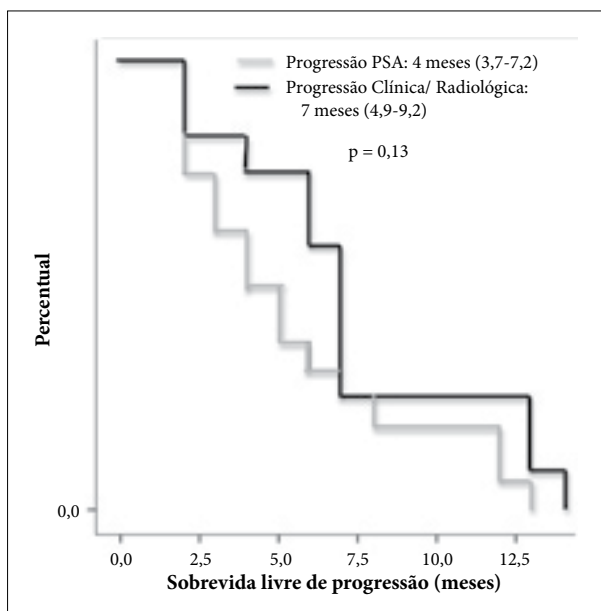


Gráfico 1. Sobrevida livre de progressão

A importância da Enzalutamida se faz por ela inibir o receptor de andrógeno a nível celular impedindo sua transmissão de sinais ao DNA. Os resultados encontrados no presente estudo, bem como, os descritos na literatura, evidenciam uma atividade antitumoral considerável por um período de tempo até progressão aceitável, à custa de poucos colaterais.

Foi encontrada em nosso estudo uma duração média do tratamento de 32,72 semanas, consideravelmente maior que a relatada por Joshua et al no PAE norte-americano que foi de 10 semanas e no PAE realizado nos países baixos que foi de 14,3 semanas, no entanto foi semelhante a encontrada no estudo AFFIRM que foi de 33 semanas. O estudo norte americano, entretanto foi influenciado pela liberação comercial da droga, após um curto período de tempo da abertura do estudo a Enzalutamida foi aprovada para uso comercial, não sendo mais mantido o acompanhamento dos pacientes^{8,4,9}.

É notável a diferença entre a duração média da resposta do PSA (20,08 semanas) e a duração média do tempo de tratamento (32,72 semanas). Mesmo após a progressão bioquímica, os pacientes foram mantidos no estudo até uma progressão clínica ou radiológica, pois claramente mantinham benefício clínico. Em nosso estudo, não foi aplicado um questionário de qualidade de vida, como no AFFIRM que utilizou o Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P), no entanto em todas as consultas esse parâmetro foi avaliado de forma indireta através de questionamento sobre melhorias dos sintomas, capacidade para realização das atividades habituais, qualidade do sono, apetite, peso mantido, dentre outras. A média de permanência no estudo após a progressão do PSA foi 17,88 semanas sugerindo um benefício clínico importante da Enzalutamida mesmo após a ascensão do PSA⁴.

O benefício clínico da Enzalutamida, a despeito da ascensão do PSA também se traduziu na avaliação da sobrevida livre de progressão clínica/radiológica. Foi observada uma tendência de sobrevida livre de progressão do PSA de 4 meses (16 semanas) comparado a uma sobrevida livre de progressão clínica/radiológica que foi de 28 semanas. Badrising et al, no estudo PAE realizado nos países baixos encontrou resultados semelhantes ao do nosso estudo, no qual a sobrevida livre de progressão do PSA foi de 17,4 se-

Tabela 3. Fatores preditores de reposta

Effect	Likelihood Ratio Tests			
	Model fitting criteria		Likelihood Ratio Tests	
	-2 Log likelihood of reduced model	Chi-square	df	Sig.
Intercept	0,000 ^a	0,000	0	—
ECOG	3,819	3,819	1	0,051
Linhas hormonais	8,091	8,091	2	0,044
Linhas de QT	7,745	7,745	3	0,021
Sítios meta	7,271	7,271	3	0,026

The Chi-square statistic is the difference in -2 log-likelihoods between the final model and a reduced model. The reduced model is formed by omitting an effect from the final model. The null hypothesis is that all parameters of that effect are 0.

^a This reduced model is equivalent to the final model because omitting the effect does not increase the degrees of freedom.

manas, já o estudo de Banchini et al alcançou resultados mais modestos com sobrevida livre de progressão de PSA de aproximadamente 12 semanas^{9,10}.

As taxas de declínio do PSA em nosso estudo sugerem uma atividade antitumoral considerável neste grupo de pacientes. Um declínio máximo do PSA $\geq 30\%$ em 23,52% pacientes, uma queda do PSA $\geq 50\%$ em 41,76 pacientes e um declínio do PSA $\geq 90\%$ em 23,52% pacientes. Nossos resultados não atingiram os 54% dos pacientes com declínio PSA $\geq 50\%$ encontrados no estudo AFFIRM. No entanto, esses resultados foram melhores dos que encontrados no estudo realizado nos países baixos e no Reino Unido, nos quais a maioria dos pacientes obtiveram como melhor resposta o declínio PSA $\geq 30\%$, 46% e 41,1% respectivamente. Para um declínio PSA $\geq 50\%$ os resultados encontrados forma mais modestos quando comparados como nosso estudo, 21% no estudo conduzido pelo grupo dos países baixos e 13% por Bianchini et al^{4,9,10}.

Esses dois estudos observaram taxas mais baixas de declínios de PSA e períodos mais curtos de resposta à enzalutamida no cenários pós-docetaxel e pós-abiraterona, sugerindo inclusive mecanismos de resistência cruzada entre as duas drogas. Bianchini et al dividiram os pacientes em 2 grupos os respondedores a Abiraterona e os refratários a Abiraterona tendo como ponto de corte um declínio do PSA $\geq 50\%$. Quando submetidos ao tratamento subsequente com a Enzalutamida, no grupo dos respondedores foi observado que 46,7% dos pacientes alcançaram declínio de 30% do PSA e 13,3% declínio de 50%, já no grupo dos refratários foram evidenciados declínios menores, no entanto isso não se traduziu em uma relação estatisticamente significativa¹⁰. Neste contexto, o MD Anderson Cancer Institute está conduzindo um estudo de fase 2 no qual avalia a tolerância e segurança da combinação Abiraterona e Enzalutamida, (NCT01650194) que poderá a vir responder no futuro algumas dessas perguntas.

Beer et al avaliaram ainda o papel da Enzalutamida no cenário pré Docetaxel e pré abiraterona no estudo PREVAIL no qual observaram uma redução de 28% no risco de morte e 81% no risco de progressão radiológica. Um dos maiores destaques desse estudo foi capacidade da ENZ em aumentar o tempo de início da quimioterapia em 17 meses¹¹.

Uma série de diferenças importantes entre população do PAE são observadas em comparação com os demais estudos aqui relatados. Os fatores preditores de resposta foram EGOG, números de linhas de QT, números de linhas de tratamento hormonais e sítios de metástases. Nossos pacientes em sua maioria possuíam EGOG 0 ou 1 e, parecem ter tido em geral doença menos avançada e, portanto, também acabaram por receber poucos regimes de pré-tratamento de terapias anti-neoplásicas. Nos estudos conduzidos por Joshua et al, Badrising et al e Bianchini et al, os pacientes haviam recebido uma media de cinco terapias antineoplásicas, o que poderia justificar os resultados inferiores encontrados por estudos quando comparados ao estudo AFFIRM no qual só era permitido até dois regimes de quimioterapia prévios e exclusão do uso da abiraterona^{4,8,9,10}.

A Enzalutamida foi bem tolerada nos pacientes com CPRC previamente tratados com docetaxel. A maioria dos eventos adversos foram de grau 1 ou 2 e os eventos adversos mais freqüentemente relatados foram náusea e fadiga. Apesar das diferenças entre as populações de pacientes, o perfil de segu-

rança da enzalutamida foi geralmente consistente com o observado nos outros estudos clinicamente, nenhum paciente precisou descontinuar o tratamento por intolerância.

O nosso estudo contou com várias limitações, principalmente pelo fato de ser um estudo observacional, não-comparativo e o tamanho reduzido da amostra; portanto, seus resultados devem ser interpretados com cautela. No entanto, seus resultados sugerem boas taxas de resposta do PSA e bom controle clínico da doença atrasando assim o tempo de início de quimioterapia.

Considerando que a grande maioria dos pacientes CPRC são idosos, com doença metastática, por vezes sintomática, e considerando ainda que eles estão vindo de uma linha anterior de quimioterapia com Docetaxel e que um tratamento quimioterápico subsequente poderia levar a mais efeitos adversos do que uma terapia anti-androgenica; a utilização da Enzalutamida neste cenário torna-se uma opção atrativa, tendo em vista seus benefícios em sobrevida global e sobrevida livre de progressão, aliados a um baixo perfil de toxicidade.

Em um modelo de saúde onde mais de 70% dos pacientes com câncer tem seu tratamento garantido pelo sistema Único de Saúde, a incorporação de novas tecnologias na política nacional de tratamento ao paciente com câncer de próstata resistente à castração demanda sério planejamento econômico e muitas vezes acabam por ser impraticável, até mesmo para as operadoras de saúde.

Neste contexto, os programas de acesso expandido possuem grande importância uma vez que disponibilizam medicamentos novos e promissores ainda não registrados juntos a ANVISA e, portanto ainda não comercializados no Brasil. Eles possibilitam o acesso a medicamentos inovadores e em desenvolvimento para pacientes portadores de doenças crônicas e graves que ameaçam a vida e que não possuam alternativa terapêutica satisfatória.

Rocha, J.A. et al. Perfil dos pacientes portadores de câncer de próstata metastático resistente a castração incluídos no Programa de Acesso Expandido de uma instituição Brasileira. *Clinical Oncology Letters*. 2016;2(2):14-18.

Referências

1. Instituto Nacional do Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>.
2. Feldman BJ, et al. The development of androgen independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1:34-45.
3. Grossmann, et al. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *Journal of National Cancer Institute*. Volume 93, No 22, November 21, 2001.
4. Scher, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187-1197.
5. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.
6. Saad ED, et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos / Common toxicity criteria of the National Cancer Institute *Rev. bras. cancerol*; 48(1): 63-96, jan.-mar. 2002.
7. Scher, 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. *JCO*, March 1, 2008 vol. 26 no. 7 1148-1159.
8. Joshua, et al. Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: Expanded access in North America. *The Prostate*, Volume 75, Issue 8, pages 836-844, June 1, 2015.
9. Badrising, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, Volume 120, Issue 7, pages 968-975, 1 April 2014.
10. Bianchini, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *EJC*, January 2014, Volume 50, Issue 1, Pages 78-8.
11. Beer, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424-433.