



Associação
Portuguesa
de Urologia

UROLOGIA

EM MEDICINA FAMILIAR

Cancro da Próstata Não Metastático
Resistente à Castração de Alto Risco

Rodrigo Brito Ramos

Apalutamida, Enzalutamida e Darolutamida no Carcinoma da Próstata Resistente a Castração Não Metastizado

Rodrigo Brito Ramos

Especialista de Urologia no IPO de Lisboa

Ao longo dos últimos 50 anos, o carcinoma da próstata tem sido protagonista de verdadeiras revoluções terapêuticas. Nos últimos meses temos assistido ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença refratária a terapêutica de bloqueio hormonal em contexto pré-metastático (CPRC M0).

Quais os três fármacos em discussão?

Estão identificados três fármacos relevantes neste contexto: apalutamida, enzalutamida e darolutamida. Respetivamente, os três ensaios clínicos SPARTAN, PROSPER e ARAMIS foram recentemente publicados no New England Journal of Medicine. Foi utilizado como *end-point* primário o tempo de sobrevida até à metastização (MFS) com resultados positivos.

Qual a população-alvo?

A população-alvo em estudo são os doentes com CPRC que se encontram em estágio M0 definido por Cintigrafia óssea (CO) e Tomografia Computorizada toraco-abdomino-pélvica (TC-TAP). Recôndita nas tabelas de estadiamento de tumor de próstata está uma informação que até há pouco tempo, poucos reconheceriam como interessante: a doença metastática da próstata (M1), tipicamente óssea, não se limita apenas ao osso. Curiosamente, o estágio M1 subdivide-se numa primeira alínea M1a para metastização ganglionar extra-pélvica.

Esta informação é hoje mais relevante, pois segundo a definição de população-alvo dos ensaios de CPRC não metastizado, o estágio M1a excluía o doente dos mesmos.

O desafio diagnóstico prende-se então com a identificação de doentes em progressão de PSA não-M1. Apesar de nos três ensaios clínicos se incluírem doentes com doença adenopática pélvica, definiu-se nos ensaios SPARTAN e PROSPER um limite de 2 cm de eixo curto para adenopatias pélvicas.

Assim, o doente típico neste contexto é aquele que fez tratamento local (prostatectomia radical ou radioterapia, eventualmente com terapêuticas locais pós-recidiva bioquímica) e que por progressão de PSA inicia tratamento hormonal, que, por sua vez, evoluiu para a fase de resistência à castração. Trata-se de um doente relativamente comum da consulta de Urologia.

Até recentemente, o doente nesta fase da sua história de doença não tinha opções terapêuticas e, da parte do Urologista, era natural a tendência para desvalorizar as discretas subidas de PSA com avaliações mais ou menos espaçadas no tempo, mas que geralmente não implicavam mais de uma a duas consultas anuais. O doente era (é) mantido em *watchful waiting* até à metastização. Estes doentes apresentam CPRC M0 e surgiram para eles três fármacos com marcada eficácia no adiar do episódio de metastização (MFS – *metastasis-free survival*).

Como definir M1a e o qual o papel da PET?

Como basear o raciocínio clínico na TC-TAP e CO?

Interessa saber se o doente apresenta ou não evidência na PET de doença M1a?

Como referido acima, os exames escolhidos pelas equipas de investigação internacional para estadiamento desta população-alvo foram a TC-TAP e a CO. Apesar de não serem os exames mais sensíveis e específicos neste contexto, esta opção fez sentido em detrimento da PET por várias razões: maior disponibilidade, com consequente maior número de centros elegíveis para receber doentes; custo mais reduzido; maior simplicidade face à inexistência de diferentes marcadores (PET colina vs PSMA) e menores diferenças de leitura inter-observador. No entanto, esta opção veio gerar nalguns países, como é o caso de Portugal, uma situação de pouca familiaridade no processo de estadiamento.

Tabela I – Fármacos com ensaio positivos para tratamento de CPRC M0

Fármaco	Nome	Dose	Ensaio	End-point
Apalutamida (ARN-509)	Erleada (Janssen)	240mg (4x60mg) PO qid	SPARTAN	MFS
Enzalutamida (MDV-3100)	Xtandi (Astellas)	160mg (4x40mg) PO qid	PROSPER	MFS
Darolutamida (ODM-201)	Nubeqa (Bayer)	600mg (2x300mg) PO bid	ARAMIS	MFS

MFS – metastasis-free survival

Tabela II - Desenho dos ensaios e *end-point* primário

Ensaio	N (tratados: PLC)	Características do PSA	cN	Exames de imagem	MFS Teste vs PLC (meses)	RR (teste vs PLC)
SPARTAN	1207 (806:401)	PSA-DT < 10 meses	cN0-N1 (<2cm eixo curto)	CO + TC-TAP (16/16 sm)	40,5 vs 16,2	0,28
PROSPER	1401 (933:468)	3 subidas acima de 2ng/mL com intervalos de 1 sm + PSA-DT < 10 meses	Não definido	CO + TC-TAP (16/16 sm)	36,6 vs 14,7	0,29
ARAMIS	1509 (955:554)	3 subidas acima de 2ng/mL com intervalos de 1 sm + PSA-DT < 10 meses	cN0-N1 (<2cm eixo curto)	CO + TC-TAP (16/16 sm)	40,4 vs 18,4	0,41

MFS – metastasis-free survival; PLC – placebo; PSA-DT – tempo de duplicação de PSA

De facto, dada a sua baixa sensibilidade, a utilização da TC-TAP não é rotina no nosso país para o estadiamento de doentes com CPRC com níveis de PSA < 10ng/mL. Se por um lado a doença visceral é relativamente rara, por outro existe um fraco reconhecimento da doença ganglionar extra-pélvica como metástase.

Já relativamente à PET, tem-se registado nos últimos anos um acesso cada vez mais facilitado tanto a nível público como privado.

Do ponto de vista formal, não tem sido considerada como muito relevante a existência ou não de doença M1 (M1a ou mesmo M1b-c) nesta população de doentes que seja *apenas* identificada por PET. O interesse da PET neste contexto prende-se com a tentativa de identificação de doentes oligometastáticos para os quais possa ser realizada terapêutica dirigida à metástase (habitualmente radio-terapia). No entanto, as sobrevidas livres de progressão são relativamente curtas. O potencial de tratamento com ablação local no contexto de doente CPRC M0 por radiologia convencional (CPRC M1 por PET-PSMA) parece limitado por duas razões fundamentais: uma minoria de doentes apresenta doença oligometastática (15-30%); a progressão livre de doença no longo prazo é incomum. Excluindo casos particulares, este grupo de doentes beneficia de forma mais evidente de terapêutica médica.

Com os critérios de inclusão no estudo, a população avaliada é muito heterogénea relativamente à classificação M. O estudo por PET-PSMA da população de doentes “SPARTAN-like” revela 98% de exames positivos, sendo 55% de doença metastática. Destes, em mais de metade ocorre doença multifocal.

Dada a necessidade de esclarecer o efeito dos novos fármacos num contexto M1, estão em curso novos ensaios clínicos que triam a população de doentes com imagiologia convencional e PET-PSMA. Nestes novos ensaios, os resultados da PET *não excluem* o doente do ensaio (decorre que muitos doentes serão M0 por TC-TAP e CO e M1 por PET...). Pretende-se demonstrar quais as diferenças na resposta ao fármaco para doentes CPRC M0 vs M1 com base na PET.

Como deve ser estadiado um doente com CPRC?

Assim, a recomendação para estadiamento de doentes com suspeita de CPRC M0 é a realização de Cintigrafia Óssea e Tomografia Computorizada de corpo (TC-TAP). Não é feita a recomendação para uso sistemático da PET dado que existe um natural receio de poder “queimar” uma futura linha terapêutica (Apalutamida, Enzalutamida ou Darolutamida) que se afigura como muito relevante neste contexto. O uso da PET-PSMA, que revela metastização em ~55% dos doentes selecionados para o ensaio, migra o doente para uma fase M1 (maioritariamente M1a) gerando indicação para o uso de outros fármacos no contexto de doença metastizada (exceção particular para a enzalutamida que demonstrou eficácia em fase M0 e M1).

Este motivo é forte o suficiente para que no desenho de novos ensaios, por exemplo para uso da apalutamida, os doentes sejam triados com PET-PSMA mas

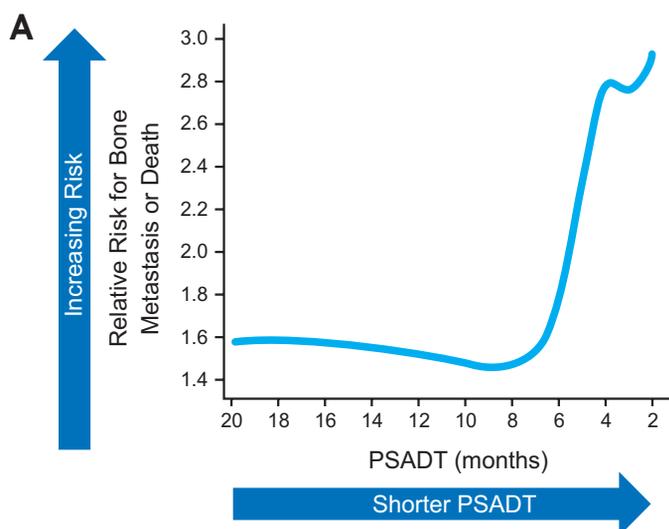


Fig. 1 – Relação entre PSA-DT e metastização ou morte.

Smith MR et al. J Clin Oncol. 2013 Oct 20;31(30):3800-6

cujo resultado é ocultado para a instituição, médico assistente e doente, e apenas submetida para revisão central.

Outro argumento importante para o facto de a doença CPRC M0 dever ser tratada com este novo grupo de fármacos mesmo reconhecendo a existência de doença CPRC M1 (por PET) prende-se com o facto de, matematicamente, ser difícil explicar um RR tão elevado apenas baseado nos ~40% de doentes (realmente) CPRC M0 por PET. No fundo, há um reconhecimento tácito que a estanquicidade entre fases de doença não existe e que os doentes CPRC M1 com baixa carga metastática (não reconhecida em TC-TAP ou CO) também beneficiam do uso destes fármacos. No entanto, estarão por definir a magnitude do benefício para cada uma destas populações e as diferenças existentes entre os fármacos até à publicação dos ensaios clínicos com PET.

Porquê a importância de identificar um tempo de duplicação de PSA (PSA-DT) inferior a 10 meses (critério de inclusão dos três ensaios clínicos) e como fazer esse cálculo?

Num contexto de CPRC M0 verificou-se que um dos parâmetros que melhor predefine o risco de progressão é o PSA-DT. Para um menor tempo de duplicação, aumenta o risco de metastização ou morte, que é especialmente notório abaixo dos 10 meses, daí o seu uso na seleção de doentes.

Nos ensaios clínicos para CPRC M0 demonstrou-se um benefício marcado para a população com PSA-DT < 10 meses. No entanto, não está demonstrado que para doentes com PSA-DT maior que 10 meses não haja esse benefício.

Do ponto de vista da equipa de desenvolvimento do ensaio de registo é evidente a importância de homogeneizar a população e criar condições para que o final do ensaio seja atingido no mais curto espaço de tempo. A obtenção desses resultados fica facilitado pela identificação de uma população de doentes de maior risco de progressão, e por isso a escolha do PSA-DT < 10 meses. Fica por responder: na realidade clínica, deveremos excluir um doente CPRC M0 dos novos fármacos apenas porque apresenta PSA-DT > 10 meses?

O cálculo do PSA-DT pode ser feito comodamente inserindo 3-4 valores de PSA nas calculadoras existentes *online*. A título de exemplo a calculadora do MSKCC está no seguinte endereço:

https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time

MFS: que novo *end-point* é este e o que representa?

Há diferenças de sobrevida global (OS) nos ensaios?

O tempo de sobrevida até à metastização (MFS) é um *end-point* intermédio na história da doença. Com as alterações que foram progressivamente introduzidas na História Natural da Doença das doenças oncológicas, criaram-se condições para que o aumento de tempo de duração de doença, isto é, a sua cronificação, se tornasse uma realidade. Possivelmente, o adenocarcinoma da próstata será o melhor de todos os exemplos. Por este motivo, torna-se difícil o desenho de ensaios para doença localizada que obtenham uma resposta clinicamente relevante em tempo útil, sem definir *end-point* alternativos.

Mas, excluída a ideia que o uso deste *end-point* alternativo é bom “apenas” para permitir que o estudo atinja o seu fim, importa colocar uma questão mais importante: a MFS é *realmente* relevante para o doente?

Sim, tanto no que toca à qualidade como ao tempo de vida dos doentes. No contexto de CPRC M1, os ensaios COU-AA-302 (abiraterona vs PLC) e PREVAIL (enzalutamida vs PLC) revelaram correlação entre a progressão radiológica e a sobrevida. Mais relevante, na doença localizada, uma meta-análise publicada no *Journal of Clinical Oncology* com mais de 12000 doentes revelou que a MFS se correlaciona estreitamente com a OS (R^2 0,92), pelo que se admite que o adiar da metastização crie condições para aumentar a OS dos doentes e, claro, também a sua qualidade de vida.

É provável que este “novo” *end-point* tenha vindo para ficar. Será importante tentar criar uma definição do mesmo no que toca aos métodos de estadiamento pois será

muito diferente a MFS com base da imagiologia convencional (TC-TAP + CO) vs PET.

No que toca à OS estamos no domínio das possibilidades. Para já, não é possível definir se ocorrerá um adiar da OS apenas resultante do uso destes medicamentos. Não é possível fazer uma adição matemática de ~25 meses no tempo de sobrevivência da população que foi tratada na fase CPRC M0 com estes novos anti-androgénios em comparação com os restantes doentes. No entanto, no ensaio SPARTAN, o grupo PLC apresentou uma OS mediana de 39 meses, com o grupo da Apalutamida a não atingir essa mediana ($p 0,07$). Este dado indica que poderemos estar perto de significância também para a OS. Nos ensaios PROSPER e ARAMIS a desocultação mais precoce e passagem de todos os doentes ainda em ensaio, para o braço terapêutico, tornará mais difícil a obtenção desta diferença de OS.

Também não está definida qual a melhor sequência de tratamento após o surgimento de doença metastática, dando-se a particularidade de a enzalutamida estar aprovada para doença CPRC M0 e M1. No ensaio da Apalutamida, os doentes continuaram tratamento com Abiraterona. Nos ensaios da Enzalutamida e Darolutamida a escolha da terapêutica M1 foi opcional. Poderá/deverá ser continuada a terapêutica com enzalutamida após o doente desenvolver a metastização? O uso destes (de algum dos) anti-androgénios tem impacto na terapêutica posterior com outras classes de hormonoterapia?

Estes fármacos são difíceis de manejar? Quais os riscos e principais efeitos secundários?

Os três ensaios clínicos relatam uma boa *compliance* da parte dos doentes e facilidade de seguimento. As taxas de eventos adversos (EA) relevantes estão apresentadas na tabela abaixo e são sobreponíveis aos intervalos de outros ensaios de hormonoterapia em contexto de carcinoma de próstata metastizado. Relativamente ao uso de enzalutamida, com a sua capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica e aumento de risco para convulsões, é fundamental excluir doentes com antecedentes convulsivos conhecidos ou doença meníngea suscetível de elevar o risco convulsivo. Os principais EA que provocaram a morte foram cardiovasculares, com uma maior preponderância comparativamente ao placebo no ensaio da enzalutamida (Enzalutamida – 9 mortes vs PLC – 2 mortes; Apalutamida – 4 mortes vs PLC – 1 morte; Darolutamida – não registadas mortes por evento cardiovascular).

Ensaio	SPARTAN (apalutamida)	PROSPER (enzalutamida)	ARAMIS (darolutamida)
EA (evento adverso) grave (vs PLC)	24,8% vs 23,1%	24% vs 18%	24,8% vs 20,0%
EA grau 3-4	45,1% vs 34,2%	31% vs 23%	24,7% vs 19,5%
EA grau 3-4			
Hipertensão	14,3% vs 11,8%	5% vs 2%	3,1% vs 2,2%
Exantema	5,2% vs 0,3%		
Fratura	2,7% vs 0,8%		
Fadiga	0,9% vs 0,3%	3% vs 1%	0,4% vs 0,9%
Evento CV major		4% vs 2%	
Convulsão*		< 1% vs 0%	
Anemia			0,8% vs 0,4%
Descontinuação terapêutica por EA	10,6% vs 7,0%	9,0% vs 6,0%	8,9% vs 8,7%

Conclusão

A apalutamida, enzalutamida e darolutamida apresentam-se como alternativas terapêuticas para o tumor de próstata refratário a castração, não metastizado. Historicamente, esta fase de doença tem sido dominada por *watchful waiting* até ao surgimento de metastização. Os três fármacos apresentaram um incremento significativo no tempo até à metastização de 36,6-40,5 meses vs 14,7-18,4 meses nos braços placebo e baixa incidência de efeitos adversos graves.

Referências selecionadas:

1. Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.
2. Hussain M et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.
3. Fizazi K. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
4. Beaver JA et al Metastasis-free Survival - A New End Point in Prostate Cancer Trials. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2458-2460. doi: 10.1056/NEJMp1805966.



Associação
Portuguesa
de Urologia

Rua Nova do Almada, 95 - 3º A
1200-288 LISBOA, Portugal
Tel. (351) 213 243 590
(351) 914 161 581
E-mail: apurologia@apurologia.pt
Internet: www.apurologia.pt
[facebook.com/apurologia.pt/](https://www.facebook.com/apurologia.pt/)
twitter.com/apurologia

Conselho Directivo

Presidente: Luís Abranches Monteiro
Vice-Presidente: Miguel Ramos
Secretário Geral: Rui Pinto
Tesoureiro: Pedro Nunes
Vogais: Frederico Furriel
Pedro Monteiro
Vanessa Vilas-Boas

Data: Setembro 2019

Conteúdo:

Associação Portuguesa de Urologia

Patrocínio:

Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.

Disponível Online:

<https://apurologia.pt/outras-publicacoes/>

Design: João Pita Groz

Uma Publicação da:



Associação
Portuguesa
de Urologia

Com o Patrocínio de:

