



Associação
Portuguesa
de Urologia

UROLOGIA

EM MEDICINA FAMILIAR

Recomendações para a identificação e gestão de doentes com carcinoma da próstata resistente à castração não-metastático

Pedro Baltazar , Frederico Teves , Pedro Nunes , Celso Marialva e Francisco Botelho

Recomendações para a identificação e gestão de doentes com carcinoma da próstata resistente à castração não-metastático

Autores

Pedro Baltazar¹, Frederico Teves², Pedro Nunes³, Celso Marialva⁴ e Francisco Botelho^{5,6}

Afiliações

¹ Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Porto, Portugal

³ Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

⁴ Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁵ Serviço de Urologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

⁶ ICVS – Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde, 3Bs Laboratório Associado, Escola de Medicina, Universidade do Minho, Guimarães, Portugal

Preâmbulo

O diagnóstico de cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) surge quando um doente com cancro da próstata sem evidência radiológica de metástases, manifesta prova de progressão de doença, mesmo após terapia de privação androgénica. Nestes doentes, o benefício de novos fármacos (inibidores de recetores de androgénios) tem sido amplamente demonstrado, contribuindo para aumentar a sobrevivência livre de metástases, a sobrevivência global e promovendo a manutenção da sua qualidade de vida.

Apesar da evolução do conhecimento sobre a doença e da divulgação de dados obtidos em ensaios clínicos no âmbito do desenvolvimento de terapias inovadoras, estes centram-se na análise dos doentes incluídos nesses estudos, na sua evolução e na gestão dos eventos adversos relacionados com o tratamento. No entanto, é necessária informação adicional que reflita um contexto real, incluindo medidas passíveis de serem adotadas pelos clínicos na gestão do doente com CPRCnm de alto-risco.

Deste modo, um grupo de urologistas portugueses identificou a necessidade de sistematizar as estratégias de identificação do doente, diagnóstico e decisão terapêutica, bem como do seu seguimento, com vista à melhor adequação da terapêutica a cada situação clínica. Com base no conhecimento gerado pelos ensaios clínicos mais relevantes à data nesta área, procurou-se criar um conjunto de recomendações adaptadas ao contexto nacional, que apoiem os profissionais de saúde nas etapas mais críticas do tratamento destes doentes.

Em suma, pretende-se que este seja um documento prático e orientador dos clínicos no âmbito da Jornada do Doente com CPRCnm de alto-risco em Portugal.

1. Identificação e diagnóstico de doentes com CPRCnm

1.1. Definição de CPRCnm de alto-risco

O cancro da próstata (CP) é a neoplasia mais frequente no sexo masculino, em Portugal, com um elevado impacto, quer em termos de saúde pública, quer ao nível socioeconómico [1]. Apesar dos recentes avanços no rastreio e deteção precoce do CP, dados mais atuais sugerem que, aproximadamente, 20% dos casos identificados correspondem a doença avançada ou metastática [1, 2]. Em Portugal, a mortalidade desta doença permanece elevada, tendo sido responsável por quase 2000 mortes no ano de 2020 [1].

O CPRCnm corresponde a um estadio transitório do CP caracterizado pela existência de níveis de castração de testosterona (<50 ng/dL) sob terapêutica de privação androgénica (TPA), sem evidência de metástases detetáveis em exames imagiológicos convencionais (tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica (TC-TAP) e cintigrafia óssea (CO)), e um aumento progressivo do antigénio prostático específico (PSA), com valores superiores a 2 ng/mL.

Os doentes com CPRCnm de alto-risco, caracterizados por apresentarem um elevado risco de desenvolvimento de metástases, apresentam uma rápida subida dos valores de PSA, definido como um tempo de duplicação do PSA (tdPSA) inferior ou igual a 10 meses (Tabela 1) [3]. Esta doença de carácter heterogéneo apresenta, assim, um diagnóstico muito específico, estabelecido num período temporalmente sensível [4].

Tabela 1 – Critérios para a definição e diagnóstico de CPRCnm de alto-risco.

Caracterização de CPRCnm de alto-risco
Três subidas consecutivas do PSA com intervalos de uma semana, resultando em dois aumentos de 50% acima do <i>nadir</i> com PSA >2 ng/mL
tdPSA ≤10 meses
TC e CO negativas na deteção de metástases

CO: cintigrafia óssea; PSA: Antigénio específico da próstata; TC: tomografia computadorizada; tdPSA: tempo de duplicação do PSA.

Sabemos atualmente que os doentes com CP sob castração médica ou cirúrgica, poderão progredir para uma fase da doença resistente à castração, devendo-se ao reconhecimento do papel vital que os androgénios desempenham na função e no crescimento do CP. Embora outras vias possam contribuir para a resistência à castração, o recetor do androgénio continua a ser o

promotor mais importante no *continuum* do CPRC [5], sendo prioritário o desenvolvimento de opções terapêuticas capazes de otimizar o processo de inibição de androgénios.

De uma forma geral, os doentes com CPRCnm de alto-risco que se apresentam na consulta têm uma boa qualidade de vida (QdV). Contudo, e de acordo com a literatura, o aparecimento de metástases condiciona o seu prognóstico, sendo que, num período de 2 anos, 1 em cada 3 doentes com CPRCnm de alto-risco progride para doença metastática, o que diminui a sua QdV e aumenta o risco de morte associada à doença de 16% para 56% [6].

Revela-se, assim, a necessidade de sensibilizar a urologia para a importância da identificação correta e atempada de doentes com CPRCnm de alto-risco, dotando os profissionais de saúde de mecanismos adequados para promover a gestão e seguimento adequados destes doentes. Uma vigilância pouco apertada durante esta fase da doença pode falhar a identificação correta de um doente com CPRCnm de alto-risco, comprometendo a intervenção adequada, e, consequentemente, a QdV e sobrevivência do doente.

1.2. Diagnóstico de CPRCnm de alto-risco

As orientações da Associação Europeia de Urologia (EAU) indicam que para se fazer o diagnóstico de CPRCnm de alto-risco, além dos valores de castração de testosterona, é necessário ter em consideração a variação dos níveis de PSA, o cálculo do tdPSA e a realização de exames de imagiologia convencional (Tabela 1) [6]. O doseamento do PSA é fundamental na avaliação regular dos doentes para avaliar a carga tumoral e prever a progressão clínica da doença, relativamente à probabilidade de aparecimento de metástases. Esta avaliação frequente deverá considerar, não apenas o seu valor absoluto, mas também a sua cinética e o cálculo do tdPSA. Desta forma, os valores de PSA e de tdPSA são clinicamente relevantes na perspetiva de classificação de risco do doente, já que constituem indicadores importantes relativamente à sobrevivência livre de metástases (SLM) e sobrevivência global (SG) em doentes com CPRCnm de alto-risco [7-9]. Globalmente, um valor de PSA mais alto e um tdPSA menor estão associados a menor tempo até ao aparecimento da primeira metástase óssea e menor SG, com um ponto de inflexão no tdPSA de, aproximadamente, 10 meses (Tabela 1) [10-13].

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a EAU e a Associação Urológica Americana (AUA) recomendam unanimemente o cálculo do tdPSA após a evolução do doente para um estadio de resistência à castração, considerando-o o principal fator prognóstico para o desenvolvimento de metástases [4]. O seu cálculo é efetuado recorrendo a um modelo de regressão linear do logaritmo normal do PSA e do tempo e cinética de variação do PSA [14].

Na tentativa de sistematizar o cálculo do tdPSA, e tendo como base as orientações do *Prostate Cancer Working Group 3* (PCGW3), recomenda-se que se considere o seguinte:

1) pelo menos, três aumentos consecutivos de PSA com valores ≥ 2 ng/mL com intervalos de uma semana;

2) utilizar os valores de PSA mais recentes durante o tratamento com TPA, e com intervalo entre o primeiro e o último valor de PSA igual ou superior a 4 semanas e inferior a um ano [4, 6]. Este cálculo pode ser efetuado através de várias aplicações móveis ou recorrendo a ferramentas *online*, disponíveis de modo gratuito, como por exemplo, a do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (Figura 1).



Figura 1 – Ferramenta *online* disponível de forma gratuita para o cálculo do tdPSA.

Considerando a curta janela terapêutica que caracteriza a fase CPRCnm de alto-risco, revela-se fundamental consciencializar a urologia não apenas para a relevância das medições do PSA e do tdPSA, mas, essencialmente, para as características-base do doente e seu historial clínico no âmbito do CP. Assim, as variações e flutuações do PSA devem ser cuidadosamente monitorizadas, para garantir a implementação de estratégias adequadas, como um acompanhamento mais apertado dos doentes, com intervalos entre consultas mais curtos, que possam assegurar a identificação atempada destes doentes.

1.3. Métodos imagiológicos

Num período de 2 anos, aproximadamente um terço dos doentes diagnosticados com CPRCnm de alto-risco desenvolve metástases detetáveis por técnicas imagiológicas convencionais (TC e CO), mesmo sob TPA [7]. Embora a definição de CPRCnm de alto-risco dependa maioritariamente dos achados radiológicos, não descreve a biologia do tumor.

Nos últimos anos, a evolução de técnicas imagiológicas de PET (tomografia por emissão de positrões), incluindo o PET-PSMA, aumentou muito a sensibilidade do diagnóstico, mostrando que as técnicas convencionais podem não possuir sensibilidade suficiente para a deteção de algumas metástases, principalmente em doentes com baixos níveis de PSA [15, 16].

Em ensaios clínicos no contexto do CPRCnm de alto-risco, em que o estadiamento dos doentes foi feito através de técnicas imagiológicas convencionais, foi incluída uma elevada proporção de doentes que, apesar de negativos de acordo com a imagiologia convencional, teriam sido considerados metastáticos se avaliados por PET-PSMA. No entanto, o benefício clínico manteve-se nesses doentes. Considerando que todos os ensaios clínicos em CPRC metastático utilizam técnicas de imagem convencionais para detetar a presença, localização e avaliar o tamanho das metástases, permanece por demonstrar o benefício de tratar doentes que se apresentam negativos por imagiologia convencional e positivos por PET-PSMA. Ainda que o PET-PSMA seja útil no contexto do tratamento direcionado às metástases, não há atualmente evidência para oferecer aos doentes opções de tratamento que não tenham por base técnicas de imagem convencionais; para tal, seria necessário que os ensaios clínicos comprovassem que o estadiamento realizado por novas técnicas imagiológicas pode, efetivamente, melhorar o resultado destes doentes [17].

No entanto, e de acordo com o anteriormente exposto, as orientações mais recentes da EAU, defendem que permanece por esclarecer se o uso de técnicas imagiológicas mais sensíveis, como PET-PSMA ou RMI, nos doentes com CPRCnm de alto-risco, poderá efetivamente promover uma mudança de opção terapêutica e, em caso afirmativo, qual o real benefício no prognóstico [6, 18]. O PET no estadio de resistência à castração tem, para já, pouca utilidade do ponto de vista clínico. Excetuando a eventual utilização do lutécio em contexto de teranóstico, ainda em investigação clínica, não se perspetivam vantagens na utilização deste método de imagem neste estadio.

2. Decisão terapêutica e fatores diferenciadores

Nas últimas décadas assistiu-se a profundas alterações no que concerne à terapêutica e gestão do CP. No passado, e face à ausência de tratamento preventivo para o aparecimento de metástases em doentes com CPRC, o procedimento usual consistia na observação, após castração cirúrgica ou médica, acompanhada de, em algumas situações, inibidores de recetores androgénicos (iRA) de primeira geração e monitorização da doença através do PSA e tdPSA, até que fossem detetadas metástases, sem benefício significativo na sobrevivência.

O desenvolvimento e aprovação dos tratamentos hormonais de nova geração que antagonizam os recetores androgénicos (apalutamida, darolutamida e enzalutamida), alterou profundamente o tratamento destes doentes, contribuindo para o aumento significativo da SLM e da SG. Atualmente, diversas orientações internacionais, incluindo as da NCCN (versão 2.2021) [19] e as da EAU, atualizadas em Março de 2022 [20], recomendam a utilização da apalutamida, darolutamida e enzalutamida, em combinação com TPA, nos doentes com CPRCnm de alto-risco. A eficácia e segurança destes três fármacos, em adição a TPA, foram avaliadas em três ensaios clínicos, em doentes com CPRCnm de alto-risco comprovado por técnicas imagiológicas convencionais (TC e CO), com tdPSA \leq 10 meses e PSA $>$ 2 ng/mL.

O *endpoint* primário de eficácia definido foi a SLM [21], aceite como um *endpoint* válido no contexto dos ensaios clínicos em doentes com CPRCnm de alto-risco, face ao reconhecimento por parte da FDA, de que um atraso substancial no aparecimento de metástases é clinicamente relevante e um marcador indireto capaz de prever a SG [22]. Especificamente, nos três ensaios, a apalutamida, a darolutamida e a enzalutamida apresentaram benefícios significativos na SLM e na SG, comparativamente ao placebo (Tabela 2) [23-25].

Tabela 2 – Sobrevivência livre de metástases e sobrevivência global nos 3 ensaios clínicos que avaliaram a apalutamida, a darolutamida e a enzalutamida.

	SPARTAN		ARAMIS		PROSPER	
	Apalutamida* N = 806	Placebo* N = 401	Darolutamida* N = 954	Placebo* N = 554	Enzalutamida* N = 933	Placebo* N = 468
SLM	40,5 HR: 0,28; IC95%: 0,23-0,35; p < 0,0001	16,2	40,4 HR: 0,41; IC95%: 0,34-0,50; p < 0,001	18,4	36,6 HR: 0,29; IC95%: 0,24-0,35; p < 0,0001	14,7
SG	73,9 HR: 0,784; IC95%: 0,65-0,96 p = 0,0161	59,9	Não alcançado HR: 0,69; IC95%: 0,53-0,88; p = 0,003	Não alcançado	67,0 HR: 0,73; IC95%: 0,61-0,89; p = 0,001	56,3

Os valores indicados correspondem à mediana dos meses.

* (em combinação com Terapia de Privação Androgénica).

SLM: Sobrevivência livre de metástases; SG: sobrevivência global.

Verificou-se, assim, que a administração de apalutamida, darolutamida e enzalutamida, concomitantemente com TPA, promoveu uma melhoria clínica importante em todos os doentes com CPRCnm de alto-risco, comparativamente à TPA isolada.

2.1. Perfil de doentes

Os ensaios clínicos acima mencionados, SPARTAN, ARAMIS e PROSPER, incluíram em conjunto 4 117 doentes com CPRCnm de alto-risco, os quais receberam iRA de nova geração (apalutamida, darolutamida ou enzalutamida) ou placebo, em adição à TPA (Tabela 3).

Tabela 3 – Características de *baseline* dos doentes incluídos nos ensaios.

Características	Mediana	SPARTAN		ARAMIS		PROSPER	
		Apalutamida*	Placebo*	Darolutamida*	Placebo*	Enzalutamida*	Placebo*
Critérios de Inclusão	-	Doentes com CPRCnm de alto-risco tdPSA < 10 meses Sem evidência de metástases Sem risco de convulsões		Doentes com CPRCnm de alto-risco tdPSA < 10 meses Sem evidência de metástases		Doentes com CPRCnm de alto-risco tdPSA < 10 meses Sem evidência de metástases Sem risco de convulsões	
Doentes, n	-	1 207		1 509		1 401	
		806	401	955	554	933	468
Idade (anos, intervalo)	74	74 (48–94)	74 (52–97)	74 (48–95)	74 (50–92)	74 (50–95)	73 (53–92)
PSA (ng/mL)	7,78 – 11,1	7,78	7,96	9,0 (0,3–853,3)	9,7 (1,5–885,2)	11,1 (0,8–1071,1)	10,2 (0,2–467,5)
tdPSA (meses)	3,8 – 4,7	4,4	4,5	4,4	4,7	3,8	3,6
ECOG, n (%)							
0	-	623 (77)	311 (78)	650 (68)	391 (71)	747 (80)	382 (82)
1	-	183 (23)	89 (22)	305 (32)	163 (29)	185 (20)	85 (18)

* (em combinação com Terapia de Privação Androgénica).

PSA: Antígeno específico da próstata; tdPSA: Tempo de duplicação do PSA.

A caracterização inicial dos doentes incluídos é muito semelhante no que respeita à idade, ao valor inicial de PSA e ao tdPSA. A idade mediana era consideravelmente elevada o que reflete a realidade verificada nas consultas, com cerca de 25% dos doentes com idade superior ou igual a 80 anos. Nestes estudos, a maioria dos doentes nos grupos de tratamento e do placebo apresentava um ECOG 0. Verificou-se, no entanto, que o ECOG *performance status* dos doentes era mais favorável no estudo PROSPER e pior no estudo ARAMIS. Neste estudo, os doentes apresentavam mais comorbilidades, mas, mesmo assim, o risco de mortalidade entre o grupo placebo e o grupo de tratamento (com darolutamida) era idêntico; já nos estudos SPARTAN e PROSPER, a mortalidade era cerca de 3 vezes superior do que no grupo placebo [11, 13, 26]. No que respeita às comorbilidades destes doentes, até à data apenas existem disponíveis os

dados relativos aos doentes incluídos no ensaio ARAMIS, sendo as mais comuns, hipertensão, problemas cardiovasculares, obesidade, hiperlipidemia, osteoartrite e diabetes. De acordo com estas comorbilidades, as medicações mais frequentemente descritas foram anti-hipertensivos, analgésicos, antidepressivos, ansiolíticos, e relacionadas com o tratamento de distúrbios urológicos, gastrointestinais e de demência [27].

É importante referir que, apesar das comorbilidades dos doentes com CPRCnm de alto-risco e da medicação concomitante associada, estes apresentam-se geralmente assintomáticos pela doença neoplásica e com bom estado geral. Assim, a eficácia terapêutica que permite aumentar a sobrevivência e a ausência de efeitos adversos (EAs) graves são critérios essenciais na escolha do tratamento, que deverão ser ajustados ao historial de cada doente. A ligeira diferença nos critérios de seleção dos ensaios clínicos também poderá auxiliar aquando da escolha da terapêutica: no ensaio PROSPER não foram incluídos doentes N+ ao contrário do SPARTAN e do ARAMIS onde estes representavam cerca de 16 e 21% dos participantes, respetivamente [11, 13, 26]. Além disso, o estudo ARAMIS foi o único que incluiu doentes com história ou fatores de risco de convulsões, dada a provável (e posteriormente comprovada) ausência de efeitos no sistema nervoso central (SNC), pelo facto de a darolutamida ter baixo potencial de penetração na barreira hematoencefálica [28].

2.1.1. Avaliação inicial de CPRCnm de alto-risco

A gestão clínica dos doentes com CPRCnm de alto-risco deve ser efetuada tendo por base o objetivo de atrasar a progressão metastática, prolongando a sobrevivência e a manutenção da QdV [6, 29]. Num cenário ideal, o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível nos doentes com CPRCnm de alto-risco com maior risco de progressão. A estratificação de risco não deve ser apenas baseada no tdPSA (≤ 10 meses), mas também no menor tempo desde o início de terapêutica hormonal, maior PSA total (> 2 ng/mL), *score* de Gleason (>7), estadió N1 e pior histologia do tumor [30]. No entanto, a decisão terapêutica nestes doentes é, frequentemente, complexa, considerando o equilíbrio entre o risco de progressão e a toxicidade inerente aos tratamentos.

A seleção do melhor tratamento para cada doente deve ter por base a conjugação de diferentes fatores que se relacionam com as condições do próprio doente e as características dos fármacos disponíveis. Assim, é da responsabilidade do clínico que conhece o doente ponderar todos estes fatores, para posteriormente decidir qual o fármaco mais adequado, partindo do pressuposto que todos apresentam boa eficácia e segurança de utilização. Nestes doentes, a idade e eventuais comorbilidades são fatores que se associam e contribuem para um risco aumentado de morte [31]. Apesar de, nos três ensaios referidos, os fármacos terem sido globalmente bem tolerados pelos doentes, com uma baixa incidência de EAs graves, estes chegam a cerca de 20% de EAs

grau 3/4 vs. o grupo placebo nos estudos SPARTAN e PROSPER e apenas cerca de 5% de EAs grau 3/4 vs. o grupo placebo no estudo ARAMIS.

Das opções estudadas, a apalutamida e a enzalutamida apresentam semelhanças relativamente à sua estrutura química, sendo fortes indutores da CYP3A4, o que influencia diretamente diversos fatores, nomeadamente potenciais interações medicamentosas, importantes nesta população de doentes polimedicados (Tabela 4). Particularmente, salienta-se a interação com fármacos anticoagulantes, anti-hipertensivos, analgésicos opióides e inibidores de bombas de prótons, contribuindo para a redução da sua eficácia [11, 26, 32]. Devemos, assim, verificar a toma concomitante destes fármacos aquando da prescrição destes dois iRA [27]. Adicionalmente, estes dois fármacos apresentam maior risco de quedas e fraturas e, pelo facto de apresentarem, também, uma maior capacidade de penetração da barreira hematoencefálica, estão associados a um risco acrescido de ocorrência de alterações cognitivas, tonturas e convulsões, o que limita a sua utilização em doentes com fatores de risco ou história de convulsões ou outros distúrbios do SNC [33]. Foi igualmente descrito maior risco cardiovascular, nomeadamente hipertensão arterial (HTA) e enfarte agudo do miocárdio (EAM) com a enzalutamida, essencialmente em doentes com idade superior a 75 anos e com história prévia de HTA, diabetes e hipertrigliceridemia. Com a apalutamida está descrito um maior risco de hipotiroidismo e *rash* cutâneo [11, 13, 26].

Tabela 4 – Total de interações medicamentosas de acordo com grau de gravidade [34-36].

Interação com fármacos	Apalutamida	Darolutamida	Enzalutamida
Elevada	203	18	198
Moderada	371	196	404
Reduzida	11	55	13
Número total	585	269	615

A darolutamida, fruto de uma estrutura química distinta, é um fraco inibidor do CYP, o que resulta na redução de risco de interações medicamentosas, possibilitando a utilização concomitante com mais fármacos. Ao apresentar uma menor capacidade de penetração da barreira hematoencefálica, permitiu a inclusão de doentes com antecedentes de convulsões no seu ensaio clínico pivotal, tendo sido demonstrada a segurança nesta população de doentes [28]. Sintomas como fadiga, astenia e perda de peso são mais frequentes do que com o placebo, mas com os restantes EAs sobreponíveis. A darolutamida deve ser administrada com alimentos [11, 13, 26] e a sua posologia difere da dos outros dois iRA de nova geração, já que a sua administração ocorre em dois momentos distintos (2 comprimidos duas vezes por dia, de manhã e noite), ao contrário da dose diária única de 4 comprimidos, nos casos da apalutamida e enzalutamida.

Globalmente, as diferentes estruturas químicas, o maior ou menor risco de interações medicamentosas e o distinto potencial de penetração da barreira hematoencefálica, influenciam a decisão, pelo seu impacto na ocorrência de EAs, na limitação da sua utilização em determinados perfis de doentes e pela interrupção por EAs (Tabela 5).

Tabela 5 – Fatores diferenciadores aquando da escolha entre os fármacos.

Tipos de doentes	Apalutamida	Darolutamida	Enzalutamida
Polimedicados (hipocoagulados/ opióides/ anti-hipertensores)			
Polimedicados (anti-dislipidémicos/ β -bloqueadores)			
Patologia Tiroide			
Distúrbios/ Patologias SNC			
Astenia grave/ Baixo Peso			
>75 anos com HTA mal controlada/ DM/ Hipertrigliceridemia			
Risco quedas/ fraturas			

DM: diabetes *mellitus*; HTA: hipertensão arterial; SNC: sistema nervoso central. A verde, situações preferenciais a considerar a molécula.

Assim, a escolha dever ser efetuada assumindo uma dimensão multifatorial e privilegiando a otimização de benefício-risco em cada doente. Deve, ainda, considerar-se o impacto económico dos tratamentos hospitalares, no que concerne ao fármaco e às suas consequências, quer em termos de sobrevivência quer da manutenção da QdV dos doentes, especialmente em doentes que não apresentem contraindicação a nenhum dos fármacos. Especificamente em Portugal, e no contexto do tratamento destes doentes nesta fase da doença, o Sistema Nacional de Saúde possui atualmente duas alternativas financiadas, a apalutamida e a darolutamida.

3. Seguimento dos doentes

3.1. Seguimento dos doentes

Não existe consenso sobre qual a forma ideal de gerir e monitorizar os doentes com CPRCnm, sendo um tema de alguma controvérsia na prática clínica, dado os diferentes contornos que a doença pode apresentar [6, 37, 38]. Considerando o impacto comprovado da avaliação dos níveis iniciais de PSA, da monitorização da sua evolução e do tdPSA, estes são, regra geral, incluídos nas avaliações protocolares destes doentes. Os seus resultados são úteis para a identificação precoce de doentes com CPRCnm de alto-risco e, posteriormente, para a definição da periodicidade necessária na avaliação imagiológica com o intuito de identificar o aparecimento de metástases e a subsequente necessidade de alteração terapêutica [11].

O seguimento regular de doentes com CPRCnm de alto-risco a realizar tratamento, em intervalos de 3 a 6 meses, dependendo dos protocolos institucionais e da cinética do PSA, deve consistir na avaliação sistemática do PSA, testosterona, função renal, função hepática (anual), ALP, cálcio, vitamina D, hemoglobina sérica e pressão arterial, de forma a identificar eventuais sinais de progressão da doença e de toxicidade da terapêutica instituída. As complicações mais relevantes da supressão androgénica consistem no desenvolvimento dos diversos traços de síndrome metabólico, morbilidade cardiovascular, alterações cognitivas e alteração do ciclo de reabsorção óssea, pelo que se recomenda a avaliação regular da glicémia em jejum, hemoglobina glicada e perfil lipídico destes doentes. Recomenda-se, igualmente, a realização regular (de dois em dois anos) de densitometria óssea (para avaliar situações de osteopenia ou osteoporose, decorrentes do tratamento), a promoção de um estilo de vida ativo e equilibrado com prática de exercício físico regular, supressão de hábitos tabágicos e a promoção de hábitos dietéticos saudáveis. Faz, ainda, parte integral do seguimento destes doentes, a avaliação regular da sua saúde mental e função cognitiva, uma vez que doentes sobre TPA têm cerca de três vezes maior probabilidade de sofrer de síndrome depressivo [39]. A avaliação do impacto da terapêutica e da QdV destes doentes pode ainda ser efetuada através da utilização de ferramentas validadas como a *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate* (FACT-P), a *European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30* (EORTC QLQ-C30), ou a Escala Visual Analógica (VAS) de dor [40].

Considerando os estudos de referência e focando-nos na frequência da avaliação dos doentes com CPRCnm de alto-risco, no ensaio SPARTAN o seguimento bioquímico foi realizado a cada ciclo de tratamento (28 dias), sendo esta periodicidade alterada para a cada dois ciclos de tratamento, após o sexto mês; nos ensaios ARAMIS e PROSPER, este seguimento ocorreu a cada 4 meses [11, 13, 26]. Relativamente ao seguimento imagiológico dos doentes com CPRCnm de alto-risco incluídos nos estudos SPARTAN, ARAMIS e PROSPER, este consistiu

na realização de TC e CO, a cada 16 semanas, independentemente do valor de PSA [11, 13, 26].

O grupo RADAR III recomenda a avaliação imagiológica com TC e CO a cada 6 a 12 meses, ou mais frequentemente, em função dos sintomas do doente ou da presença de tdPSA < 6 meses. Apesar de não estar estabelecida a evidência de benefício da realização de novos métodos de imagem neste grupo de doentes, o grupo RADAR III sugere, ainda, que se considere a realização de PET-PSMA em doentes com CPRCnm com tdPSA <6 meses em que a TC e a CO não identifiquem evidência de progressão de doença e se considere a instituição de terapêuticas aquando da progressão para M1 [39]. Por fim, uma revisão de literatura publicada pela *Actas Urológicas Españolas* sugere que, durante o tratamento com iRA de nova geração, a realização de exames imagiológicos tenha uma periodicidade semestral ou anual, aumentando a sua frequência nos doentes com maior risco de desenvolvimento de metástases (tdPSA <6 meses) ou no surgimento de sintomas *de novo* ou agravamento dos pré-existentes [40].

3.2. Gestão dos doentes

3.2.1. Gestão de complicações associadas ao tratamento e populações especiais

A decisão da melhor terapêutica para doentes com CPRCnm de alto-risco deve balancear o potencial terapêutico de benefício de cada fármaco com o seu potencial de risco, decorrente dos EAs inerentes. Na Tabela 6, apresentam-se os principais EAs registados nos estudos SPARTAN [11, 23], ARAMIS [13, 25] e PROSPER [24, 26], relativamente ao uso de apalutamida, darolutamida e enzalutamida, respetivamente.

A percentagem de ocorrência de EAs de qualquer grau é relativamente semelhante entre os grupos de tratamento ativo e de placebo nos três estudos considerados. Embora a incidência de EAs graves seja globalmente mais reduzida, nos estudos SPARTAN e PROSPER o seu valor é substancialmente superior ao dos grupos placebo, sendo responsável pelo dobro da descontinuação do tratamento. Contrariamente, a análise do estudo ARAMIS revelou que a darolutamida apresenta uma incidência de EAs muito semelhante ao placebo, assumindo-se, deste modo, um impacto potencialmente menor na prática clínica, por abandono do tratamento [41].

Lamentavelmente, não existem, e provavelmente nunca existirão, estudos diretos a comparar estas diferentes opções terapêuticas em relação à sua eficácia e à ocorrência de EAs, neste contexto de CPRCnm de alto-risco. Um estudo anterior, que analisou os EAs reportados por idade, revelou que os EAs de grau ≥ 3 foram mais comuns em doentes com idade superior a 80 anos, tratados com iRA de nova geração (55% vs. 41% com placebo). Contrariamente, apenas

44% dos doentes com idade inferior a 80 anos, que receberam iRA de nova geração, apresentaram EAs de grau ≥ 3 , comparativamente aos 30% que receberam placebo. Estes resultados demonstram, portanto, um benefício na utilização dos iRA de nova geração atualmente disponíveis, em doentes com CPRCnm de alto-risco, independentemente da sua idade [42]. A revisão sistemática mais recente, com meta-análise de rede, revelou que, na comparação indireta dos respetivos ensaios clínicos, a darolutamida apresentou melhor eficácia a nível da SG e menor incidência de EAs graves (grau ≥ 3) [43]. Contudo, no subgrupo com tdPSA <6 meses, a que demonstrou maior eficácia na SG foi a enzalutamida.

Tabela 6 – Resumos dos principais EAs decorrentes da utilização de iRA de nova geração.

Intervalo de Avaliação	SPARTAN		ARAMIS		PROSPER	
	A cada 4 semanas*		A cada 16 semanas		A cada 16 semanas	
	Apalutamida N = 803	Placebo N = 398	Darolutamida N = 954	Placebo N = 554	Enzalutamida N = 930	Placebo N = 465
Tempo de tratamento (meses)	32,9	11,5	25,8	11,6	33,9	14,2
Qualquer EA (%)	97,3	93,7	85,7	79,2	94,0	82,0
Qualquer EA grave (%)	36,1	24,0	26,1	21,8	40,0	22,0
EA responsáveis pela descontinuação do tratamento	15%	8,4%	8,9%	8,7%	17,0%	9,0%
Principais EAs (%)						
Fadiga	32,6	21,4	13,2	8,3	37,0	16,0
Hipertensão	28,0	20,9	7,8	6,5	17,0	6,0
Rash cutâneo	26,4	6,3	3,1	1,1	4,0	3,0
Quedas	22,0	9,5	5,2	4,9	18,0	5,0
Fraturas	18,1	7,5	5,5	3,6	18,0	6,0
Distúrbios mentais	5,1	3,0	2,0	1,8	8,0	2,0
Convulsões	0,6	0	2,0	1,0	3,0	0
Hipotireoidismo	8,1	2	NR	NR	NR	NR

EA: evento adverso; NR: não reportado.

* A cada 4 semanas (ciclos 1-6), cada 8 semanas (ciclos 7-13), cada 16 semanas (a partir do ciclo 14).

A informação da tabela apresentada não representa descrição comparativa.

No âmbito da prevenção das complicações associadas ao tratamento, recomenda-se que o processo de seleção do iRA de nova geração mais adequado ocorra de forma criteriosa, particularmente em populações especiais, como os doentes com insuficiência renal moderada a grave e insuficiência hepática moderada a grave. Nestes grupos de doentes recomenda-se precaução na administração da apalutamida e da enzalutamida, já que estes fármacos não foram estudados nestas populações. Contrariamente, a darolutamida pode ser utilizada em doentes com compromisso renal grave, que não estejam a fazer hemodiálise (dose inicial recomendada de 300 mg, duas vezes por dia), e em doentes com compromisso hepático moderado e grave (classes *Child-Pugh* B e C, dose inicial recomendada de 300 mg, duas vezes por dia).

Adicionalmente, a depleção hormonal associada à TPA continuada, pode contribuir para o aparecimento ou agravamento dos EAs e impactar negativamente a função cognitiva, a saúde cardiovascular, sexual e óssea, a sensibilidade à insulina e a QdV dos doentes [44]. Deste modo, todas as decisões clínicas devem ter em consideração os eventuais EAs associados às terapias antineoplásicas, principalmente em doentes com CPRCnm de alto-risco, dada a natureza maioritariamente assintomática da doença. Com base na evidência atualmente disponível e na prática clínica atual, foi elaborada uma tabela com algumas recomendações relativas à gestão de eventos adversos que poderão estar associados em exclusivo ou com alguns iRAs (Tabela 7).

Tabela 7 – Gestão de complicações mais comuns associadas ao tratamento.

EA	Avaliação	Grau	Como atuar
Fadiga	<ul style="list-style-type: none"> Clínica Analítica (Hg, eletrólitos, cálcio e hormonas tiroide) Questionar doente 	Ligeiro a Moderado	Estimulação e planeamento estruturado de exercício físico; Analisar Hg e TSH
		Severo	Anabolizantes / corticoides Suspensão de fármaco
Rash	<ul style="list-style-type: none"> Clínica 	Ligeiro a Moderado	Observação Corticoide tópico se extensão diminuta e anti-histamínico se extensão superior;
		Severo	Suspensão temporária ou redução de dose do fármaco; se intolerável suspender definitivamente
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> Clínica Analítica (Hg / cinética do ferro) 	Ligeiro	Suplemento oral ferro e investigar outras causas
		Moderado	Ferro injetável Eritropoietina
		Severo	Transfusão de GVs Suspensão de fármaco
Hipertensão	<ul style="list-style-type: none"> Clínica (medição regular PA) 	Ligeiro a Moderado	Anti-hipertensores até combinação tripla para manter PA abaixo de 140/90 mmHg; Colaboração Cardiologia
		Severo	Suspensão fármaco
Hipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> Clínica Analítica (TSH/ T3 e T4) 	Ligeiro a Moderado	Se T4 reduzida; iniciar levotiroxina 50 µg/dia, com ajuste mensal na fase inicial (+/- 25 µg/dia, dose normal de 100 µg/dia; Colaboração Endocrinologia
		Severo	Suspensão do fármaco

Hg: hemoglobina; PA: pressão arterial.

Neste sentido, e com o intuito de prevenir e promover uma gestão adequada dos EAs, o médico deve recomendar ao doente um conjunto de medidas que visem a redução da fadiga, com adoção de um programa estruturado e acompanhado de atividade física, a monitorização dos eventos cardiovasculares, realização de exames cardiovasculares periódicos, e aconselhamento de redução do risco de quedas e de fraturas, através da criação de um ambiente envolvente seguro e da promoção da saúde óssea (densitometria óssea regular e suplementação com cálcio e Vitamina D).

3.2.2. Progressão

Globalmente, os doentes com CPRCnm de alto-risco que, no diagnóstico, apresentem uma concentração de PSA elevada, menor tdPSA, *score* de Gleason mais elevado, histórico de intervenção primária, um intervalo de tempo mais curto desde o início da TPA até ao diagnóstico de CPRC e aumento da ALP, foram associados a um menor tempo até ao aparecimento de metástases [45]. De acordo, a evolução dos doentes com CPRCnm de alto-risco incluídos em ensaios clínicos sob placebo revelou que a mediana de SLM dos doentes incluídos nos 3 ensaios clínicos variou entre, aproximadamente, 36 e 40 meses, que 34% dos doentes progrediram para CPRCm em 2 anos e que, cerca de 60%, desenvolveram metástases em 5 anos, a maioria nos 3 primeiros anos. Considerando que a utilização prática dos iRA neste contexto é, ainda, recente, os dados publicados sobre esta questão são escassos, nomeadamente evidência de mundo real.

Especificamente, a progressão para CPRCm é interpretada como a presença de, pelo menos, uma das seguintes circunstâncias:

- 1) progressão bioquímica, na qual há 3 aumentos consecutivos do PSA, com uma semana de intervalo, resultando em 2 aumentos de 50% sobre o *nadir* do PSA, com PSA > 2 ng/mL; ou
- 2) progressão radiológica, definida através de técnicas imagiológicas convencionais, com o aparecimento de, no mínimo, duas novas lesões ósseas (detetadas por CO) ou uma nova lesão em tecidos moles, avaliáveis pelos critérios RECIST 1.1 [46].

Neste sentido, os clínicos devem monitorizar criteriosamente os doentes com CPRCnm para identificar o mais precocemente possível sinais e sintomas indicativos de progressão. A simples monitorização do PSA não é suficiente nesta fase da doença, uma vez que é possível ocorrer a progressão clínica e imagiológica sem alteração do PSA. O inverso também é possível: elevações de PSA sem deterioração clínica e dos exames de imagem. Deve, assim, ser estabelecido um programa de seguimento ajustado ao doente e à doença, assente em três pilares fundamentais: marcadores bioquímicos, análise clínica e exames de imagem. Será a integração de todos estes fatores que levará ao real estabelecimento da progressão, regressão ou estabilização da doença.

Recomendações no âmbito da Jornada do Doente com CPRCnm de alto-risco

Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos no contexto do CPRCnm de alto-risco e, principalmente, na prática clínica nacional, foi elaborado um conjunto de recomendações para os profissionais de saúde que acompanham doentes com CPRCnm de alto-risco. Estas deverão ser adotadas de forma individualizada, para garantir uma eficaz e correta gestão da Jornada do Doente, promovendo a manutenção da sua QdV e contribuindo para a eficácia terapêutica (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8 – Considerações gerais no âmbito da Jornada do Doente com CPRCnm de alto-risco

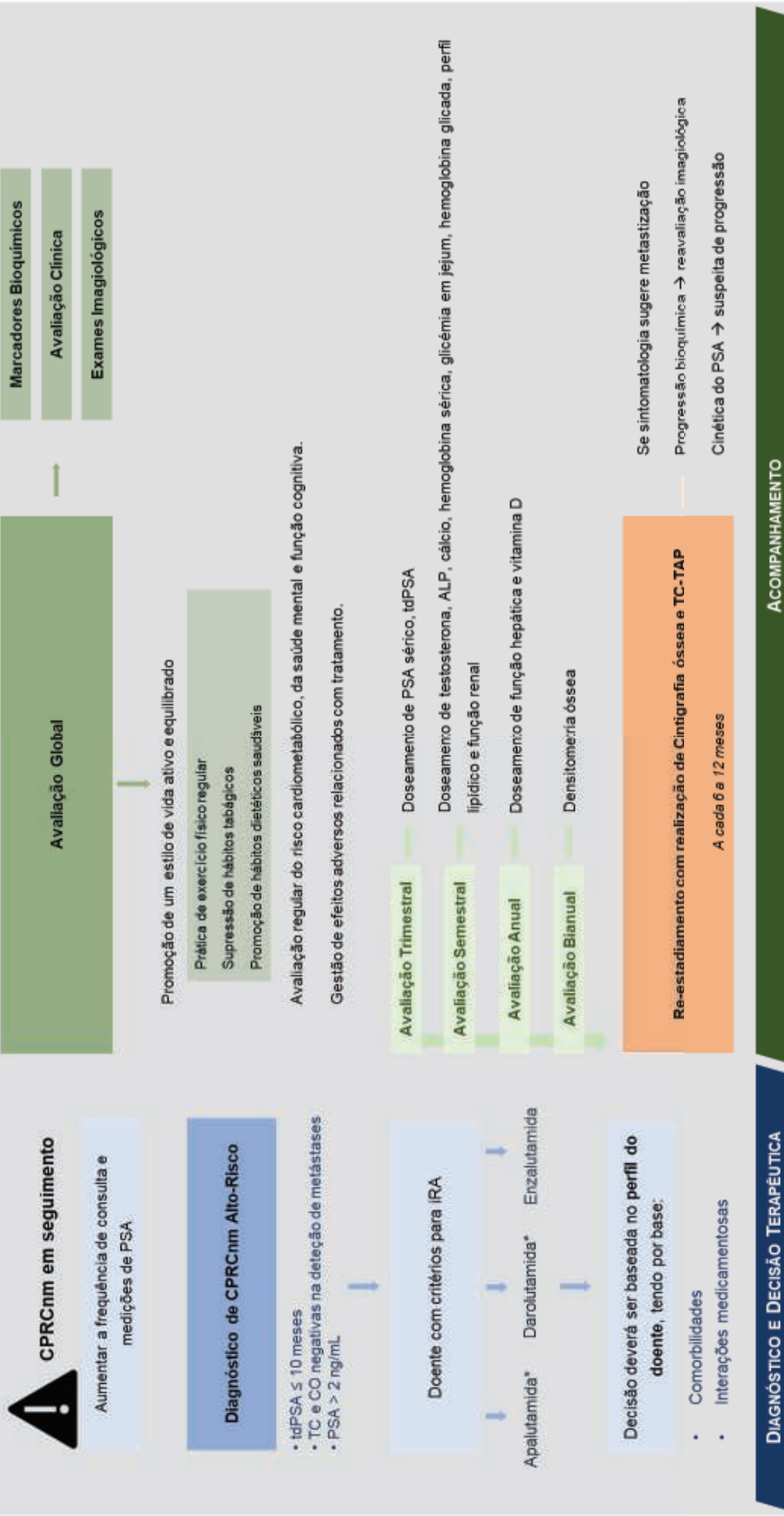
Identificação do doente
<p>Na prática, e sabendo que existe uma janela de oportunidade para identificar os doentes com CPRCnm de alto-risco e pior prognóstico, seria vantajoso concentrar estes doentes em consultas mais diferenciadas, onde poderiam ser avaliados mais eficazmente e identificados precocemente, podendo assim beneficiar de tratamento com novas terapias hormonais. É essencial uma reavaliação precoce de doentes não metastizados castrados cujo PSA começa a progredir.</p> <p>A avaliação imagiológica dos doentes com CPRC e tdPSA < 10 meses (por IC) é essencial, para selecionar aqueles que não apresentam doença metastática.</p> <p>A utilização do PET-PSMA neste contexto pode ser contraproducente, pois não está provado nenhuma mais-valia nesses doentes, cuja linha terapêutica pode prolongar o período livre de metastização em mais de 40 meses, com toda a implicação na QdV e recursos de saúde utilizados.</p> <p>Nos doentes com CPRCnm há um benefício com a instituição de novos agentes hormonais, que representam um ganho significativo na SLM e SG.</p>
Decisão Terapêutica
<p>Os ensaios dos fármacos estudados no contexto CPRCnm alto-risco utilizaram participantes que refletem os nossos doentes da prática clínica. Todos demonstraram um ganho importante da SLM e da SG.</p> <p>Na prática clínica, os doentes com CP sob bloqueio hormonal, devem ser antecipadamente avaliados e estratificados considerando uma dimensão multifatorial (patologias, medicações, ECOG). Assim, torna-se possível identificar e referenciar os doentes que, após progressão para CPRC, podem beneficiar de tratamento hormonal complementar (benefício clínico/ económico), e qual o fármaco adequado, em termos de perfil de risco.</p>
Seguimento do Doente
<p>Cabe ao urologista deter um papel proactivo na identificação e gestão dos EAs e garantir a manutenção da QdV neste grupo de doentes. Devem ser questionados e pesquisados precocemente os efeitos secundários mais frequentes desta terapêutica, numa fase em que são potencialmente mais fáceis de controlar e reverter, assegurando a <i>compliance</i> a longo prazo.</p> <p>A pesquisa da progressão da doença é feita periodicamente pela clínica, e inclui exames analíticos e imagiológicos, independentemente dos marcadores. Deve ser dada especial atenção ao desenvolvimento de sintomatologia local, dor óssea e eventuais sinais de metastização.</p>
<p>CO: cintigrafia óssea; CP: cancro da próstata; CPRC: cancro da próstata resistente à castração; CPRCnm: cancro da próstata resistente à castração não-metastático; EA: evento adverso; PSA: antigénio prostático específico; QdV: qualidade de vida; SG sobrevivência global; SLM: sobrevivência livre de metástases; TC: tomografia computadorizada; tdPSA: tempo de duplicação do PSA.</p>

Tabela 9 – Recomendações para a Jornada do Doente com CPRCnm de alto-risco.

Recomendações para a Jornada do Doente com CPRCnm de alto-risco	
1	Realizar o cálculo do tdPSA após a progressão para CPRC. Se o valor for superior a 10 meses, recomenda-se apenas TPA; se o valor for inferior a 10 meses, recomenda-se a adição de um iRA de nova geração à TPA.
2	Monitorizar o nível de PSA a cada 3 meses (ou 6 meses caso o tdPSA >6 meses) em doentes sob tratamento com TPA apenas ou concomitante com iRA de nova geração, sem risco de comprometer ou retardar o eventual diagnóstico metastático.
3	Realizar avaliação radiológica com exames de imagem convencionais (TC ou CO) a cada 6 meses (tdPSA <6 meses) ou a cada 12 meses em doentes com tdPSA elevado.
4	Realizar avaliação radiológica quando o doente apresenta sinais de progressão metastática, independentemente do PSA.
5	Selecionar o fármaco mais indicado tendo em consideração as características do doente (idade e comorbilidades), dos fármacos (mecanismos de ação, interações medicamentosas, toxicidade, perfil de segurança) e as preferências do doente (perfil e duração da toxicidade e impacto na QdV).
6	Os iRA de nova geração são uma opção de tratamento segura e eficaz em doentes com CPRCnm de alto-risco.
7	Os três tratamentos disponíveis (apalutamida, darolutamida e enzalutamida) estão associados ao aumento da SLM e da SG.

CO: cintigrafia óssea; CPRCnm: cancro da próstata resistente à castração não-metastático; iRA: inibidores de recetores androgénicos; PSA: antigénio prostático específico; QdV: qualidade de vida; SG sobrevivência global; SLM: sobrevivência livre de metástases; TC: tomografia computadorizada; tdPSA: tempo de duplicação do PSA; TPA: terapia de privação androgénica.

JORNADA DO DOENTE COM CPRCnm



* Opções atualmente financiadas em Portugal.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Evidenze Portugal pelo apoio prestado durante a criação deste manuscrito.

Conflito de Interesses

FT: palestrante/consultor de Astellas, Bayer, Ferring, GSK, Ipsen, Jaba Recordatti, Janssen e Takeda. CM: palestrante/consultor de Astellas, Bayer e Janssen-Cilag. FB: palestrante/consultor de Janssen-Cilag, Bayer e Astellas. PB e PN não têm conflitos de interesse a declarar.

Referências

1. World Health Organization, I.A.f.R.o.C. *Global Cancer Observatory*. 2020 [cited 2022 October 2022].
2. Studer, U.E., et al., *Immediate Versus Deferred Hormonal Treatment for Patients With Prostate Cancer Who Are Not Suitable for Curative Local Treatment: Results of the Randomized Trial SAKK 08/88*. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. **22**(20): p. 4109-4118.
3. Hu, J.C., et al., *Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States*. *JAMA Oncology*, 2017. **3**(5): p. 705-707.
4. Scher, H.I., et al., *Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(12): p. 1402-18.
5. Chandrasekar, T., et al., *Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC)*. *Transl Androl Urol*, 2015. **4**(3): p. 365-80.
6. Mottet, N., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. *Eur Urol*, 2021. **79**(2): p. 243-262.
7. Smith, M.R., et al., *Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(13): p. 2918-25.
8. Mateo, J., et al., *Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer*. *European Urology*, 2019. **75**(2): p. 285-293.
9. Smith, M.R., et al., *Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer*. *Cancer*, 2011. **117**(10): p. 2077-85.
10. Smith, M.R., et al., *Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(30): p. 3800-6.
11. Smith, M.R., et al., *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2018. **378**(15): p. 1408-1418.
12. Hussain, M., et al., *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2018. **378**(26): p. 2465-2474.
13. Fizazi, K., et al., *Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2019. **380**(13): p. 1235-1246.
14. Daskivich, T.J., M.M. Regan, and W.K. Oh, *Prostate Specific Antigen Doubling Time Calculation: Not as Easy as 1, 2, 4*. *The Journal of Urology*, 2006. **176**(5): p. 1927-1937.
15. Vargas, H.A., et al., *Localizing sites of disease in patients with rising serum prostate-specific antigen up to 1ng/ml following prostatectomy: How much information can conventional imaging provide?* *Urol Oncol*, 2016. **34**(11): p. 482 e5-482 e10.
16. Fendler, W.P., et al., *Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial*. *JAMA Oncol*, 2019. **5**(6): p. 856-863.
17. Cattrini, C., et al., *Apalutamide, Darolutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC): A Critical Review*. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(7).

18. Eastham, J.A., et al., *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management*. J Urol, 2022. **208**(1): p. 10-18.
19. 4.2022), N.C.C.N.P.C.V. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. 2022 [cited 2022 October 2022].
20. N. Mottet, P.C., R.C.N. van den Bergh, E. Briers, M. De Santis, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel, T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, A. Farolfi, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, E. Linares Espinós, L. Moris, P-P.M. Willemsse. *AU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. 2022 [cited 2022 October 2022].
21. Beaver, J.A., P.G. Kluetz, and R. Pazdur, *Metastasis-free Survival - A New End Point in Prostate Cancer Trials*. N Engl J Med, 2018. **378**(26): p. 2458-2460.
22. Xie, W., et al., *Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(27): p. 3097-3104.
23. Smith, M.R., et al., *Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer*. European Urology, 2021. **79**(1): p. 150-158.
24. Sternberg, C.N., et al., *Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(23): p. 2197-2206.
25. Fizazi, K., et al., *Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(11): p. 1040-1049.
26. Hussain, M., et al., *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2018. **378**(26): p. 2465-2474.
27. Benoist, G.E., et al., *Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: Mind the gap*. Br J Clin Pharmacol, 2018. **84**(1): p. 122-129.
28. Zurth, C., et al., *Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2019. **44**(6): p. 747-759.
29. Rozet, F., et al., *Non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a call for improved guidance on clinical management*. World J Urol, 2016. **34**(11): p. 1505-1513.
30. Figueiredo, A., et al., *Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Current Challenges and Trends*. Clin Drug Investig, 2022. **42**(8): p. 631-642.
31. Whitney, C.A., et al., *Impact of age, comorbidity, and PSA doubling time on long-term competing risks for mortality among men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2019. **22**(2): p. 252-260.
32. Mori, K., et al., *Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis*. Int J Clin Oncol, 2020. **25**(11): p. 1892-1900.
33. Labrize, F., et al., *Enzalutamide and sleep apnea: an emerging central nervous system side-effect?* Ann Oncol, 2016. **27**(1): p. 206.
34. Drugs.com. *Erleada*. 2022, November 11; Available from: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=Erleada&a=1>.
35. Drugs.com. *Nubeqa*. 2022, November 11; Available from: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=nubeqa&sources%5B%5D=>.

36. Drugs.com. *Xtandi*. 2022, November 11; Available from: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=xtandi&sources%5B%5D=>.
37. Gillessen, S., et al., *Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017*. European Urology, 2018. **73**(2): p. 178-211.
38. Parker, C., et al., *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2015. **26**: p. v69-v77.
39. Schaeffer, E., et al., *NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021*. J Natl Compr Canc Netw, 2021. **19**(2): p. 134-143.
40. Alcaraz Asensio, A., et al., *Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico: recomendaciones de manejo*. Actas Urológicas Españolas, 2022. **46**(4): p. 193-213.
41. Higano, C., *Enzalutamide, apalutamide, or darolutamide: are apples or bananas best for patients?* Nat Rev Urol, 2019. **16**(6): p. 335-336.
42. Fallah, J., et al., *Survival outcomes in older men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer treated with androgen receptor inhibitors: a US Food and Drug Administration pooled analysis of patient-level data from three randomised trials*. Lancet Oncol, 2021. **22**(9): p. 1230-1239.
43. Wenzel, M., et al., *Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022. **25**(2): p. 139-148.
44. Ryan, C., J.S. Wefel, and A.K. Morgans, *A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2020. **23**(2): p. 207-219.
45. Ryan, C.J., et al., *IMAAGEN trial safety and efficacy update: Effect of abiraterone acetate and low-dose prednisone on prostate-specific antigen and radiographic disease progression in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer*. 2016, American Society of Clinical Oncology.
46. Vidal, N., et al., *The past, present, and future of non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): a narrative review*. Precision Cancer Medicine, 2022. **5**.



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: facebook.com/apurologia.pt/

Conselho Directivo

Presidente: Miguel Ramos

Vice-Presidente: Pedro Nunes

Secretário Geral: Isaac Braga

Tesoureiro: Frederico Furriel

Vogais: Ricardo Pereira e Silva

João pina

Raquel João

Data: Julho 2023

Conteúdo:

Associação Portuguesa de Urologia

Patrocínio:

Bayer Portugal, Lda.

Disponível Online:

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

Uma publicação da:



Associação
Portuguesa
de Urologia

Com o Patrocínio de:

