

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL- UFRGS
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA
Programa de Residência Médica do HCPA – Oncologia Clínica

FERNANDO MORAES DE MOURA

**CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRAÇÃO NÃO
METASTÁTICO:
UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA ACERCA DO TRATAMENTO
ATUAL**

Trabalho de conclusão de residência apresentado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre como parte dos requisitos para obtenção do grau de especialista em Oncologia Clínica.

Orientadora: Bianca Fontana Marrone

Porto Alegre - RS, fevereiro de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Moura, Fernando Moraes
CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRAÇÃO NÃO
METASTÁTICO: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA ACERCA
DO TRATAMENTO ATUAL / Fernando Moraes Moura. -- 2023.
8 f.
Orientadora: Bianca Fontana Marrone.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em
Oncologia Clínica , Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Câncer de Próstata. 2. Câncer de Próstata
Resistente à Castração Não Metastático. 3. Novos
Antiandrogênicos. 4. Câncer de Próstata Não
Metastático . I. Marrone, Bianca Fontana, orient. II.
Título.

CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRAÇÃO NÃO METASTÁTICO:

UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA ACERCA DO TRATAMENTO ATUAL.

Fernando Moraes de Moura¹

1 Médico residente do PRM em Oncologia Clínica do HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Objetivo: revisar os tratamentos disponíveis para neoplasia de próstata no cenário não metastático resistente à castração.

Método: revisão de literatura sobre os tratamentos aprovados para tratamento da neoplasia de próstata no cenário especificado. Foi realizada pesquisa através da base de dados PubMed utilizando como termos descritores: prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, non-metastatic prostate cancer. A busca foi realizada no mês de janeiro de 2023 e incluiu estudos em língua inglesa publicados a partir de 2003.

Conclusões: Para pessoas com câncer de próstata resistente a castração não metastático, estudos de fase 3 com enzalutamida, apalutamida e darolutamida mostraram que todas as 3 drogas prolongaram significativamente a sobrevida livre de metástase e atrasaram o uso de outras terapias antitumorais.

Palavras-chave: *câncer de próstata; resistente a castração; novos antiandrogênicos; câncer de próstata não metastático.*

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais causadores de morte em todo o mundo e um problema de saúde pública¹. Durante o ano de 2020 o diagnóstico de câncer foi impactado pela pandemia do coronavírus devido a atrasos de diagnóstico e tratamento, o que pode diminuir a incidência do mesmo falsamente e espera-se que nos próximos meses o número de casos aumente e mais casos avançados sejam diagnosticados¹.

A estimativa em 2020 era de aproximadamente 19 milhões de novos casos de câncer em todo mundo, com 10 milhões de mortes, dentre eles a estimativa da incidência de câncer de próstata em todo o mundo era de 1 414 259 novos casos².

O risco para o câncer de próstata aumenta fortemente com a idade e mais de 85% dos novos indivíduos diagnosticados tem mais de 60 anos^{1,5}. Consequentemente, a incidência de câncer de próstata é particularmente alta em regiões com elevado expectativa de vida, como nos Estados Unidos e na Inglaterra⁵.

No Brasil a incidência estimada para 2020 foi de 65 840 novos casos, sendo o câncer mais incidente em homens no Brasil³. Em nosso país a mortalidade por neoplasia de próstata chega a cerca de 15 mil mortes por ano e vem em curva crescente⁴.

As causas para o aumento da mortalidade nas nações em desenvolvimento podem estar relacionadas também ao aumento dos fatores de risco associados ao desenvolvimento econômico que beneficia a saúde pública e os tratamentos. Fatores não hereditários que são geralmente lembrados como fatores que aumentam a mortalidade do câncer de próstata são o tabagismo, obesidade, dieta ocidental; no entanto, falta evidência do efeito desses fatores sob a neoplasia de próstata^{6,7}.

A maioria das neoplasias de próstata são diagnosticadas em estágio localizado e são assintomáticas. De modo menos comum, pode se apresentar com sintomas inespecíficos de trato urinário baixo (LUTS), hematúria ou hematoespermia; no entanto esses sintomas são mais comumente devido a condições não malignas¹⁰.

O prognóstico do indivíduo com câncer de próstata é muito variável e depende especialmente do grau e estadiamento do tumor ao diagnóstico. Aproximadamente 80% dos homens têm diagnóstico de doença localizada à próstata, 15% com metástase locorregional e 5% com metástases à distância⁸.

A expectativa de vida para homens com neoplasia de próstata localizada pode ser de 99% em 10 anos se diagnosticada em estágio inicial. Já homens diagnosticados com doença avançada (metástases a distância) tem uma sobrevida global pobre, de aproximadamente 30% em 5 anos⁸.

Detecção precoce de doença localizada pode ter efeito pivotal nos esforços de aumentar a expectativa de vida de paciente com neoplasia de próstata através da prevenção do cenário metastático⁹. No entanto, a decisão terapêutica a respeito de quem se beneficia de tratamento definitivo imediato ou não permanece um desafio clínico.

Em média 25-30 % dos pacientes terão recorrência bioquímica e 20-25% destes terão ou doença metastática sensível a castração ou apresentar elevação do PSA apesar de níveis de testosterona < 50dL sem evidência de metástases aos exames de estadiamento, caracterizando um estágio clínico do câncer de próstata resistente a castração (CPRC) não metastático.

A sobrevida mediana livre de metástase óssea em homens com câncer de próstata resistente a castração não metastático varia de 25 a 30 meses^{11,12}. O risco de metástases é associado com aumento do PSA e tempo de duplicação do PSA (tempo estimado necessário para que o nível de PSA dobre de valor) de 10 meses ou menos¹¹⁻¹³. Câncer de próstata metastático resistente a castração é fatal, com sobrevida média de aproximadamente 3 anos^{14,15}. Atrasar o tempo para metástases é clinicamente relevante e pode atrasar complicações relacionadas ao câncer e prolongar sobrevida¹⁶.

Até 2018, não havia nenhum tratamento com nível I de evidência com aumento de sobrevida, com uso frequente de manipulações hormonais de primeira geração (p. ex. bicalutamida). Neste artigo abordaremos os tratamentos para o cenário de neoplasia de próstata resistente a castração sem evidência de doença metastática.

2 OBJETIVO

Revisar os tratamentos disponíveis para neoplasia de próstata resistente a castração não metastática.

3 MÉTODOS

Para elaboração do estudo de revisão da literatura sobre câncer de próstata não metastático resistente foi realizada pesquisa através da base de dados PubMed utilizando como termos descritores: câncer de próstata, câncer de próstata resistente a castração, câncer de próstata não metastático. A busca foi realizada no mês de janeiro de 2023. Os critérios de inclusão foram artigos que avaliaram tratamento da neoplasia de próstata resistente a castração não metastática. Foram incluídos estudos publicados a partir de janeiro de 2003 e em língua inglesa. Foram excluídos artigos que tratavam apenas de epidemiologia, fatores de risco, estadiamento e tratamento de resgate ou locorregional. Após avaliação foram selecionados 21 artigos.

4 DESENVOLVIMENTO

Para pessoas com câncer de próstata não metastático resistente à castração, estudos fase 3 com enzalutamida, apalutamida e darolutamida mostraram que todas as 3 drogas prolongaram significativamente a sobrevida livre de metástase e atrasaram o uso de outras terapias antitumorais. Assim, revisaremos abaixo separadamente, conforme a droga utilizada nos estudos, os dados com a melhor evidência disponível.

4.1 ENZALUTAMIDA

Enzalutamida se liga diretamente ao receptor de androgênio e inibe a ligação de androgênios, translocação nuclear do receptor e ligação mediada por DNA do mesmo¹⁷.

Dados de eficácia do uso de enzalutamida no cenário resistente a castração sem metástases à distância detectáveis vem do *PROSPER trial*, em que 1401 homens com CPRC de alto risco, tempo de duplicação do PSA ≤ 10 meses e PSA sérico ≥ 2 ng/mL, sem doença metastática (M0) foram randomizados para receber enzalutamida ou placebo, em vigência de terapia de privação androgênica (TPA)¹⁸.

O desfecho primário desse estudo era sobrevida livre de metástase, que foi prolongada com enzalutamida quando comparada ao uso de placebo (36.6 versus 14.7 meses, HR 0.29, IC95 0.24-0.35)¹⁸.

Como endpoint desfecho secundário o tempo para uso de um novo agente neoplásico foi também prolongado com uso de enzalutamida (39.6 versus 17.7 meses, HR 0.21, 95% CI 0.17-0.26), e tempo para progressão do PSA foi significativamente prolongado (37.2 versus 3.9 meses, HR 0.07, 95% CI 0.05-0.08).

Em análise tardia também foi demonstrada melhora na sobrevida global com enzalutamida mais TPA quando comparada com TPA isolada (média de 67 versus 56 meses, HR 0.73, 95% CI 0.61-0.89)¹⁹.

O evento adverso mais comum nos pacientes que receberam enzalutamida foi fadiga (33%). Três pacientes no grupo experimental apresentaram convulsões, todos considerados eventos sérios e relacionados à droga, que ocorreram dentro de 180 dias após início do tratamento (uma morte por complicação após convulsão). Maior porcentagem de pacientes recebendo enzalutamida apresentaram quedas com fratura não patológica (17% vs. 8%). Eventos cardiovasculares também foram reportados com maior frequência do que no grupo placebo¹⁸.

Com base nos resultados do estudo *PROSPER*, a enzalutamida foi aprovada pelo US Food and Drug Administration (FDA) e pela ANVISA em agosto de 2020 neste cenário.

4.2 APALUTAMIDA

Grande parte dos dados do uso de Apalutamida são em homens com câncer de próstata não metastático resistente à castração, ainda que o bloqueio dos receptores androgênicos pela droga tenha demonstrado atividade contra CPRC também no cenário metastático²⁰.

No estudo fase 3 *SPARTAN*, 1207 homens com CPRC não metastático foram randomizados 2:1 para receber apalutamida ou placebo em vigência de TPA. Critérios de elegibilidade incluíam ausência de metástases e tempo de duplicação do PSA ≤ 10 meses²¹.

Com mediana de seguimento de 20 meses, o desfecho primário de sobrevida livre de metástase foi maior quando comparada a placebo (média de 40.5 versus 16.2 meses, HR 0.28, 95% CI 0.23-0.35).

Desfechos secundários incluindo tempo para metástase, sobrevida livre de progressão e tempo para progressão do PSA foram significativamente melhores com apalutamida. Em análise tardia, sobrevida global também teve melhor desempenho numérico (mediana de 73.9 versus 59.9 meses, HR para morte 0.78, 95% CI 0.64-0.96)²².

O mecanismo de ação é similar a enzalutamida, no entanto, apalutamida tem menor toxicidade no sistema nervoso central. A maioria dos eventos adversos grau 3 e 4 são hipertensão (14.3%) e rash (5.2%). Outros eventos adversos dignos de nota atribuídos ao estudo da droga incluem fadiga (30%), quedas (16%), fraturas (12%), hipotireoidismo (8%) e deterioração mental (5%). Eventos cerebrovasculares ocorreram em 4.7% dos pacientes comparado com 0.8% no grupo placebo. Convulsões ocorreram em somente 0.2% dos pacientes tratados com apalutamida²¹.

Apalutamida foi aprovada pelo FDA e posteriormente pela ANVISA em outubro de 2018.

4.3 DAROLUTAMIDA

Darolutamida é um antagonista de receptor androgênico com estrutura distinta que oferece o potencial de menor toxicidade quando comparado com enzalutamida e apalutamida devido a sua baixa penetração através da barreira hematoencefálica e baixa afinidade por receptores GABAA (gamma-aminobutyric acid type A), que podem ser responsáveis pela tendência dos outros novos antiandrogênicos a induzirem convulsões^{23,24}. Em adição, darolutamida também bloqueia a atividade de receptores androgênicos mutados que surgem em

resposta a terapias antiandrogênicas, as quais conferem resistência a outros antagonistas de receptor androgênico.

A eficácia em CPRC não metastático foi demonstrada pelo estudo fase 3, duplo cego, *ARAMIS*. Total de 1509 homens com CPRC não metastático e tempo de duplicação do PSA <10 meses foram randomizados para receber darolutamida ou placebo, na vigência de TPA²⁵.

Sobrevida média livre de metástase, o desfecho primário do estudo, foi significativamente maior com darolutamida (40.4 versus 18.4 meses, HR 0.41, 95% CI 0.31-0.50), e também com benefícios sugeridos em desfechos secundários, incluindo sobrevida global (HR 0.69, 95% CI 0.53-0.88), tempo para progressão à dor, tempo para necessidade de quimioterapia citotóxica e tempo para evento esquelético sintomático.

O tratamento foi globalmente bem tolerado e não foi associado a maior incidência de convulsões, queda, fraturas, desordem cognitiva ou hipertensão.

Darolutamida foi aprovada pelo FDA e posteriormente pela ANVISA em dezembro de 2019.

5 CONCLUSÃO

Para pessoas com câncer de próstata não metastático resistente à castração, estudos de fase 3 com enzalutamida, apalutamida e darolutamida demonstraram que essas três drogas prolongam significativamente a sobrevida livre de metástase e atrasam o uso de outras terapias antitumorais.

A eficácia desses 3 agentes não foi diretamente comparada, no entanto apresentam aparentemente resultados similares. Diferenças no perfil de segurança e toxicidade podem dirigir o processo de decisão terapêutica. Todos os três agentes carregam interações medicamentosas que devem ser examinadas de perto no processo de decisão do tratamento.

6 REFERÊNCIAS

1. SIEGEL, RL. et al. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021; 71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654
2. Cancer Today. Global Cancer Observatory. [acesso em 09 Jan 2023]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>
3. <http://www2.inca.gov.br>
4. <https://mortalidade.inca.gov.br>
5. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 68, 394–424 (2018).
6. Huncharek, M., Haddock, K. S., Reid, R. & Kupelnick, B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a metaanalysis of 24 prospective cohort studies. Am. J. Public Health 100, 693–701 (2010).
7. Salem, S. et al. Major dietary factors and prostate cancer risk: a prospective multicenter case-control study. Nutr. Cancer 63, 21–27 (2011).
8. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J. Clin. 68, 7–30 (2018).
9. Sammon, J. D. et al. Predicting life expectancy in men diagnosed with prostate cancer. Eur. Urol. 68, 756–765 (2015).
10. Hsiao CP, Loeschler LJ, Moore IM. Symptoms and symptom distress in localized prostate cancer. Cancer Nurs. 2007;30(6):E19.
11. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostatespecific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 2918-25.
12. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. 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: 2077-85.
13. Smith MR, Saad F, Oudard S, 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; 31:3800-6.
14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-33.

15. Afshar M, Evison F, James ND, Patel P. Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer: a tertiary academic center experience. *Urol Oncol* 2015; 33(8): 338.e1-7.
16. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3097-104.
17. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787-90.
18. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung , Krivoshik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465.
19. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, Ferreira U, Efstathiou E, Madziarska K, Kolinsky MP, Cubero DIG, Noerby B, Zohren F, Lin X, Modelska K, Sugg J, Steinberg J, Hussain M, PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2197. Epub 2020 May 29
20. Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND, Tutrone RF, Alumkal JJ, Ryan CJ, Saleh M, Hauke RJ, Bandekar R, Maneval EC, de Boer CJ, Yu MK, Scher HI. Clin Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with and without Prior Abiraterone Acetate and Prednisone. *Cancer Res*. 2017;23(14):3544. Epub 2017 Feb 17.
21. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ, SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408. Epub 2018 Feb 8.
22. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Small EJ. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(1):150. Epub 2020 Sep 6.
23. Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, Ravanti L, Aho E, Wohlfahrt G, Nykänen PS, Törmäkangas OP, Palvimo JJ, Kallio PJ. Discovery of ODM-201, a new-

generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep.* 2015;5:12007. Epub 2015 Jul 3.

24. Zurth C, Sandman S, Trummel D, et al. Higher blood–brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol.* 2019;37S:ASCO #156.

25. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR, ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235. Epub 2019 Feb 14.