

PRIMEIRA REUNIÃO DE ONCOLOGIA DA COVA DA BEIRA



Cancro da Próstata Metastizado

Paulo Azinhais (CHUC)- 31 de janeiro de 2017

Hospital Pêro da Covilhã, Centro Hospitalar Cova da Beira EPE



C

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



CHUC
CENTRO HOSPITALAR
E UNIVERSITÁRIO
DE COIMBRA

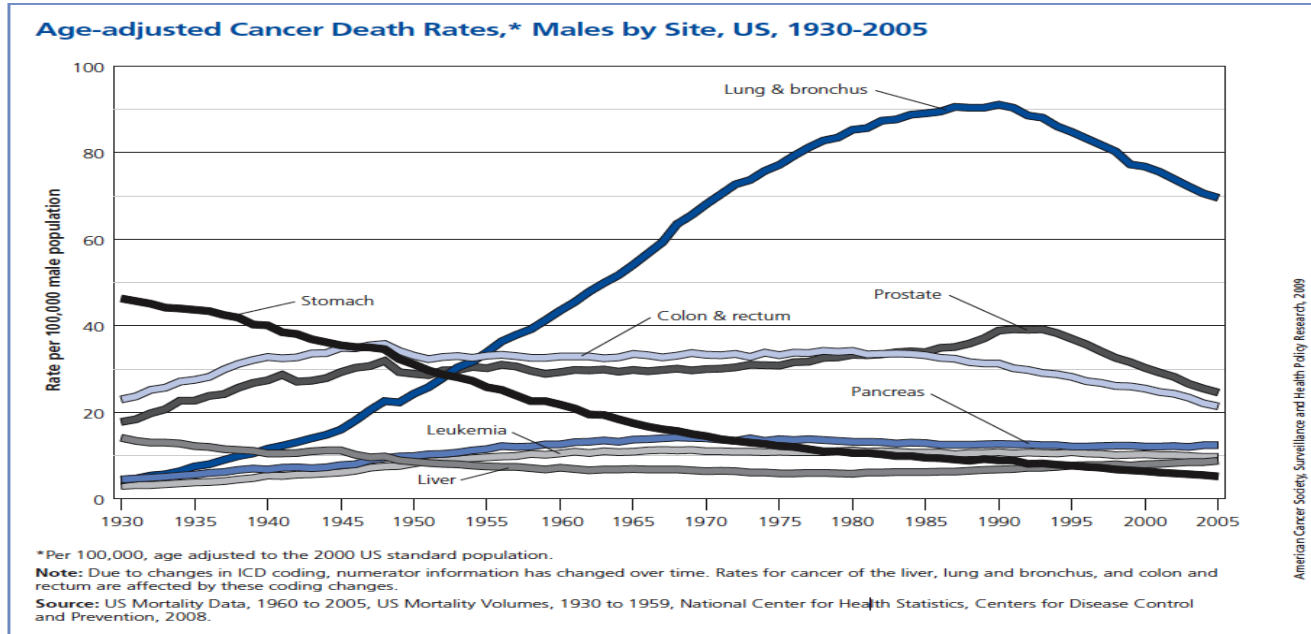


Serviço de Urologia e
Transplantação Renal



NESU
NÚCLEO DE ESTUDOS DE SAÚDE URBANA

Introdução – Carcinoma da Próstata

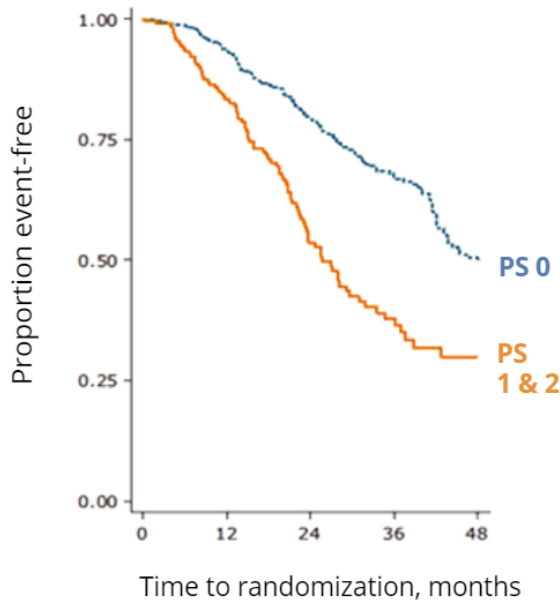


- ✓ 2ª causa de morte por cancro no mundo
- ✓ Cancro não cutâneo com maior incidência em homens > 70 anos
- ✓ 30% CaP são diagnosticados como CaPm e > 30% metastizam.
- ✓ ↑ esperança de vida = ↑ custos com CaP (custos na EU > 8,43 mil milhões).

Introdução

- ▶ A sobrevivência média no mCaP é de 42 meses.
- ▶ **Ca P é muito heterogêneo**

Metastatic site	Gleason sum score	WHO performance status
-----------------	-------------------	------------------------

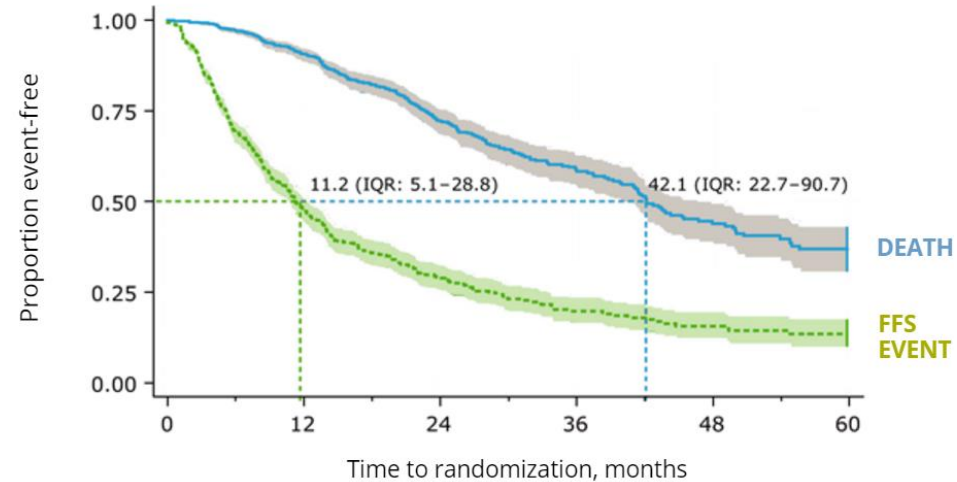


Overall survival by metastatic site, Gleason-sum score category, and World Health Organization performance status (PS). (James, 2015) 19

Sobrevivência Média:

CaP metastizado = 3,2 – 4,5 anos

CaPRC = 1,5 anos (historicamente)



Failure-free and overall survival for newly diagnosed M1 patients in the STAMPEDE trial control arm.
FFS = failure-free survival; IQR = interquartile range. (James, 2015) 19

Carcinoma da Próstata Metastizado

Definição de M1

Além das metástases locais

CaP M1= definido pela presença de metástases à distância

diferentes de:

- Gânglios regionais (i.e. pélvicos)
- Vesículas seminais
- Esfincter externo
- Reto
- Músculo elevador ânus
- Parede pélvica

Classificação M1

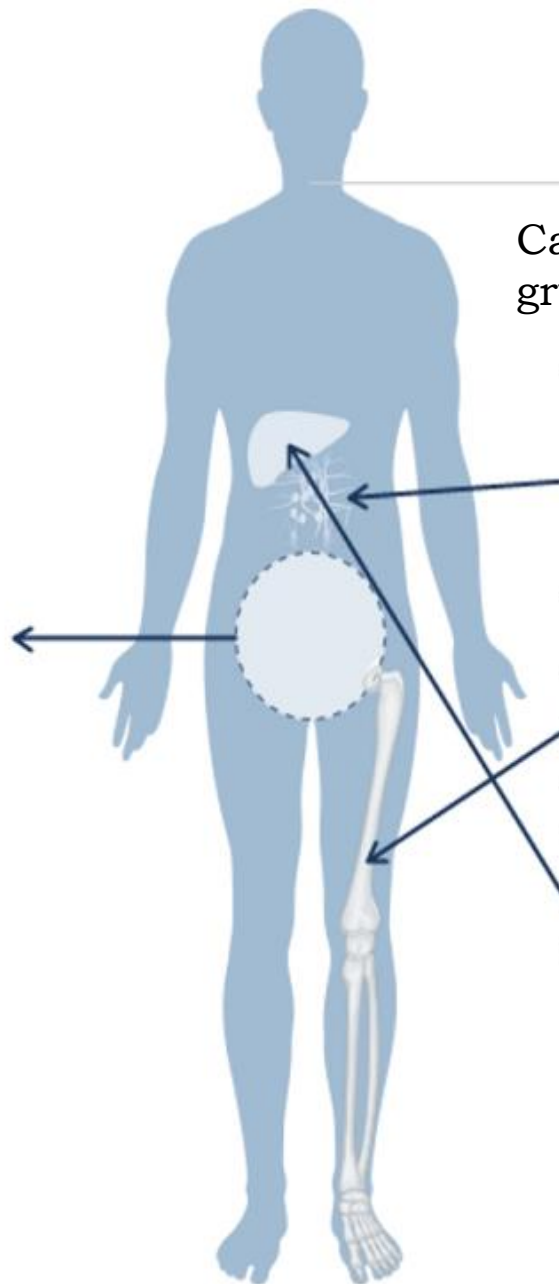
CaP M1- classificado em 3 grupos (localização metástases)

M1a: gânglios não regionais. Quaisquer gânglios fora da pélvis, i.e. gânglios lomboaórticos

M1b: osso(s)

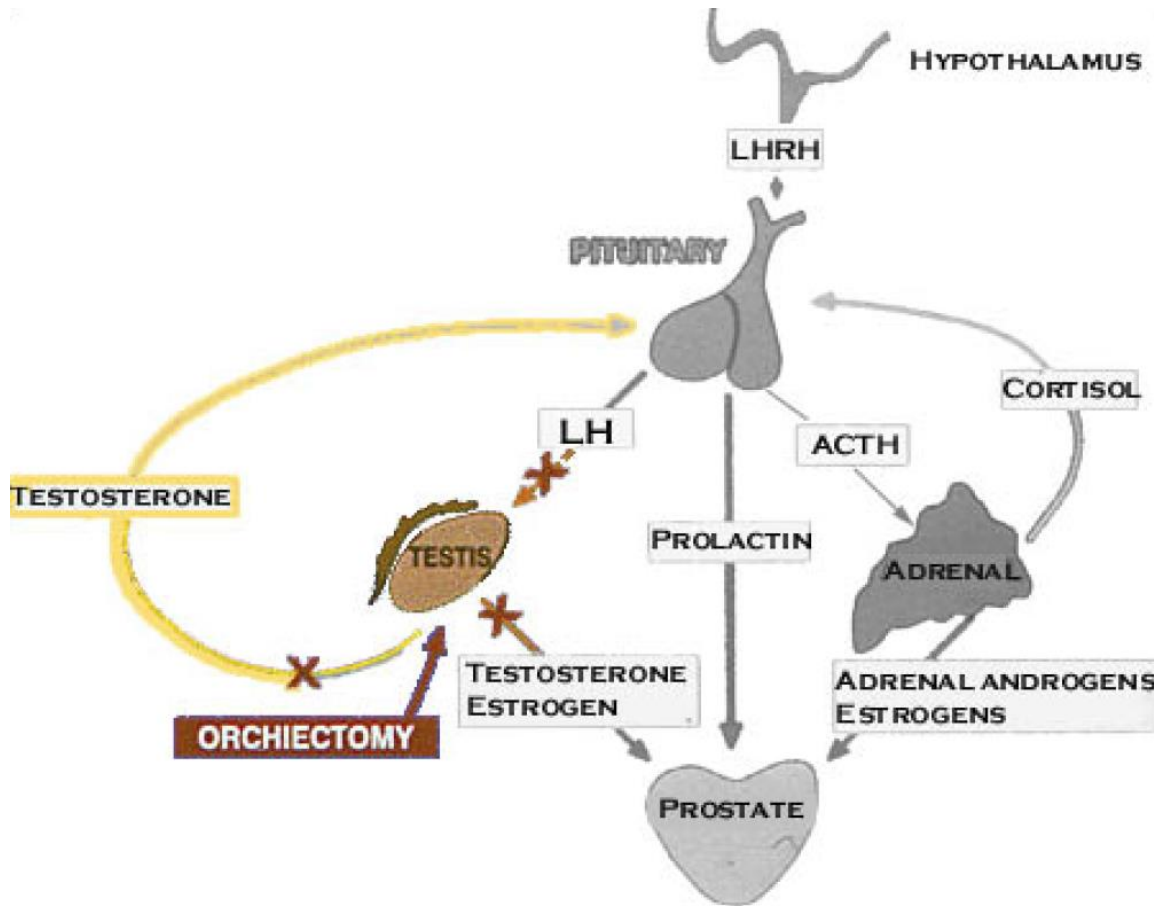
M1c: outros locais

Quando há metástases em múltiplos locais, usa-se a categoria mais avançada

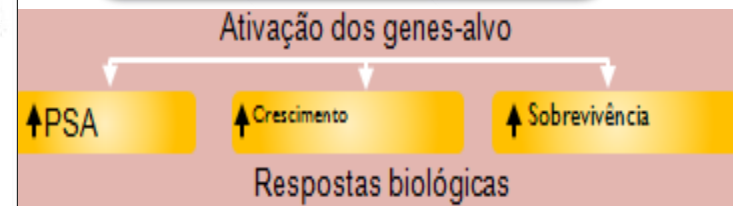


Fisiologia - Próstata

- Os efeitos biológicos dos androgénios são mediados pela via de sinalização dos RA¹



A próstata normal depende da via de sinalização dos RA para a sua manutenção e crescimento²



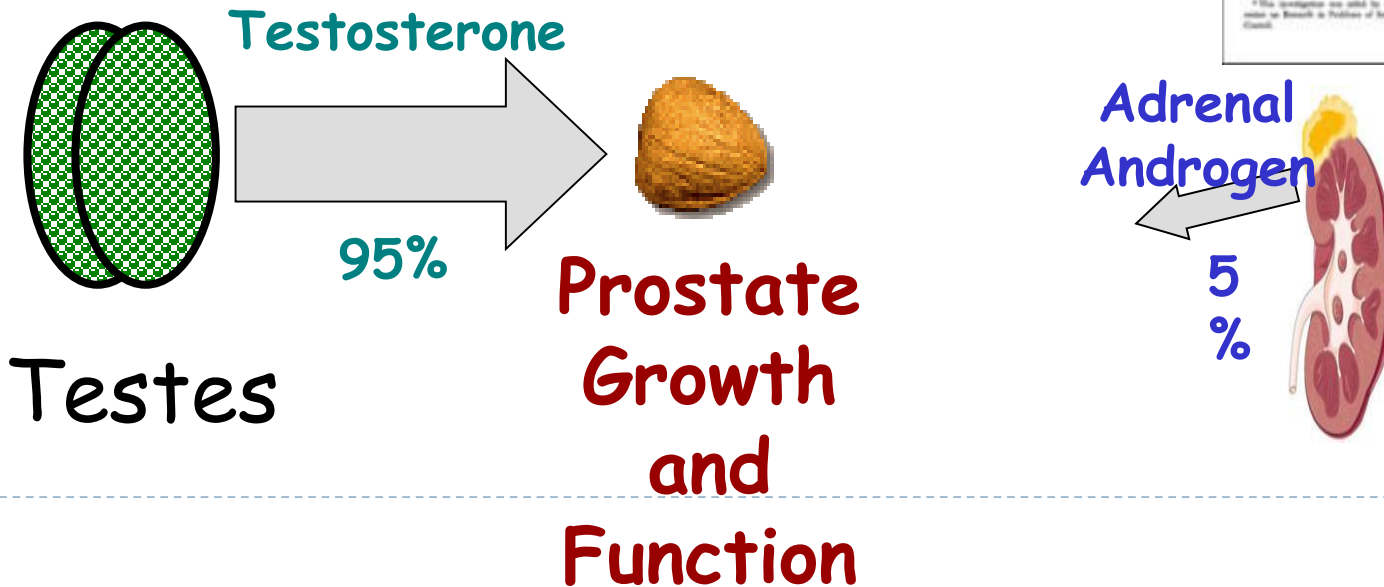
○ ca. próstata também é influenciado pela via de sinalização dos RA^{3,4}

- Hu R, et al. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:753–64.
- Heinlein CA, Chang C. *Endocr Rev* 2004;25:276–308.
- Ryan CJ, Tindall DJ. *J Clin Oncol* 2011;29:3651–8.
- Hou X, Flaig TW. *Adv Urol* 2012;2012:978351.

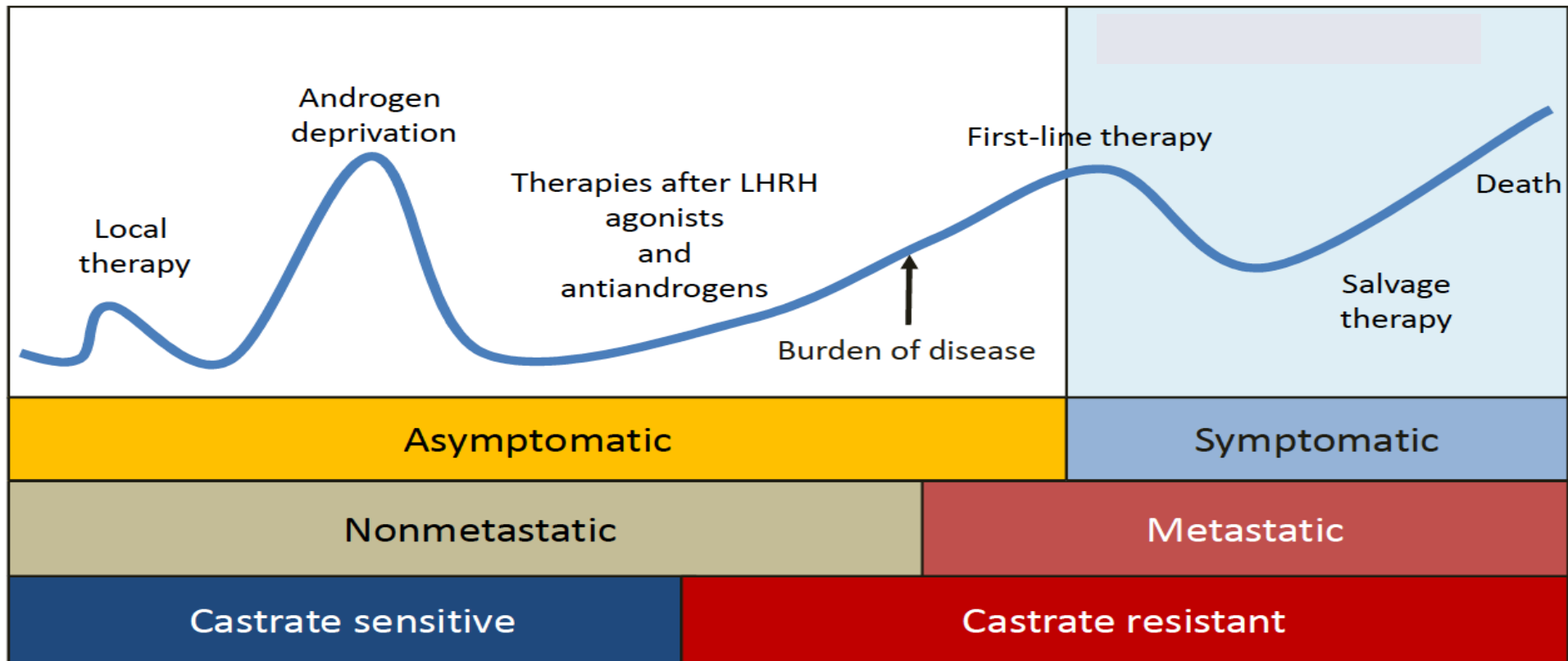
Cancro da Próstata - Fisiopatologia

- Células da próstata e do CaP: dependentes dos androgénios para sobreviver e crescer.
- Remoção dos androgénios: mata a maioria das células do CaP (atrasa a progressão, previne complicações e alivia os sintomas).
- **1940s – A supressão da testosterona resulta na regressão do CAP; Prémio Nobel 1966**

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. *Cancer Research* 1941; 1: 293-7.



HISTÓRIA NATURAL DO CARCINOMA DA PRÓSTATA

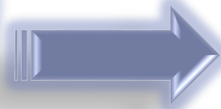


Cancro Próstata Metastizado

- ▶ 2 doenças diferentes

Carcinoma da Próstata
Hormonodependente

≠



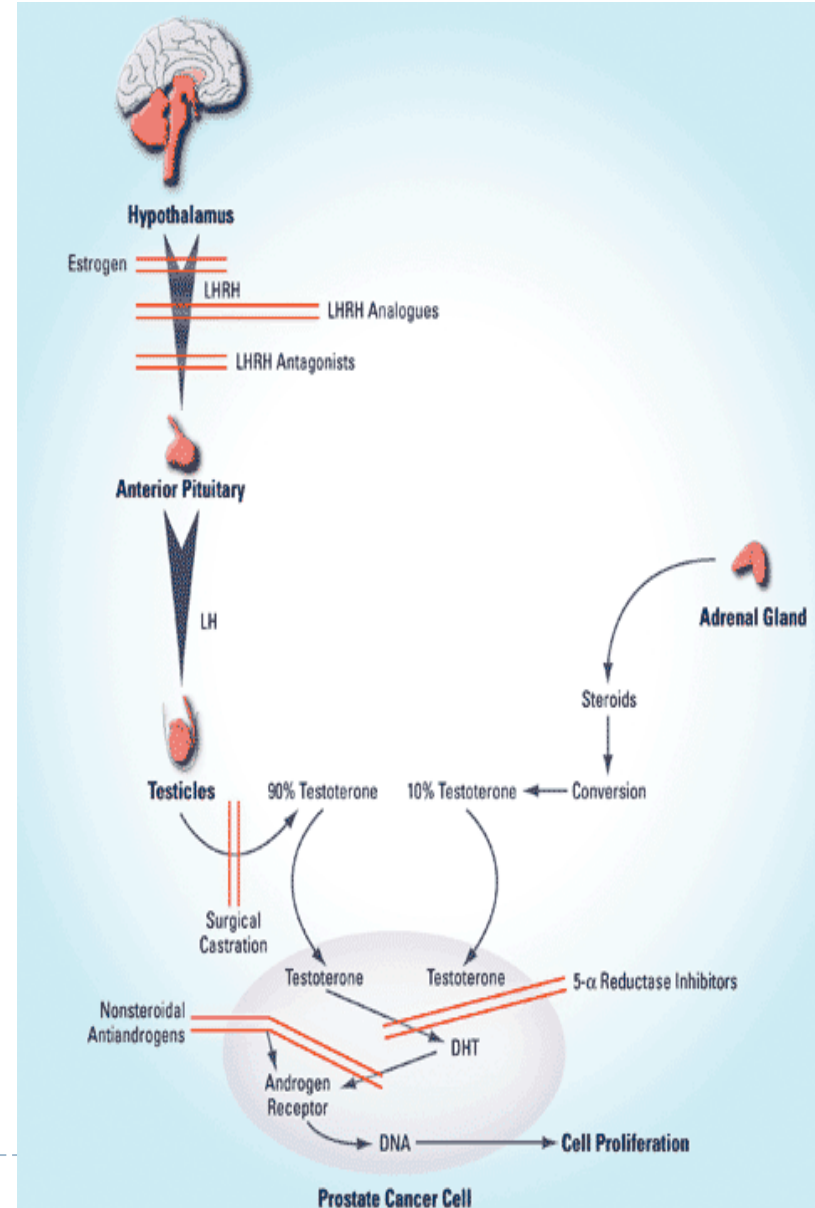
Carcinoma da Próstata
**Resistente à
Castração**



CaP Metastizado Hormonodependente

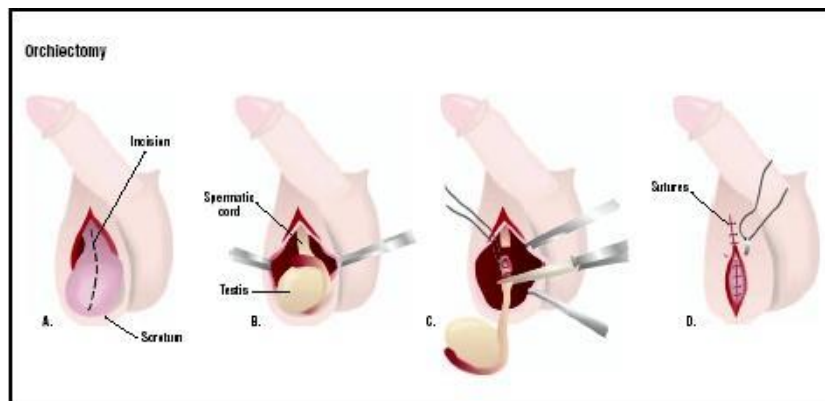
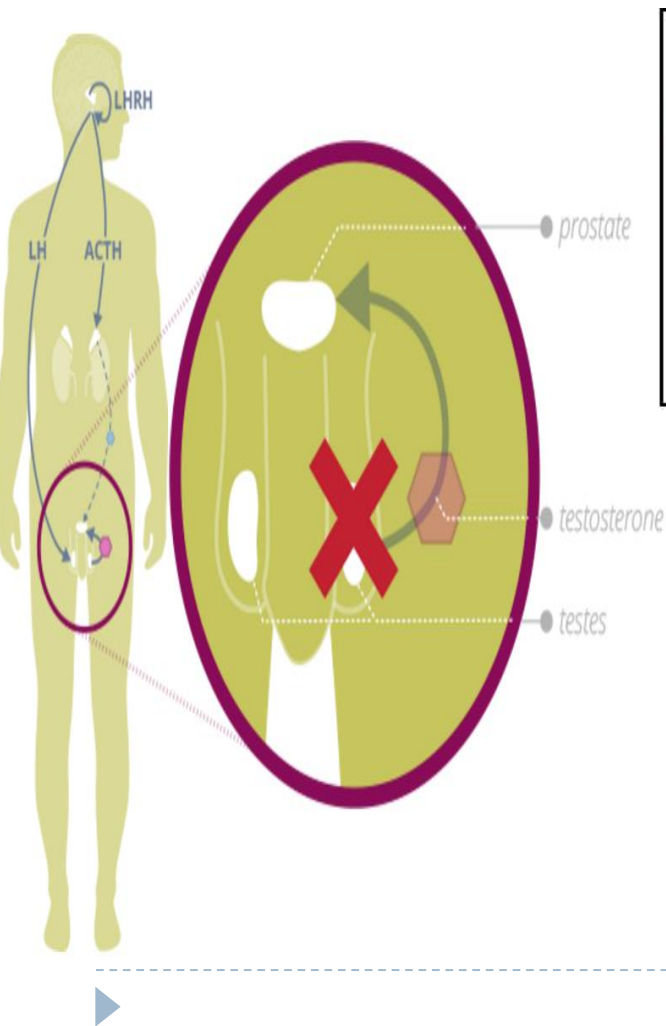
Hormonoterapia - Opções

- ✓ Castração Cirúrgica
- ✓ Análogos LHRH
- ✓ Antagonistas LHRH
- ✓ Anti-androgénios
- ✓ Estrogénios
- ✓ Abiraterona; Enzalutamida



CaP Metastizado Hormonodependente

- ▶ Tratamento: Orquidectomia bilateral é o *gold standard*



- ✓ total,
- ✓ sub-epididimária,
- ✓ sub-albugínea

✓ Terapêutica rápida (12h), barata e eficaz.

Efeitos secundários:

- ✓ ↓ líbido, disfunção erétil
- ✓ “Baforadas de calor”
- ✓ Longo prazo: Anemia, osteoporose, ↓ funções cognitivas
- ✓ Imagem corporal

Castração Cirúrgica – Orquidectomia bilateral

Indicações

- ✓ Quando se pretende castração rápida (<12h):
 - Risco de compressão medular
 - Dor, sintomatologia severa
- ✓ Má adesão à terapêutica médica
- ✓ Irreversível; não permite hormonoterapia intermitente
- ✓ Opção do médico-doente: fact. sócio-económicos,...



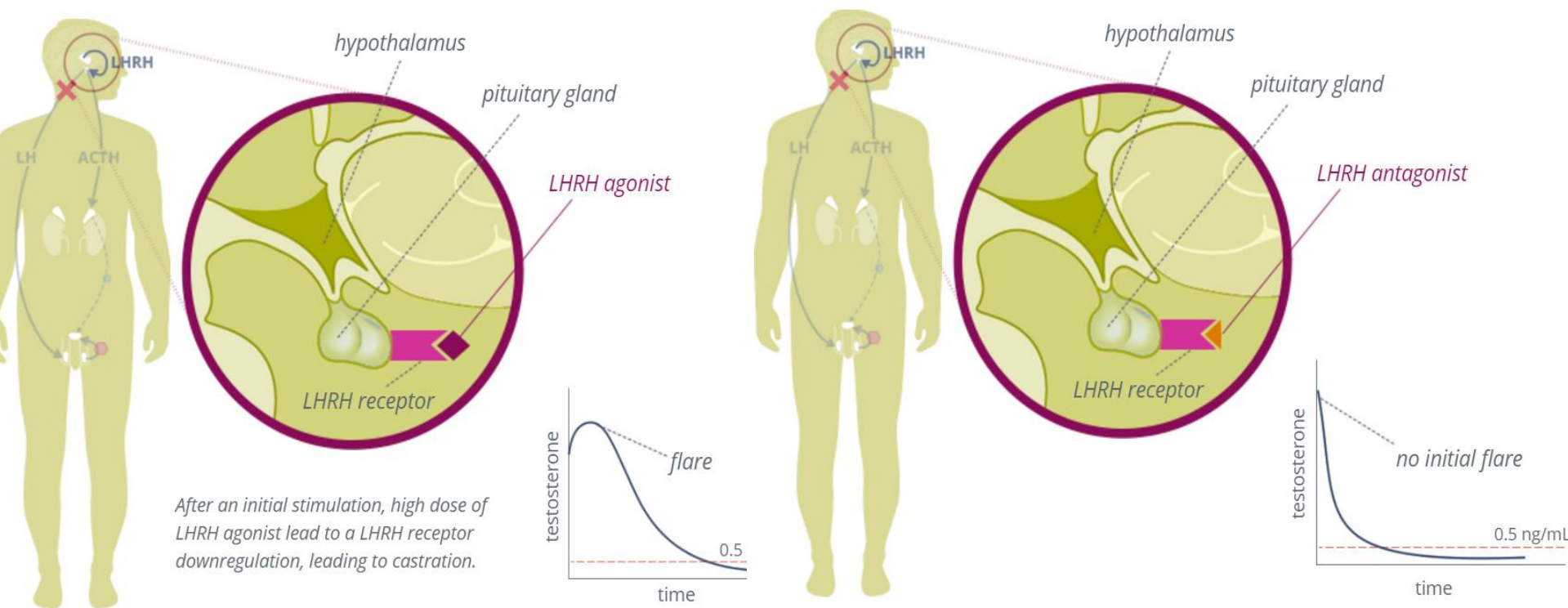
CaP Metastizado Hormonodependente

- ▶ Terapêutica Antiandrogénica (tto standard do CaP avançado):
 - ▶ Orquidectomia Cirúrgica;
 - ▶ Agonista LHRH
 - ▶ Antagonista LHRH

Níveis de castração: testosterona < 50 ng/dL

Após a castração cirúrgica ~15 ng/dL.

Definição mais apropriada: **< 20 ng/dL** (1 nmol/L).



AGONISTAS LHRH

	1 mês	3 meses	6 meses
Triptorrelina	3,75 mg	11,25 mg	22,5 mg
Leuprorrelina	3,75 mg; 7,5 mg	11,25 mg; 22,5 mg	30 mg; 45 mg
Goserelina	3,6 mg	10,8 mg	

Ef. secundários ≈ orquidectomia,

Fase inicial : perigo de *flare* –

(antiandrogénios 7 dias antes)

• Fase inicial: ↑ LH e FSH ⇒
↑ **Testosterona**



• Depois: “Downregulation” ®
hipofisários ⇒ ↓ **Testosterona (21-28d)**

ANTAGONISTAS LHRH

	Inicial	1 mês
Degarelix	2 inj 120 mg	80 mg
Abarelix	-----	-----

✓ Inibição directa e imediata de LHRH **sem flare**

✓ Descida rápida do PSA

✓ Menos efeitos CV?

✓ Indicações:

- 1) Retenção urinária,
- 2) Compressão medular,
- 3) ICC

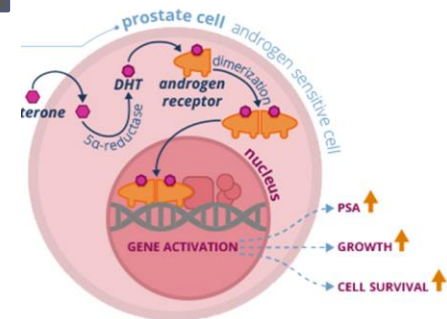
Ef. secundários **histamínicos**



Anti-Androgénios / Fármacos e Administração

NÃO-ESTERÓIDES —só ação periférica como antagonista dos RA

Flutamide	250 mg	3 times a day
Bicalutamide	50 mg	once a day
Nilutamide	150 to 300 mg	daily



Ação inibidora nos RA
(a nível intracelular)

- \uparrow Testosterona: preservação da libido, da função sexual e da densidade mineral óssea
- Monoterapia ou bloqueio hormonal total
- **Ef. Secundário: Ginecomastia, dor mamária**



Anti-Androgénios / Fármacos e Administração

ESTERÓIDES – ação central com muitos efeitos farmacológicos

Ciproterona 200-300 mg id

Acetato medroxiprogesterona 320 mg id

Megestrol 160 mg bid

• Monoterapia ou bloqueio hormonal total

✓ Dupla ação:

- 1) Ação inibidora nos R^{A}
- 2) Ações inibitórias centrais

↓ Testosterona

Efeitos Secundários: Disfunção erétil, toxicidade cardiovascular, hepática, dislipidémia

ESTROGÉNIOS

(em desuso)

• Efeito testicular direto e ação inibitória no eixo: ↓ LHRH, LH, FSH ↓ Testosterona

• **Efeitos secundários: eventos CV; ginecomastia ; efeitos feminizantes; retenção de fluidos**



Efeitos Adversos da Terapêutica Antiandrogênica

IMMEDIATE SIDE EFFECTS OF CASTRATION



Diminuição da libido/ Disfunção erétil

80% doentes;
Difícil de tratar. IPDE-5 pouco eficazes (+ fármacos intracavernosos).



“Afrontamentos” (hot flashes)

50-80% doentes;
Dar ciproterona 100 mg/dia



Disfunção cognitiva (lentificação/ redução da função cerebral)



Baixa qualidade de vida



Anemia



Fadiga



Diarreia



**Ginecomastia;
ginecodinia**



Efeitos Adversos da Terapêutica Antiandrogênica

— DELAYED SIDE EFFECTS OF CASTRATION



Osteoporose / Sarcopenia

Perda de massa óssea / muscular.

Avaliar osteoporose (questionário FRAX, Rx, densitometria óssea)

Exercício para protecção óssea



Síndrome Metabólico

Diabetes, Ganho Ponderal

Recomendar exercício



Risco aumentado de eventos cardiovasculares

Presente aos 6 meses de tratamento :diabetes, EAM, AVCs

Recomendar exercício, perda de peso, cessação tabágica

Efeitos Inespecíficos: Hepatotoxicidade (hepatite tóxica), icterícia, cefaleias, dores musculares, náuseas

Efeitos Adversos da Terapêutica Antiandrogênica



Efeitos Específicos:

- Doença Pulmonar Intersticial (Nilutamida)
- Diarreia (Flutamida)
- Ginecomastia (> 50% na Bicalutamida)

Variantes da Hormonoterapia:

- **Tratamento Contínuo vs Intermitente**

O tratamento contínuo é o *gold standard*, mas ... efeitos adversos. A HT intermitente é uma alternativa.

- **Tratamento Imediato vs Diferido (VA)**

Imediato – se elevado risco de progressão

Diferido – em função dos sintomas e PSA

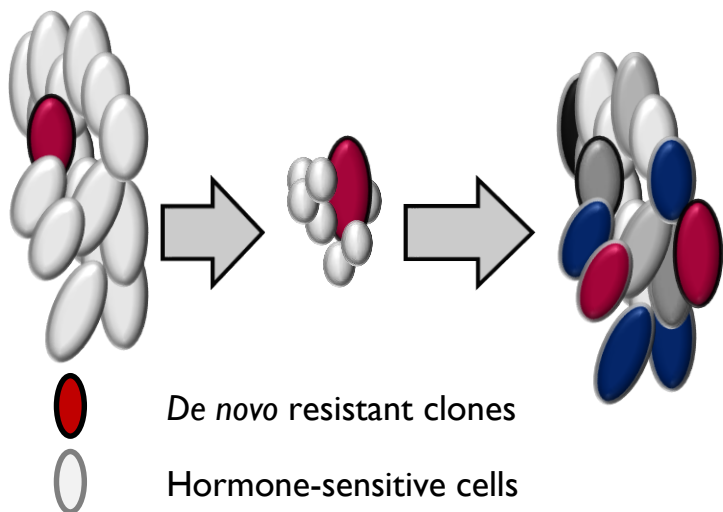
- **BAC** - benefício limitado em relação à castração ou **AA monoterapia** – inferior em doentes com metástases estabelecidas



Variantes da Hormonoterapia:

- **Quimioterapia + HT**

-**Docetaxel + PDN combinada com HT** em doentes com CaP metastizada hormono-dependente recém diagnosticada aumenta significativamente a OS – *Gold Standard*



Estudo CHAARTED

Subgrupo elevada carga metastática

- ✓ OM 32,2 x 49,2 meses ($\Delta=17$ meses);
- ✓ 40% redução do risco de morte (HR 0,60; $p=0,0006$)
- ✓ Atrasa a progressão para CPRC

Estudo STAMPEDE

Subgrupo elevada carga metastática

- ✓ Mediana Sobrevivência Livre de Falência 11,2 meses
- ✓ Mediana de Sobrevivência Global 42,1 meses

CaP Metastizado Hormonodependente

Tratamentos Experimentais

- Tratamento no **CaPm por RT** tanto da **próstata** como dirigido às **metástases**.
- Atualmente sem evidências para as recomendar nas *guidelines*.



PROSTATE-TARGETED THERAPY

- Em CaPm recém diagnosticados não tratados previamente?
- Benefícios possíveis na sobrevivência cancro-específica quando o tratamento local se adiciona à HT.



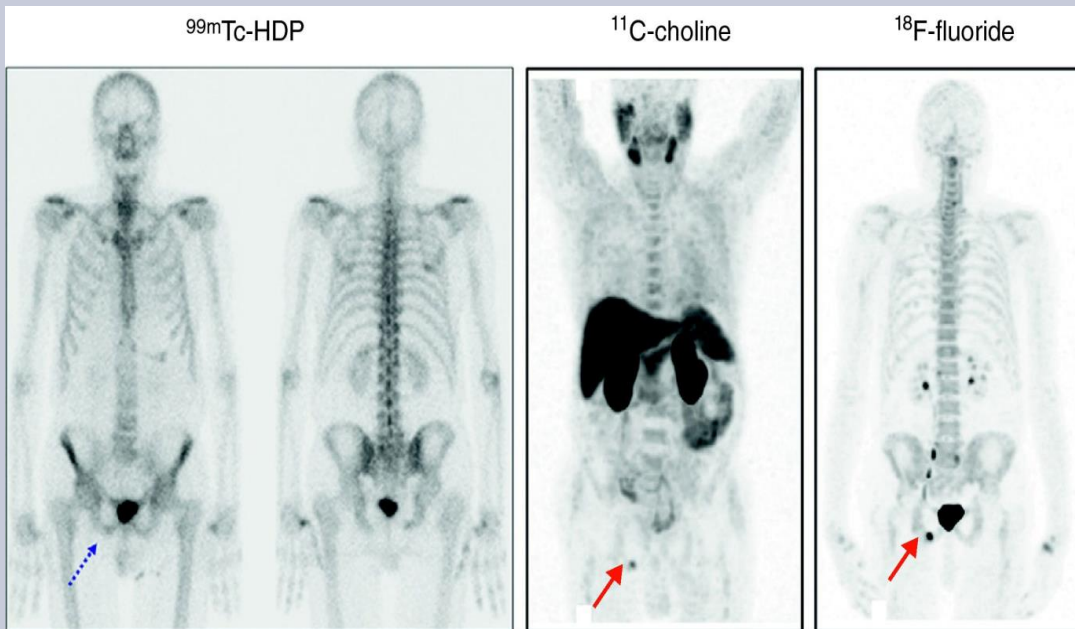
METASTASIS-TARGETED THERAPY

- Poderá reduzir os riscos da evolução local e parece ser interessante nos casos de tumor localizado.
- Mantém-se experimental

CaP Metastizado Hormonodependente

Tratamentos Experimentais

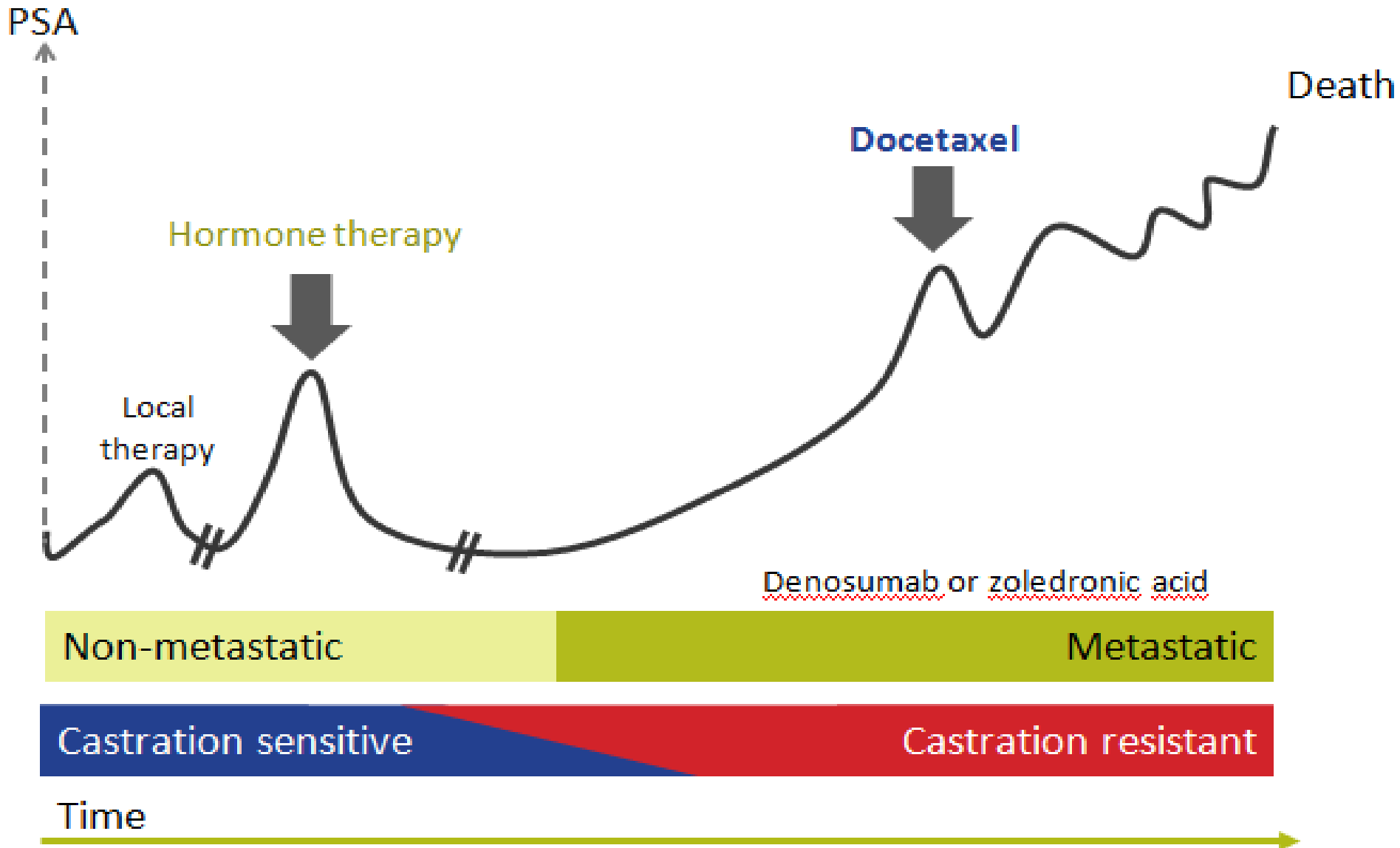
Qual o papel da terapêutica local na doença oligometastática?



As vantagens de remover o foco tumoral primitivo:

- **melhor controlo local da doença**, diminuindo a probabilidade de complicações
- **citorredução**, melhorando a resposta a terapêuticas sistémicas
- **diminuição da metastização** de novo a partir da próstata.

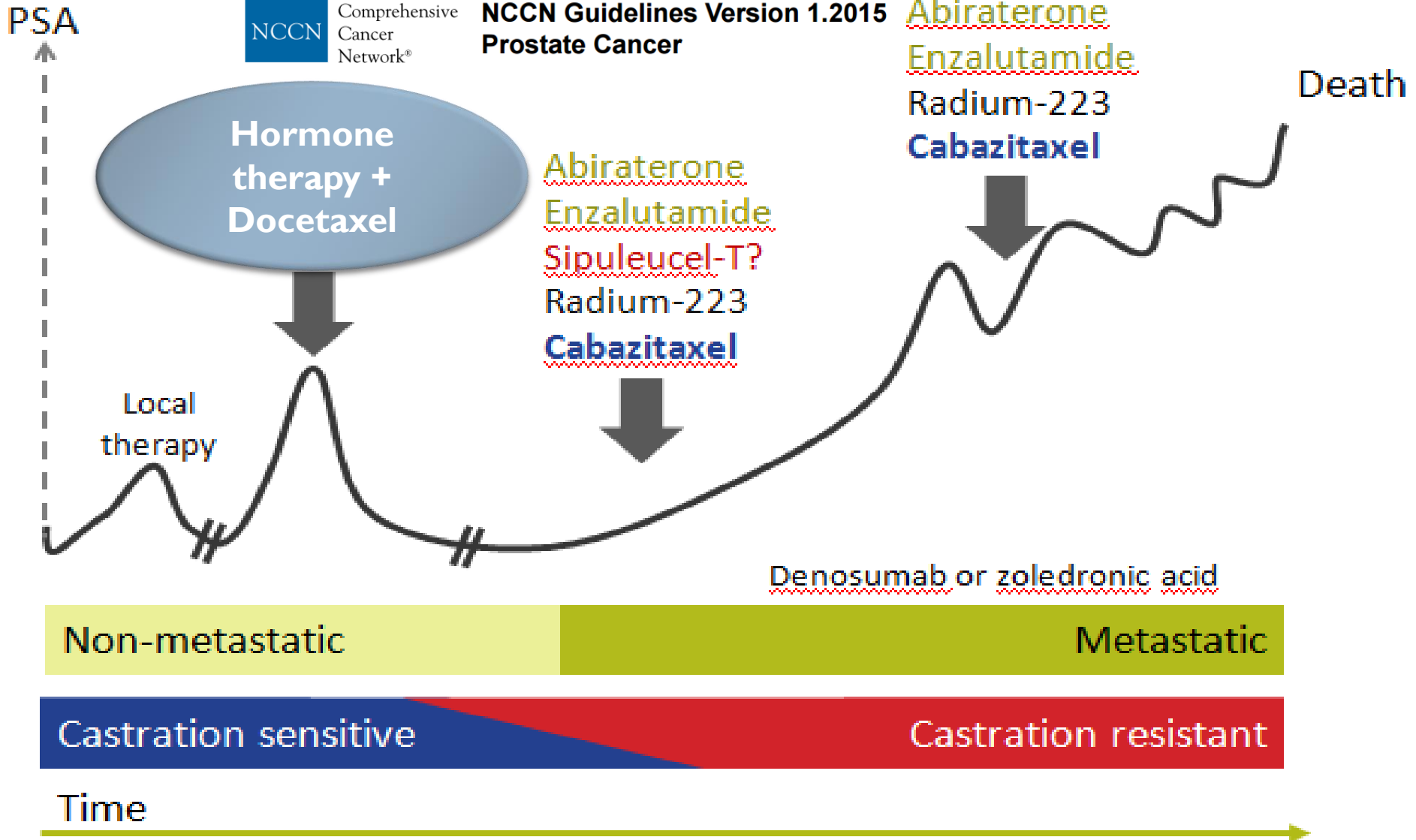
Quimioterapia CaP < 2010



Quimioterapia CaP em 2016-2017



NCCN Guidelines Version 1.2015
Prostate Cancer

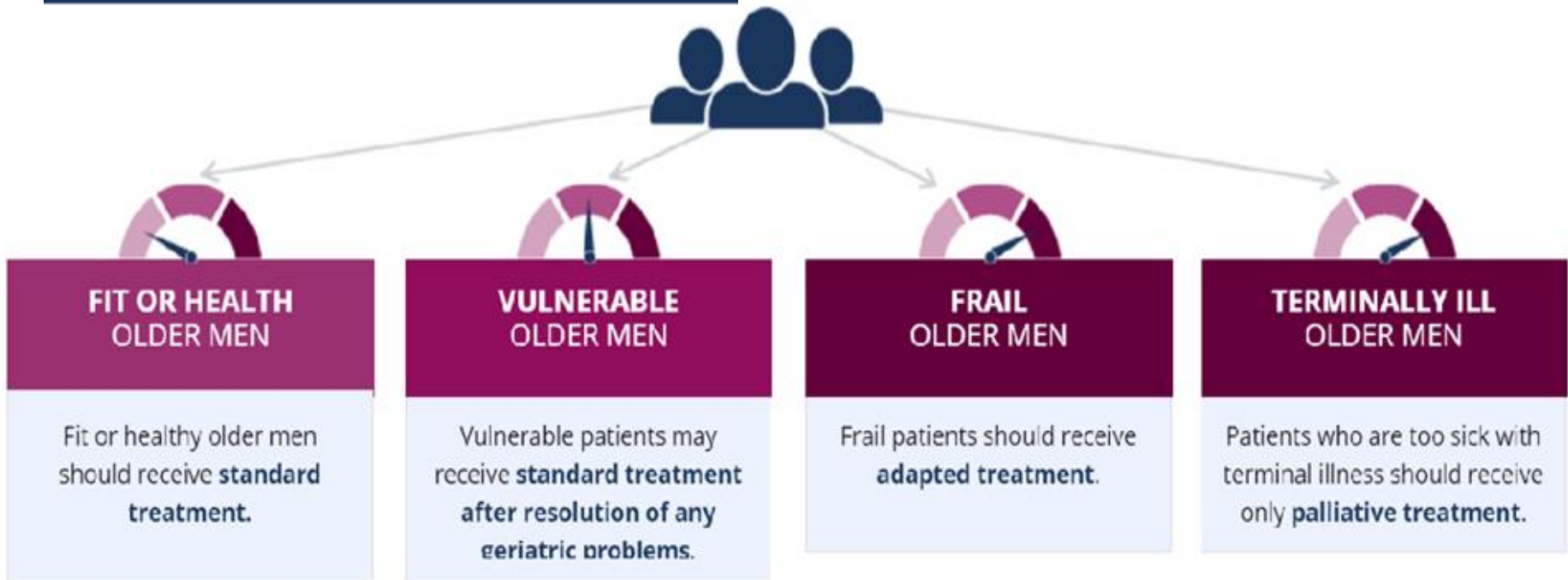


Tratamento do CaP metastizado no Idoso

- ▶ A idade média de diagnóstico do CaP é 68 anos. Cada vez são realizados diagnósticos em homens mais idosos – problema de sobre-diagnóstico e sobre-tratamento.
- ▶ No idoso, o CaPm deve ser tratado consoante o PS e não de acordo com a idade.

G8 geriatric assessment screening test

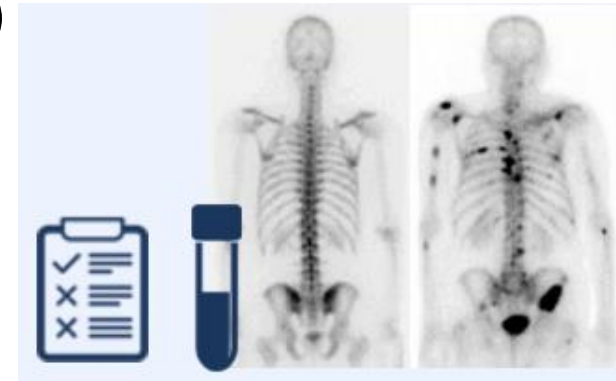
-- “Fit”; “Vulnerable”; Frail”



Follow-up no CaPm


- ▶ **Objectivos do follow-up:**
 - ▶ Monitorizar a resposta e a compliance ao tratamento
 - ▶ Detetar complicações (CaP e HT)
 - ▶ Orientar tratamento sintomático paliativo

- ▶ **Avaliação de Base (depois cada 3meses)**
 - ▶ Clínica
 - ▶ Laboratorial (hemograma, BQ, PSA_t)
 - ▶ Histológica (Grau de Gleason)
 - ▶ Imagiologia (TC; Cintigrafia Óssea)



Follow-up Clínico:

- ▶ Avaliar eficácia do tratamento e complicações (tratamento e e da doença)




Invasão do aparelho urinário superior

- A invasão da bexiga pelo CaP ou as adenopatias ilíacas podem obstruir os ureteres - **Nefrostomias ou Stents (duplo J)**



Sintomas urinários (obstrução)

Evitar – **RTU-P paliativa ou algaliação**



Hematúria – Ca. próstata

- **RTU-P paliativa / RT hemostática ± transfusão sanguínea**



Dor óssea inicial

- Aliviada pela **castração** ou **analgesia**.

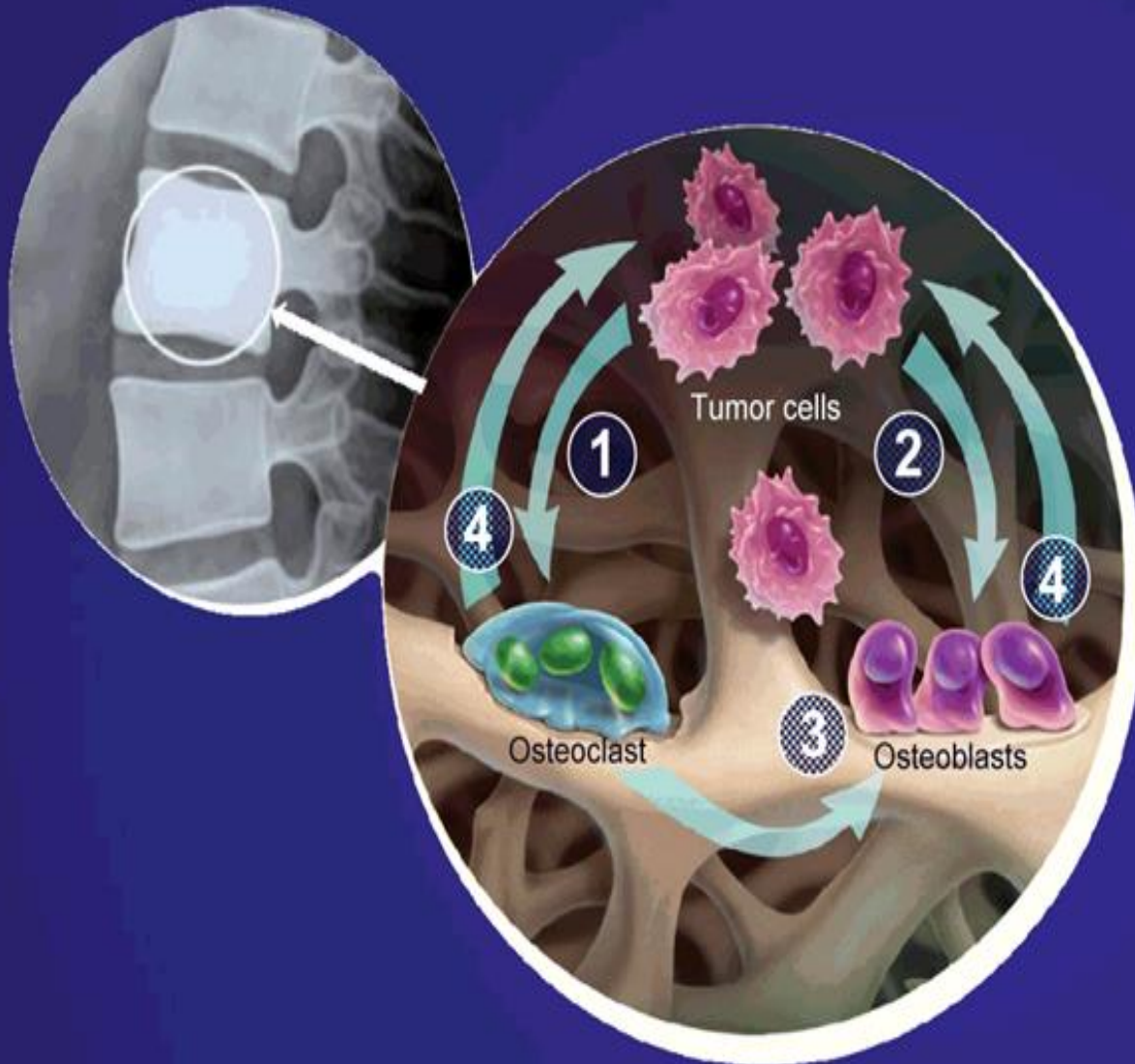


Dor óssea secundária

Excluir:

- Fractura (osteoporótica/ patológica)
- Compressão medular
- Status de resistência à castração

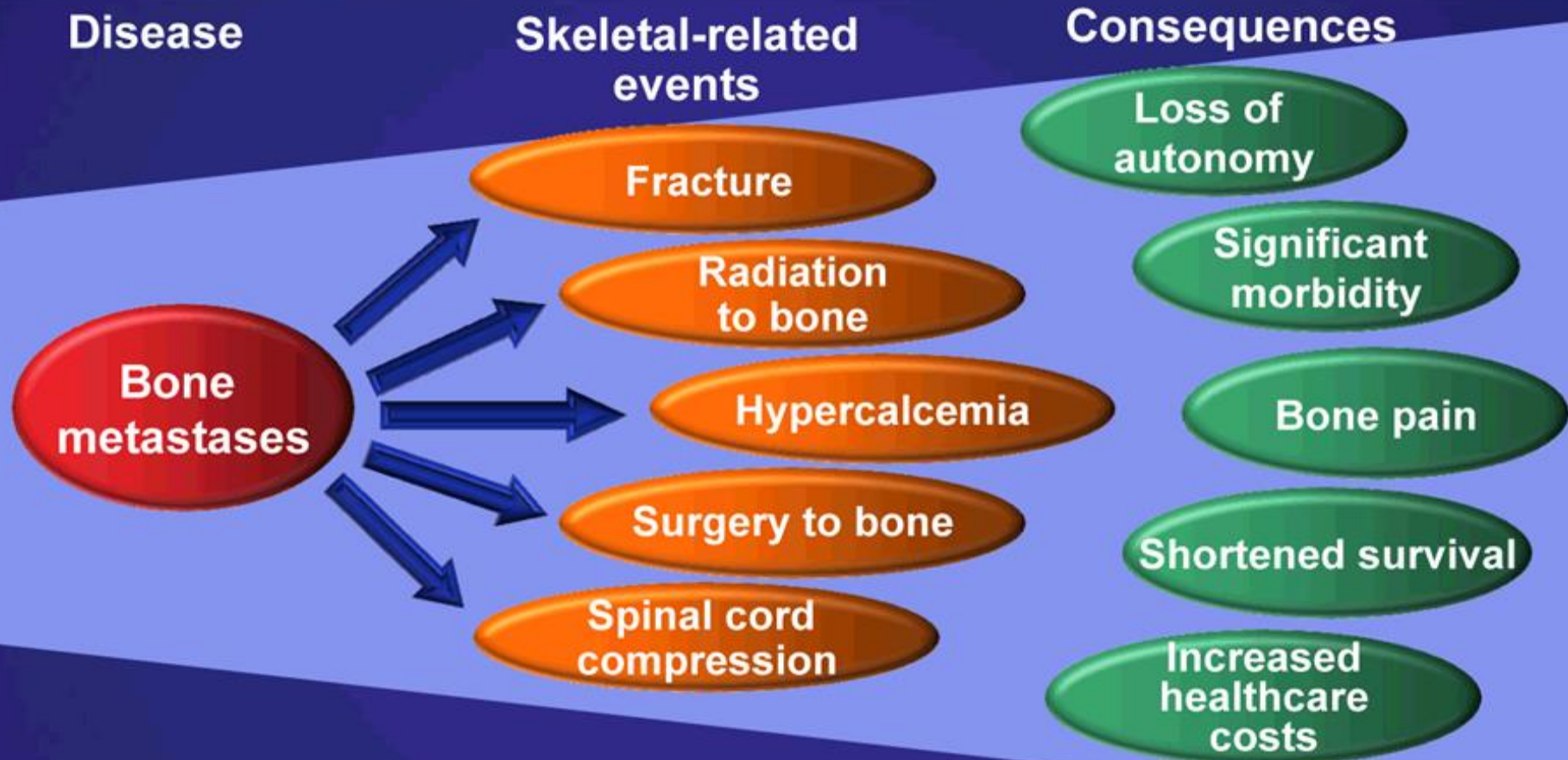
Metástases Ósseas



Metástases Osteoblásticas

- 1) Células tumorais (fatores humorais) estimulam a atividade **osteoclástica**.
- 2) Células tumorais (fatores de crescimento) estimulam a atividade **osteoblástica**.
- 3) Osteoblastos produzem osso em excesso mas estruturalmente fraco.
- 4) Osteoblastos e osteoclastos libertam ambos fatores de crescimento que estimulam o crescimento tumoral.

Metástases Ósseas- Complicações



Fracturas
Patológicas

Compressão
Medular

Necessidade de RT

Follow-up Bioquímico:



PSA

- PSA é um bom marcador de CaPm. Colher cada 3-6 meses. No CPRCm – menos relevante.



Testosterona

- 13-38% dos doentes tratados com agonistas LHRH falham em atingir os níveis de castração (testosterona < 50 ng/ml). Medir testosterona após 3-6 meses de tto.



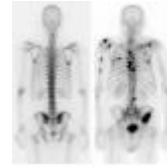
Hemoglobina

- A queda da hemoglobina após 3-6 meses de terapêutica antiandrogénica associa-se a menor PFS e OS e pode explicar os sintomas de astenia.



Creatinina (retenção urinária?/ obstrução uretérica bilateral?);
Provas de função hepática (hepatotoxicidade da HT? ou metástases);
F.Alcalina (metastização óssea e osteoporose)

Follow-up Imagiológico:



Assintomático
PSAt estável

Não pedir exames de
imagem

Doente castrado, com sintomas ósseos e PSAt
em progressão ou se consideramos alterar tto

Cintigrafia óssea

Suspeita de
progressão da
doença

TC + Cintigrafia óssea

TC mostra doença ganglionar, visceral ou doença óssea metastática e potenciais consequências do cancro no aparelho urinário

Follow-up Imagiológico (novos exames):

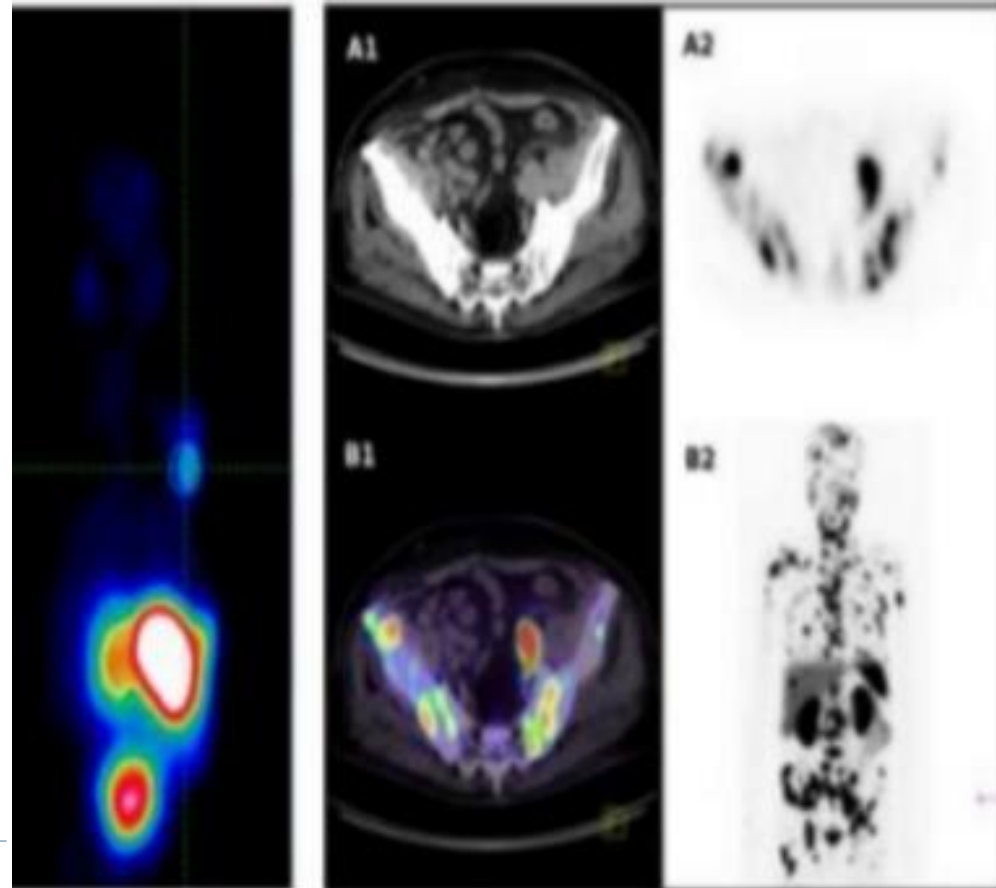
RMN de Corpo Inteiro -Met ósseas e viscerais; superior à PET-colina na detecção de Met ósseas, mas a PET-colina é mais específica (experimental).

PET Colina

- S (55-96%) ; E (57-100%)
- Deteta múltiplas metástases onde a cintigrafia só deteta 1 metástase
- Limitada na detecção de adenopatias
- Pode alterar a decisão terapêutica em 18-48% casos vs cintigrafia óssea
- Tx detecção 54,5% para PSA 1-2 ng/ml

PET PSMA

- Parece ser superior à PET Colina



CaP Metastizado Resistente à Castração (CPRC)

▶ Definição CPRC: progressão da

- ▶ testosterona sérica e
- ▶ PSA ou
- ▶ radiológica,



apesar da terapêutica antiandrogénica (2 parâmetros).



SERUM TESTOSTERONE LEVEL

< 50ng/dL or 1.7nmol/L



BIOCHEMICAL PROGRESSION

Three consecutive rises in PSA 1 week apart resulting in two 50% increases over the nadir, with PSA > 2 ng/mL

OR

RADIOLOGICAL PROGRESSION

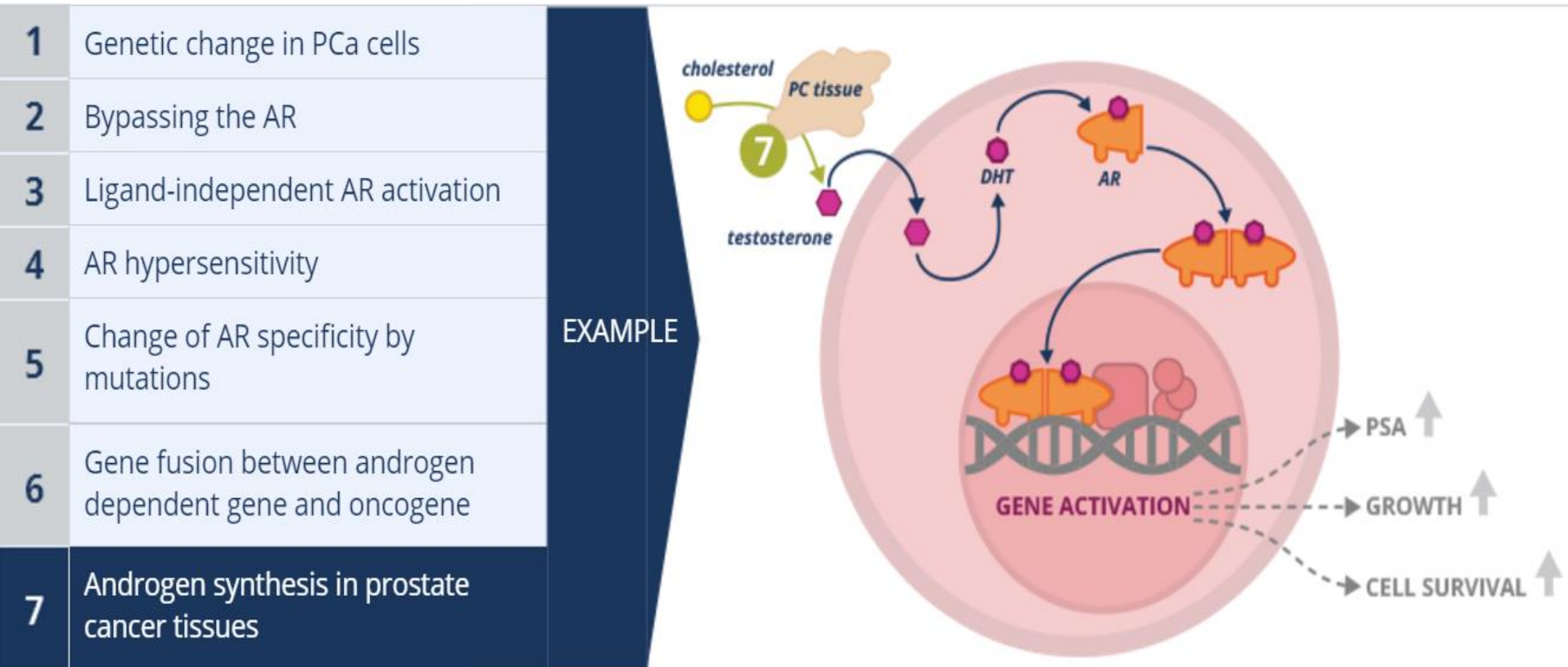
The appearance of two or more new bone lesions on bone scan or enlargement of a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

- ▶ **Mecanismo não totalmente esclarecido.**

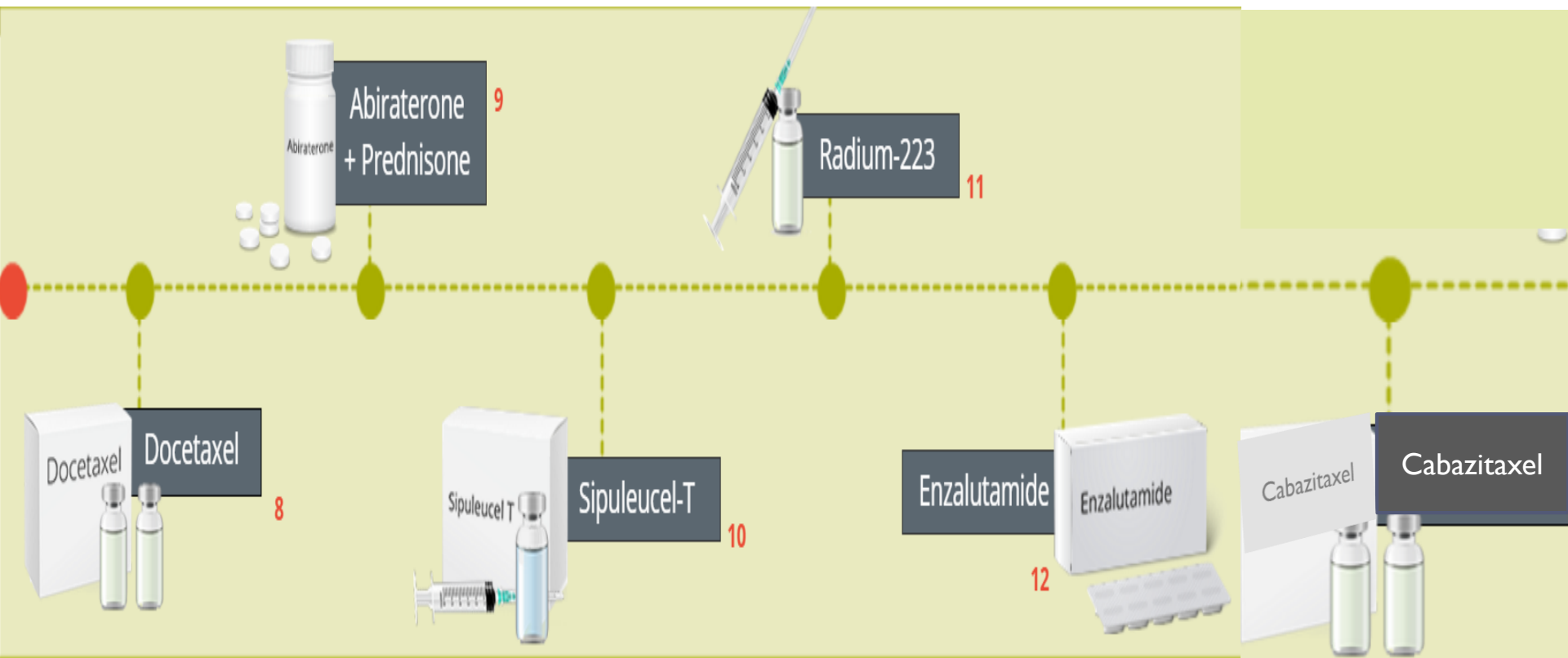


Mecanismos de resistência à castração

- ▶ O tumor adapta-se à terapêutica antiandrogénica.
- ▶ 7 modos diferentes dependentes ou não dos RA.



Terapêutica disponível para o CPRC



Terapêutica para o CPRC

Novos Agentes Hormonais

- ▶ No contexto de CPRC, a Abiraterona e a Enzalutamida são usados para inibir a sinalização androgénica.

Abiraterona (+PDN)

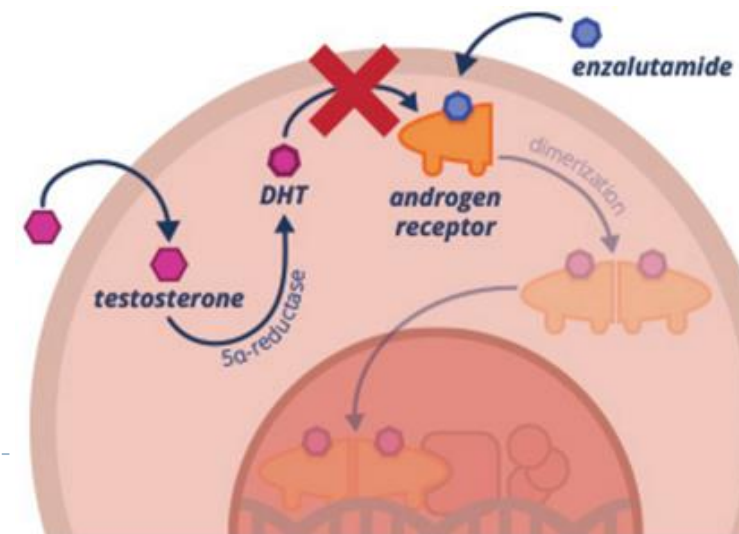


- ▶ Diminui a síntese de androgénios nos testículos e na SR e a síntese de testosterona no CaP ao **inibir a enzima CYP17**.
- ▶ **Pós-QT:** OS 15,8 M x 11,2 M; PFS 5,6 M x 3,6 M
- ▶ **Pré-QT:** OS 34,7 M x 30,3 M; PFS 16,5 M x 8,3 M

Enzalutamida



- ▶ Anti-androgénio que se liga aos RA,
- ▶ Inibe a translocação do R para o núcleo, inibindo a ligação do R ao DNA.



Enzalutamida

- ▶ **Pós-QT:** OS 18,4 M x 13,6 M; PFS 8,3 M x 2,9 M
- ▶ **Pré-QT:** OS 32,4 M x 30,2 M; PFS NA x 3,9 M

Quimioterapia e Mecanismo de Ação

- ▶ No CaP, o **Docetaxel** e o **Cabazitaxel** interferem com a divisão celular.
- ▶ Ambos melhoram a OS e a PFS vs Mitoxantrona

DOCETAXEL & CABAZITAXEL



- ▶ São taxanos (teixo).
- ▶ Inibem a dinâmica da mitose ao ligar-se aos microtúbulos intracelulares e impedirem a anafase.

Docetaxel: OS 18,9 M q 3w vs 16,5 M;
PFS 6,3 M x 3,2 M

Cabazitaxel: OS 15,1 M x 12,7 M;
PFS 2,8 M x 1,4 M

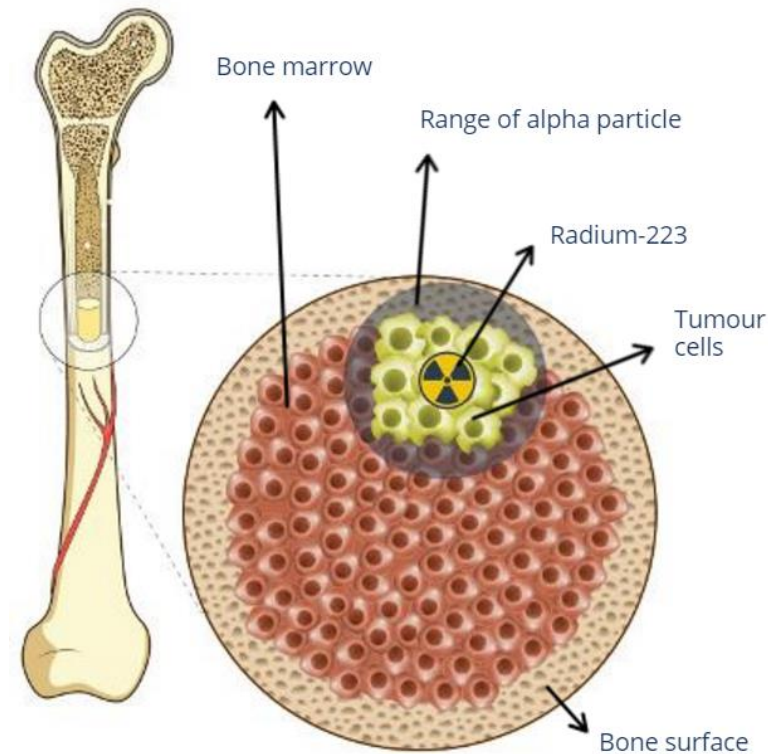


Agentes que atuam no osso

RADIUM-223



- ▶ Ra-223 é um agente que tem as metástases ósseas como alvo.
- ▶ Impede a divisão celular.
- ▶ Ra-223 é um emissor de radiação α com mimetismo para o cálcio.
- ▶ Raio de alcance 100 μm (10 céls).
- ▶ Parker (2013)
 - ▶ OS 14,9 M x 11,3 M (placebo) ($\Delta = 3,6$ M)
 - ▶ PFS 3,6 M x 3,4 M

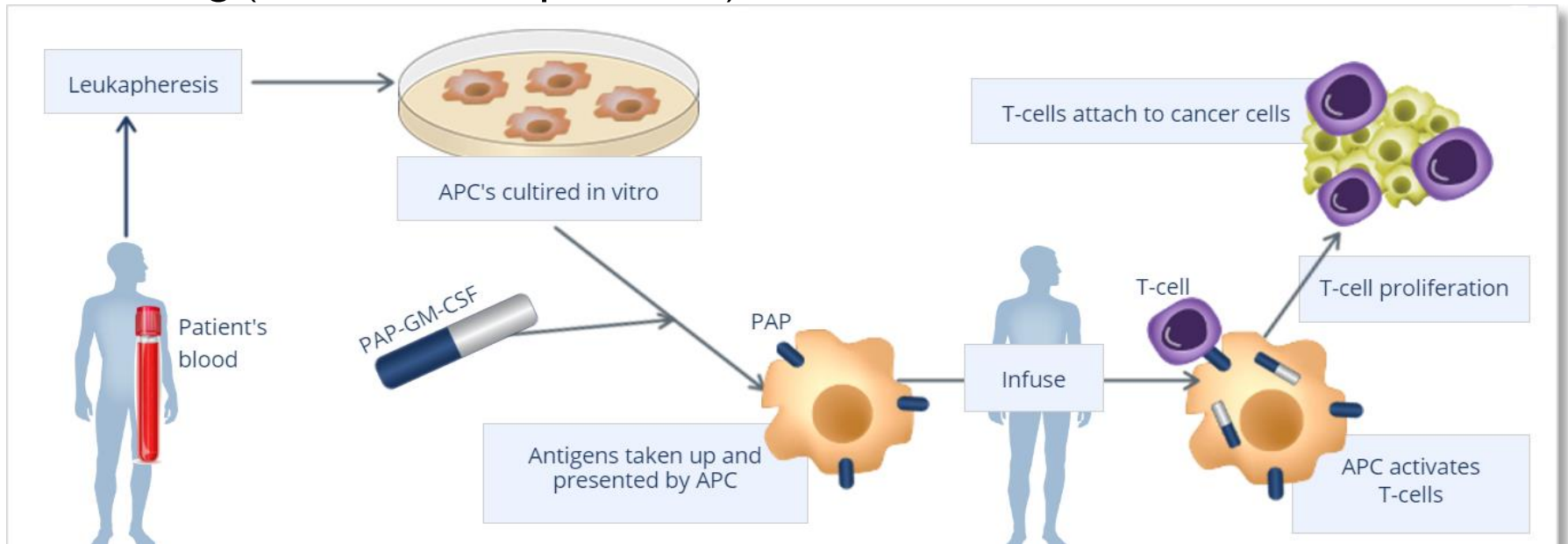


Vacinas

SIPULEUCEL T



- ▶ Immunoterapia: faz o sistema imune do doente atacar as cél. neoplásicas.
- ▶ Células mononucleares autólogas são ativadas *in vitro* por exposição a um Ag fosfatase ácida prostática e GM-CSF.
- ▶ Estas células são re-introduzidas no corpo do doente e induzem uma imunidade contra o Ag (fosfatase ácida prostática) contido nas células tumorais.



OS 25,8 meses x 21,7 meses e PFS 3,7 meses x 3,6 meses (**\$ 93 000**)

Agentes de Suporte

- ▶ Aliviam sintomas e previnem eventos ósseos (RT, # patológica, compressão medular).
- ▶ Não melhoram o prognóstico.

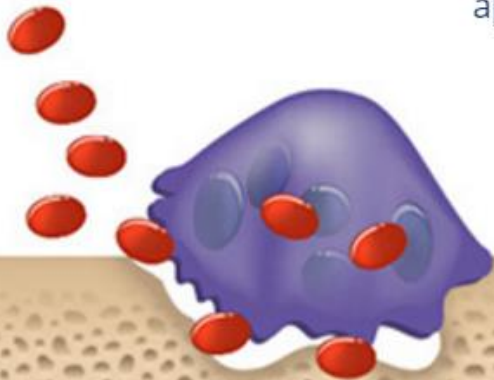
BIFOSFONATOS

Ácido Zoledrónico:

- **Inibe os osteoclastos** inibindo assim a reabsorção óssea – diminui SRE
- **Inibe a adesividade tumoral** ao osso
- **Reduz a dor**

Bisphosphonates

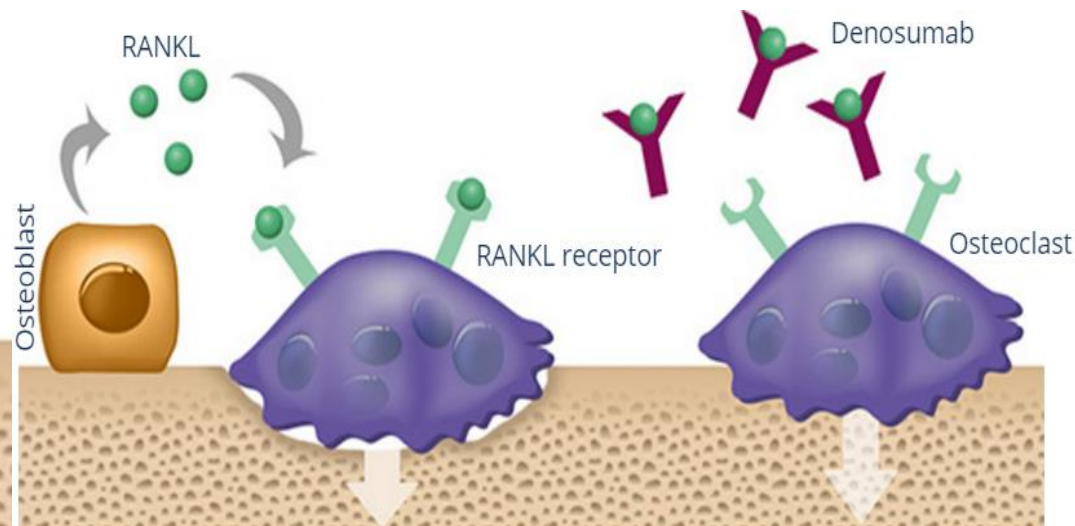
Osteoclast in apoptosis



INIBIDORES DOS LIGANDOS RANK

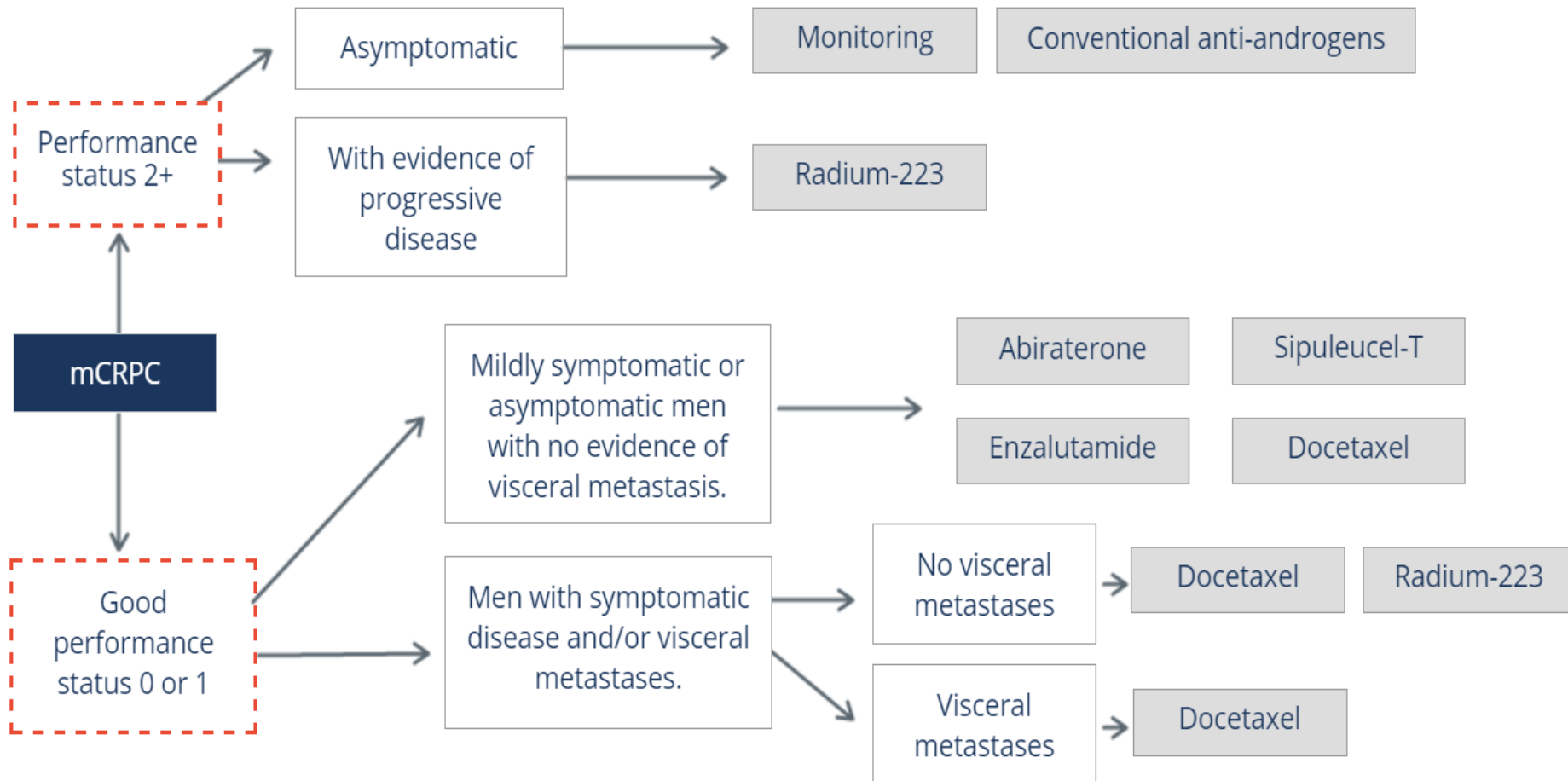
Denosumab:

- **Ac contra o RANKL** (recetor ativador do ligando nuclear fator kB).
- **Papel importante na função osteoclástica.**



Tratamento do CPRC – 1ª Linha

Algoritmo de decisão (Guidelines EAU 2016):



Tratamento do CPRC – 2ª Linha (Guidelines EAU 2016)

Abiraterona

Pós Docetaxel ECOG PS 2; Benefício significativo em met viscerais; sintomático ou assintomático; sem contra-indicações para tratamento com corticóides

Enzalutamida

Pós Docetaxel ECOG PS 2; Benefício significativo em met viscerais; sintomático ou assintomático; sem epilepsia ou fatores de risco

Docetaxel

Re-challenge é opção de boa resposta à 1º linha QT

Cabazitaxel

Pós Docetaxel ECOG PS 0-1; cuidado em doentes fragilizados e em risco de neutropenia febril

Ra-223

Pós Docetaxel Metástases ósseas sintomáticas (>2 met ósseas); Contra-indicado se met viscerais

Sipuleucel-T

Pós Docetaxel Pelo menos 3 meses após QT; possivelmente pouco eficaz se massa tumoral maior



Tratamento dos efeitos adversos

Treatment	Management	Side effects	Preventing side effects	Contraindications
Abiraterone	oral administration with Prednisone/Prednisolone	urinary tract infection, fluid retention/oedema, hypokalaemia, hypertension, hepatotoxicity, heart failure	administration of Prednisolone/Prednisone. Reduce dosage if liver enzymes >5 fold. Stop therapy if liver enzymes >20 fold.	liver dysfunction (Child Pugh C)
Enzalutamide	oral administration	headache, mental impairment, seizures	exclusion of patients at risk for seizures	when risk factors for seizure are present
Docetaxel	intravenous administration together with Prednisone/ Prednisolone starting prior to chemotherapy	neutropenia, anaemia, peripheral neuropathy	G-CSF, reduce dosage if (febrile) neutropenia or severe peripheral neuropathy	neutropenia <1500/mm ³ , severe liver dysfunction
Cabazitaxel	intravenous administration together with Prednisone/ Prednisolone, pre-treatment with antihistamines (H1 and H2) and corticosteroids	leukopenia, neutropenia, anaemia, allergic reaction, diarrhoea	pre-treatment with corticosteroids and antihistamines, reduce dosage if (febrile) neutropenia or severe peripheral neuropathy, stop therapy if renal failure ≥ grade 3 CTCAE	neutropenia <1500/mm ³ , severe liver or renal dysfunction
Radium-223	intravenous administration; no calcium, phosphate or Vit D3 prior to therapy	thrombopenia, neutropenia, leukopenia	check neutrophils, thrombocytes and hemoglobin before treatment	no known contraindications

Terapêutica paliativa da Dor

Escada de Alívio da Dor da OMS:

- 1) Dor ligeira
- 2) Dor moderada
- 3) Dor severa

▶ + Corticóides

