

Simpósio Satélite - Astellas



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

-- Câncer de Próstata Avançado Hormonio Sensível --

Fabio Kater

MMH, masc, 68 anos

HPMA:

06/06/2000: Bx Adenocarcinoma Gleason 5 (2+3) em 2 fragmentos de 6; PSAi: ???

2º semestre/2000: Prostatectomia radical → AP: ???

2004: PSA: 4,0 ng/mL

- RDT próstata → PSA após 0,20 ng/mL

2011: PSA: 1,2 ng/mL



MMH, masc, 68 anos

HPMA:

Nov/11: Iniciou Bicalutamida mantido → PSA em torno de 1,3 ng/mL

Mai/14: PSA 4,94 → Iniciou Gosserrelina + Bicalutamida

Jun/14: PSA 2,30 ng/mL

Nov/14: PSA 12,0 ng/mL + Cintilografia óssea com lesões ósseas*

➤ Iniciado DES 2x/dia + Ac. Zoledrônico e mantido Gosserrelina

**exame indisponível*



MMH, masc, 68 anos

HPMA:

Maio/15: PSA 48 ng/mL

Julho/15: PSA 100 ng/mL; Testosterona 14 ng/dL

Agosto/15: PSA 100 ng/mL

→ Iniciado Ciproterona + Leuprorrelina + Ac Zoledrônico mensal

17/09/2015: PSA > 100 ng/mL



MMH, masc, 68 anos

1ª consulta no serviço (dezembro/2016)

Dor óssea não contínua tratada com oxicodona, se necessário

Hematúria intermitente

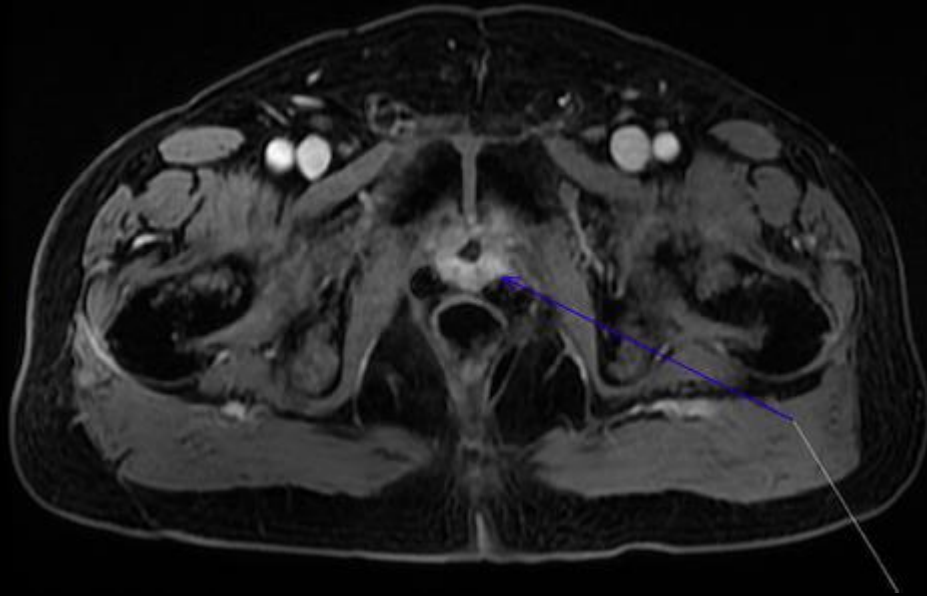
Hb: 10,7; Fosfatase Alcalina: 110; DHL: 167 (VR < 248); Albumina: 4,3

17/12/16: PSA: 208 ng/mL



MMH, masc, 68 anos

RM A/P (01/12/16): espessamento parietal no assoalho da bexiga urinária (1,8 x 0,8 cm)



MMH, masc, 68 anos

TC (29/11/16): lesões ósseas difusas pelo arcabouço ósseo



MMH, masc, 68 anos

1ª consulta no serviço

17/12/16: PSA: 208

→ iniciado **Enzalutamida 160mg/dia**

Mantido Leuprorrelina 7,5mg mensal + Ác Zoledrônico semestral (início 11/2014)



MMH, masc, 68 anos

Desde março/17 evoluindo com piora da hematúria

Abril/17: Avaliação de resposta após **4 meses** de uso de Enzalutamida:

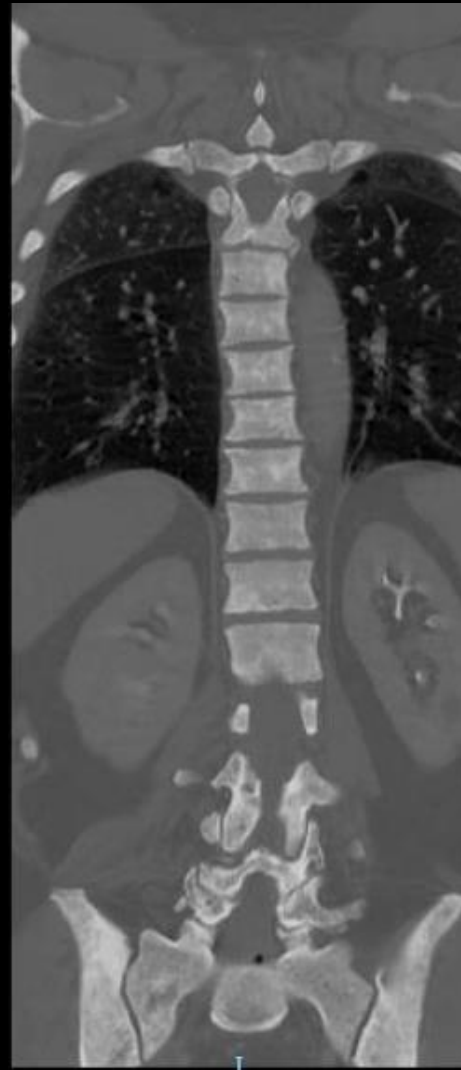
- DE osso e discreto aumento de lesão primária (1,8cm → 2,1cm)
- Redução >50% de PSA (**89**)

→ Mantida enzalutamida

MMH, masc, 68 anos

TC coluna Tóraco-Lombar (10/04/17):

Presença de lesões ósseas distribuídas difusamente nos corpos vertebrais dorsais, lombares e sacros avaliados, evolutivamente estáveis



MMH, masc, 68 anos

TC Torax (10/04/17): Ao estudo evolutivo, não houve modificação significativa na apresentação do comprometimento difuso das estruturas ósseas do arcabouço torácico e cintura escapular, caracterizado por lesões blásticas



I



I

MMH, masc, 68 anos

RM A/P (10/04/17): Discreto aumento (1,8 → 2,1 cm) do espessamento parietal no assoalho da bexiga urinaria em decorrência de 2 formações endofíticas, sugerindo, por seu crescimento e características de sinal, tratarem-se de lesões com tecido neoplásico viável



MMH, masc, 68 anos

17/12/16 → iniciado **Enzalutamida 160mg/dia**

Hematúria estável

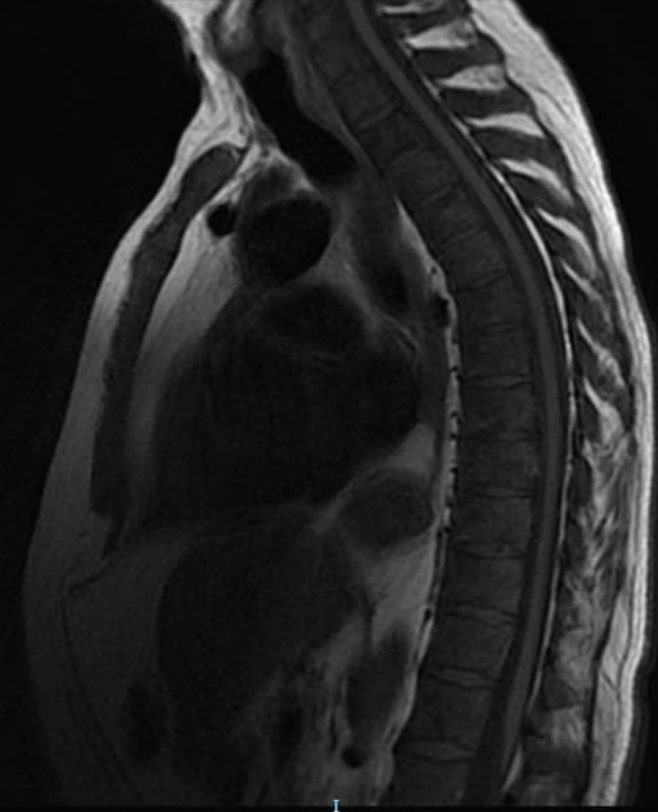
Maio/17: Avaliação de resposta após **6 meses** de uso de Enzalutamida:

- DE óssea e DE lesão primária (2,1cm)
- Aumento de PSA (**113**)



MMH, masc, 68 anos

RM Coluna Torácica e Lombossacra (29/05/17): DE óssea



MMH, masc, 68 anos

RM AP (29/05/17):

Permanece de aspecto semelhante a área de espessamento parietal no assoalho da bexiga urinária



MMH, masc, 68 anos

HPMA:

17/12/16: PSA: 208 → iniciado **Enzalutamida 160mg/dia**

Ago/17: Avaliação de resposta após **8 meses** de uso de Enzalutamida:

- DE osso e estabilidade de lesão primária (2,1cm)
- Aumento de PSA (**158**)
- Hematúria → Anemia



MMH, masc, 68 anos

HPMA:

17/12/16: PSA: 208 → iniciado **Enzalutamida 160mg/dia**

Nov/17: Avaliação de resposta após **11 meses** de uso de Enzalutamida:

- DE osso e estabilidade de lesão primária (2,1cm)
- Aumento de PSA (**260**)
- Anemia sintomática (Hb: 7,0) → Tx 02 CHIFs
- → **13 a 21/11/17: SBRT hemostática** na lesão localizada no **assoalho da bexiga** (30 Gy em 5 frações)



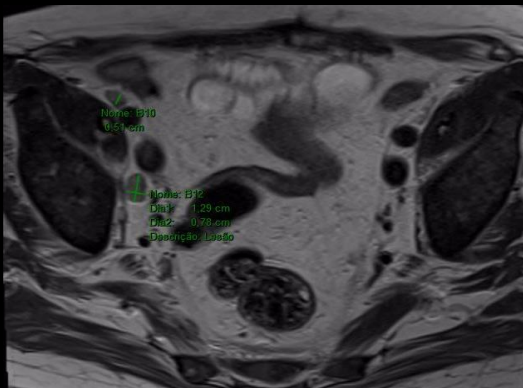
MMH, masc, 68 anos

RM Coluna Total (15/12/17): SEM alterações evolutivas, comparado à imagem de 08/11/17

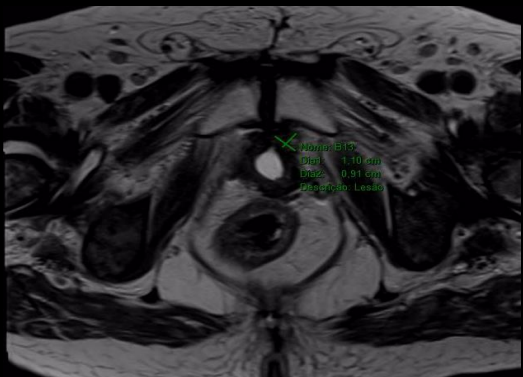


MMH, masc, 68 anos

RM Abdomo/Pelve (15/12/17): Comparação com imagem de 08/11/17



Linfonomegalias na cadeia obturatória direita, uma evoluindo com discreto aumento em suas dimensões (mede 1.3 cm x 0.8 cm; media 1,1 x 0,6 cm) , outra com discreta redução (mede 0,8 no menor eixo; media 1,1 cm).

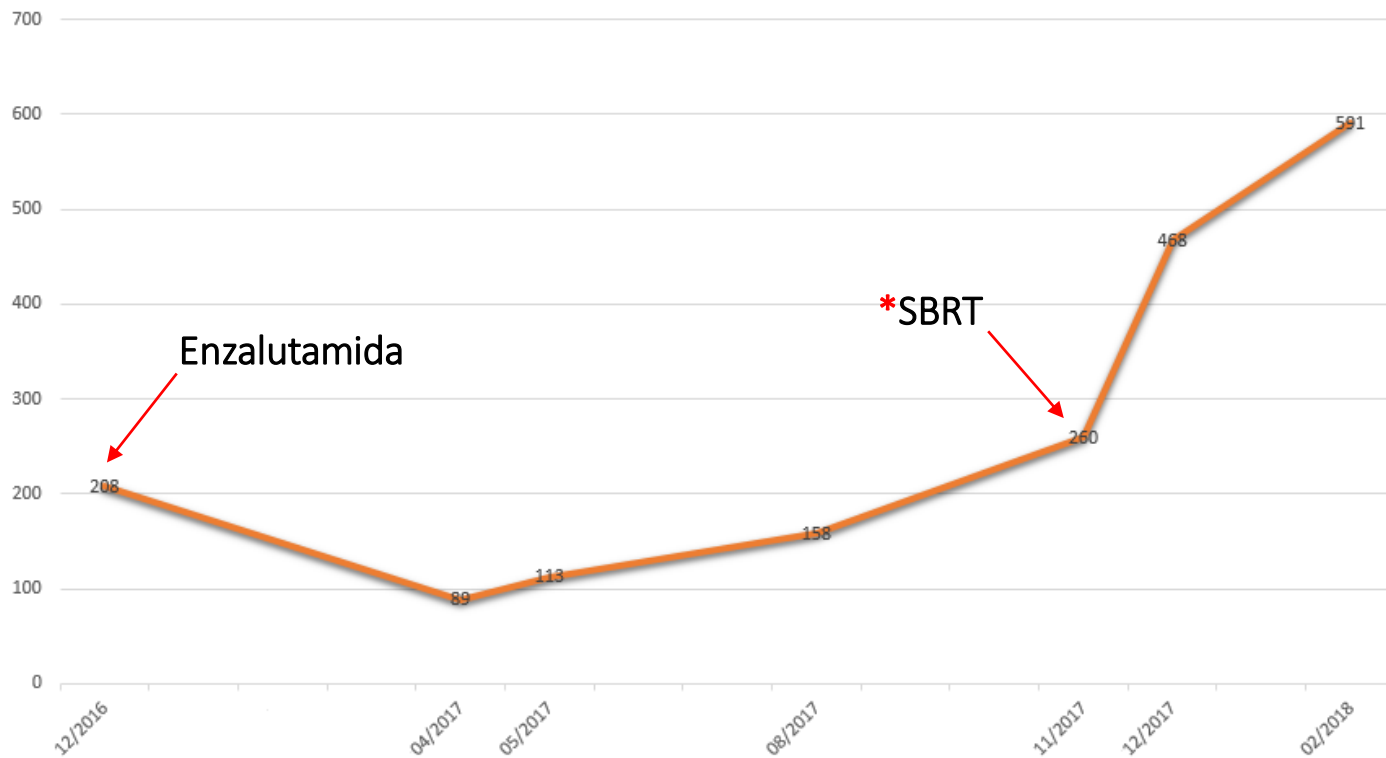


Redução nas dimensões da formação tecidual no assoalho da bexiga urinária, junto ao leito cirúrgico prostático; mede atualmente 1.1 cm x 0.9 cm (media 1,4 x 1,9 cm no estudo prévio).

Permanecem SEM alterações significativas as lesões heterogêneas com baixo sinal em T1 comprometendo difusamente as estruturas ósseas avaliadas da coluna vertebral, da bacia e porções identificadas dos fêmures, sugerindo envolvimento neoplásico secundário.

MMH, masc, 68 anos

Evolução do PSA (ng/ml)



*Como, do ponto de vista radiológico, é possível categorizar como progressão apenas a lesão infiltrativa de assoalho vesical e a mesma será submetida a tratamento radioterápico, optamos por:

1. Manter Enzalutamida
2. Tratamento radioterápico de lesão intravesical
3. Considerar como parâmetros de progressão tanto o PSA quanto a hematúria (níveis de Hb)



MMH, masc, 68 anos

Impressões Médicas:

1. Adenocarcinoma de próstata S/P PR com recidiva S/P RDT S/P Recidiva e metástases ósseas- castração + bloqueio periférico S/P Progressão

Enzalutamida X 12 meses

Do ponto vista clínico: ausência de hematúria, mantendo anemia. Perda de peso relacionado a inapetência.

Sem dores. Tabagista ativo

Toxicidade ao tratamento: fraqueza de MMII discreta, diarreia g1

Avaliação de resposta após 12 meses de uso de Enzalutamida:

→ DE osso, com progressão de lesão primária (1,8 → 2,1 cm) tratada com SBRT (nov/17)

→ Aumento de PSA (21.02.18: 591)

→ Bicitopenia (anemia g3 e plaquetopenia g2)

Opções:

1.QT (Docetaxel)

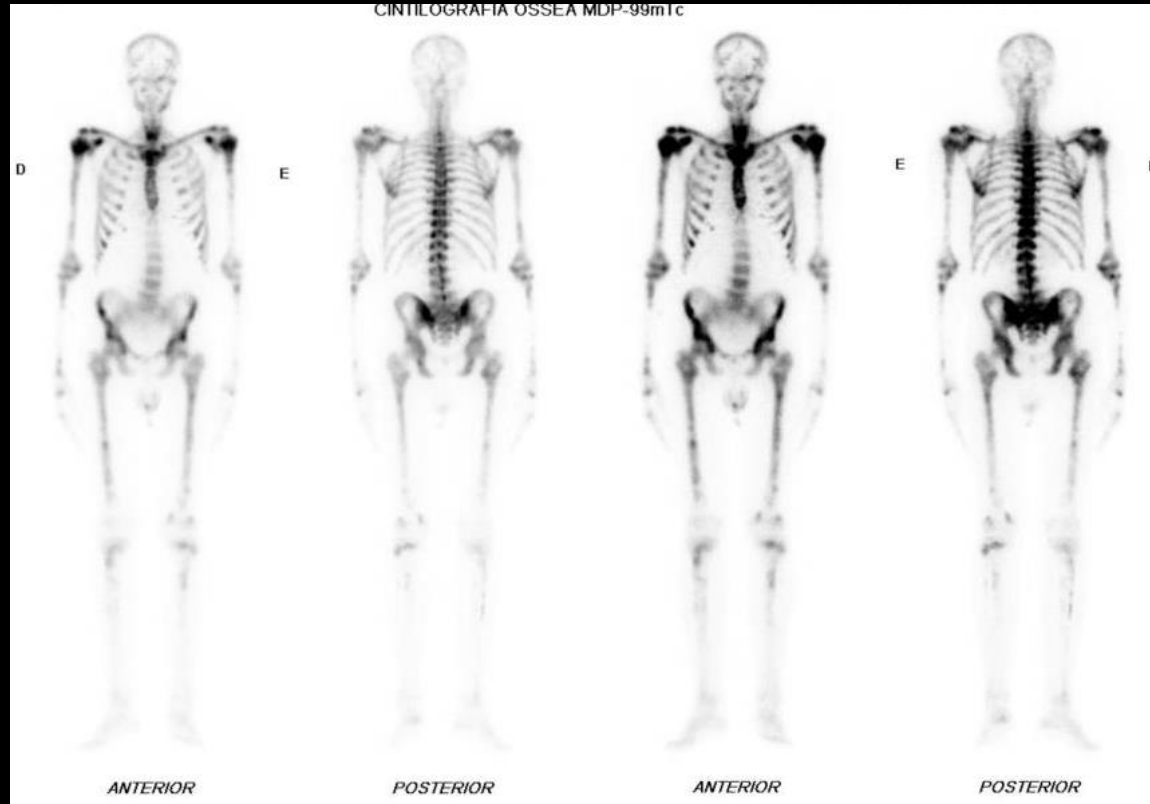
2.Radium-223

3.Manter Enzalutamida



MMH, masc, 68 anos

CO (17/01/18): Análise comparativa com RM do abdômen total (16/12/2017) e das colunas cervical, torácica e lombossacra (15/12/2017) e TC do tórax (10/04/2017) → estabilidade de lesões



MMH, masc, 68 anos

Impressões Médicas:

1. Adenocarcinoma de próstata S/P PR com recidiva S/P RDT S/P Recidiva e metástases ósseas- castração + bloqueio periférico S/P Progressão

Enzalutamida X 12 meses

Do ponto vista clínico: ausência de hematúria, mantendo anemia. Perda de peso relacionado a inapetência.

Sem dores. Tabagista ativo

Toxicidade ao tratamento: fraqueza de MMII discreta, diarreia g1

Avaliação de resposta após 12 meses de uso de Enzalutamida:

→ DE osso, com progressão de lesão primária (1,8 → 2,1 cm) tratada com SBRT (nov/17)

→ Aumento de PSA (21.02.18: 591 ng/mL)

→ Bicitopenia (anemia g3 e plaquetopenia g2)

Conduta:

→ **Radium-223**

1ª dose 26/02/18



Definição de resistente à castração

Table 20.1: Definition of CRPC

Castrate serum testosterone < 50 ng/ml or 1.7 nmol/L plus either:

Biochemical progression: Three consecutive rises of 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 bone lesions on bone scan or enlargement of a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in solid tumours) (22).

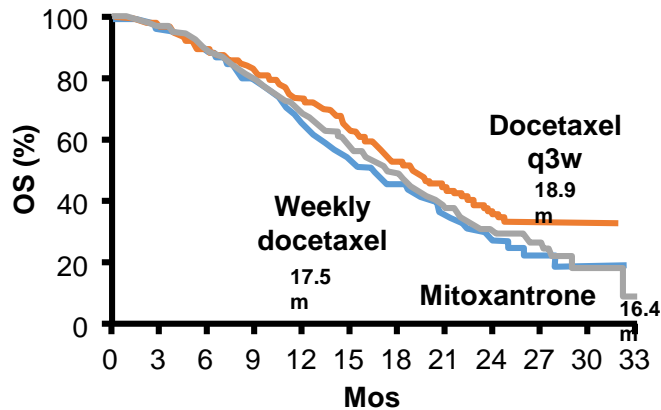
“Verdades” sobre quimioterapia

- Utilizamos quimio para pacientes mais sintomáticos = dor
- Utilizamos mais quimio para aumentar a taxa de resposta
- Utilizamos mais quimio para pacientes com doença visceral

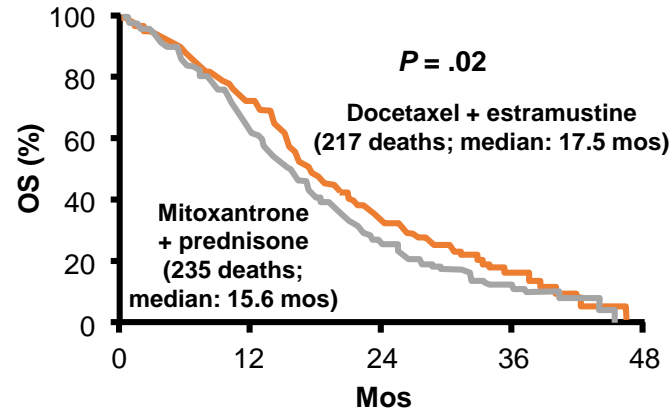


Quimioterapia CPRC - Docetaxel

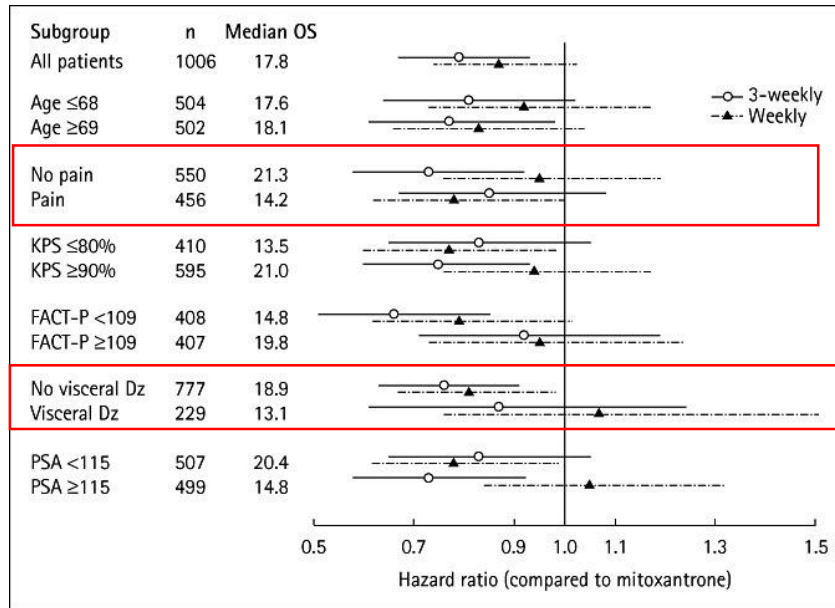
TAX-327: Docetaxel aumentou sobrevida e taxa de resposta de PSA, controle de dor e melhora da qualidade de vida



SWOG 99-16: Docetaxel/estramustine melhorou sobrevida mediana



“Verdades” de quimio - mais sintomáticos



Menor benefício para sintomáticos

Menor benefício para doença visceral



“Verdades” de quimio - aumentar a taxa de resposta

	Docetaxel q21d	Docetaxel q7d	Mitoxantrona	p
RR PSA	45%	48%	32%	0.0005
RR Mensurável	12%	8%	7%	0.1
RR Dor	35%	32%	21%	0.01
Melhora QoL	22%	23%	13%	0.009

➤ Sem diferença entre os braços no que diz respeito a taxa de resposta RECIST



Manipulação Hormonal 2ª Linha Hormonioterapia “Vintage”

Retirada de Anti-androgênio	15-30%
Bicalutamida	25%
Nilutamida	25%
DES	30-55%
PC-SPES	40-50%
Cetoconazol (+ corticoide)	20-60%
Glucocorticóide	20-80%
Acetato de Megestrol	15%

Taxa de resposta de
PSA – seria
endpoint?

- **Duração Média 2-4 meses (limitada)**
- **Sem ganho de Sobrevida Global**



Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy

T.M. Beer, A.J. Armstrong, D.E. Rathkopf, Y. Loriot, C.N. Sternberg, C.S. Higano, P. Iversen, S. Bhattacharya, J. Carles, S. Chowdhury, I.D. Davis, J.S. de Bono, C.P. Evans, K. Fizazi, A.M. Joshua, C.-S. Kim, G. Kimura, P. Mainwaring, H. Mansbach, K. Miller, S.B. Noonberg, F. Perabo, D. Phung, F. Saad, H.I. Scher, M.-E. Taplin, P.M. Venner, and B. Tombal, for the PREVAIL Investigators*

1 junho 2014

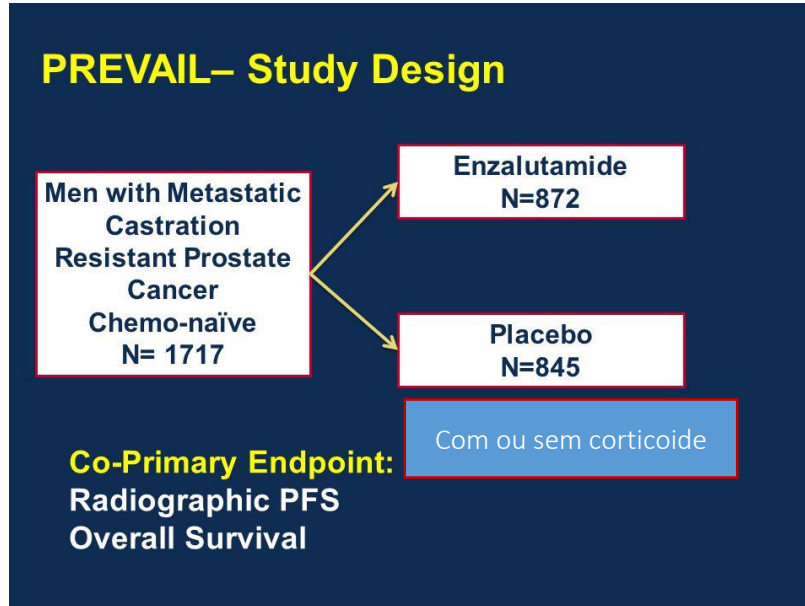
- N= 1715
- Câncer de Próstata Metastático pré-Docetaxel
- Progressão após análogo

Critérios de inclusão:

Metástases documentadas E aumento de PSA OU progressão radiológica

PREVAIL

Desenho do estudo

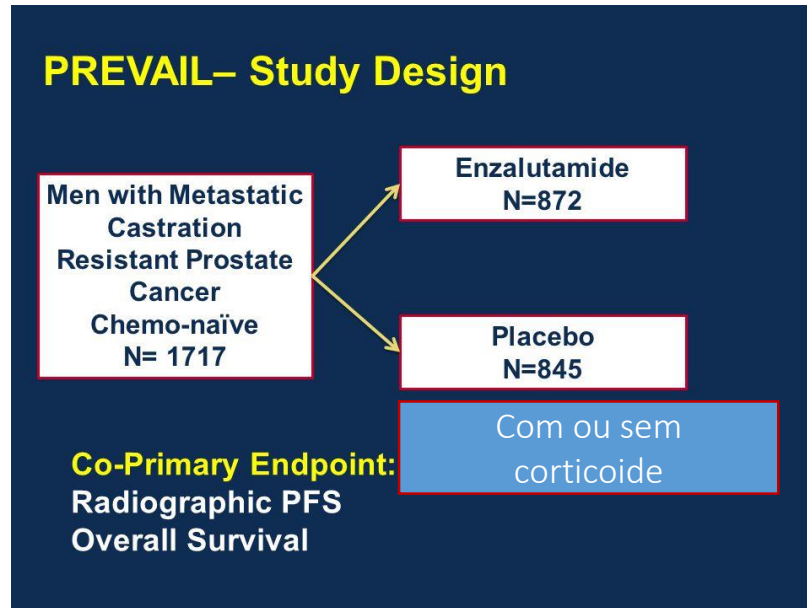


Permitido:

- Doença visceral
- Insuficiência cardíaca classe I ou II
- Pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos

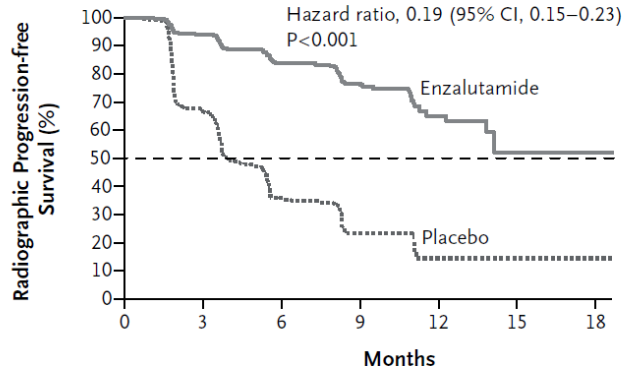
PREVAIL

Desenho do estudo



Avaliação de resposta para os *endpoints*

- Osso: critérios PCWG2 → mais de 2 lesões novas na cintilografia
- Partes moles / víscera: RECIST → aumento de 20% das lesões alvo

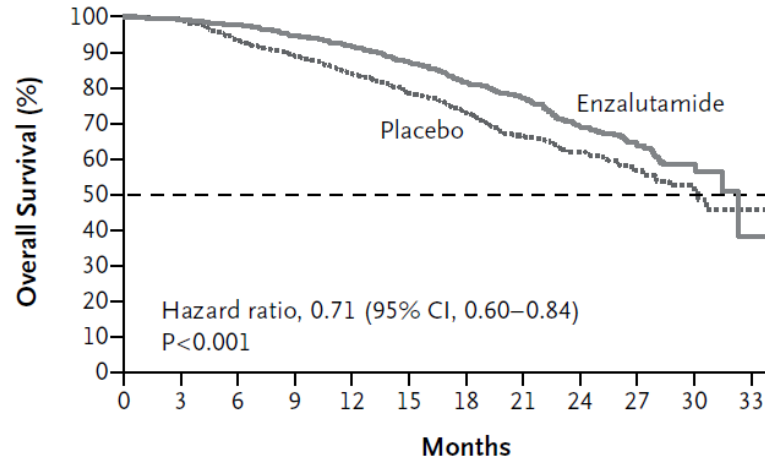
A

Sobrevida livre de
progressão radiológica

- Enza: Não alcançada
- Placebo: 3,9meses

Sobrevida Global

- Enza: 32,4 meses
- Placebo: 30,2meses

B

A Beneficência Portuguesa de São Paulo

End Point	Enzalutamide (N= 872)	Placebo (N= 845)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Median time until initiation of cytotoxic chemotherapy — mo	28.0	10.8	0.35 (0.30–0.40)	<0.001
Median time until decline in the FACT-P global score — mo†‡	11.3	5.6	0.63 (0.54–0.72)	<0.001
Median time until first skeletal-related event — mo§	31.1	31.3	0.72 (0.61–0.84)	<0.001
Median time until PSA progression — mo¶	11.2	2.8	0.17 (0.15–0.20)	<0.001
Confirmed change in PSA				
Patients with ≥1 post-baseline PSA assessment — no. (%)	854 (98)	777 (92)		
PSA decline of ≥50% from baseline — no./total no. (%)	666/854 (78)	27/777 (3)		<0.001
PSA decline of ≥90% from baseline — no./total no. (%)†	400/854 (47)	9/777 (1)		<0.001
Patients with measurable soft-tissue disease — no. (%)**	396 (45)	381 (45)		
Objective response	233 (59)	19 (5)		<0.001
Complete response	78 (20)	4 (1)		
Partial response	155 (39)	15 (4)		



available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



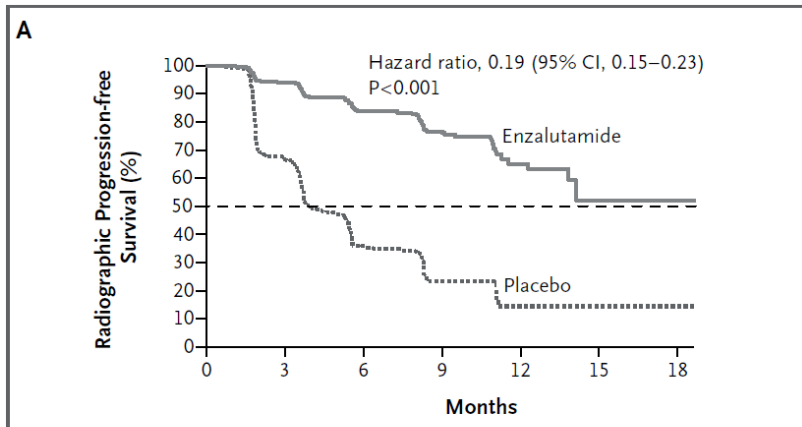
European Association of Urology



Brief Correspondence

Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study

Tomasz M. Beer^{a,}, Andrew J. Armstrong^b, Dana Rathkopf^c, Yohann Loriot^d, Cora N. Sternberg^e, Celestia S. Higano^f, Peter Iversen^g, Christopher P. Evans^h, Choung-Soo Kimⁱ, Go Kimura^j, Kurt Miller^k, Fred Saad^l, Anders S. Bjartell^m, Michael Borreⁿ, Peter Mulders^o, Teuvo L. Tammela^p, Teresa Parli^q, Suha Sari^q, Steve van Os^r, Ad Theeuwes^r, Bertrand Tombal^s*



Sobrevida livre de progressão radiológica

- Enza: **Não alcançada**
- Placebo: 3,9meses

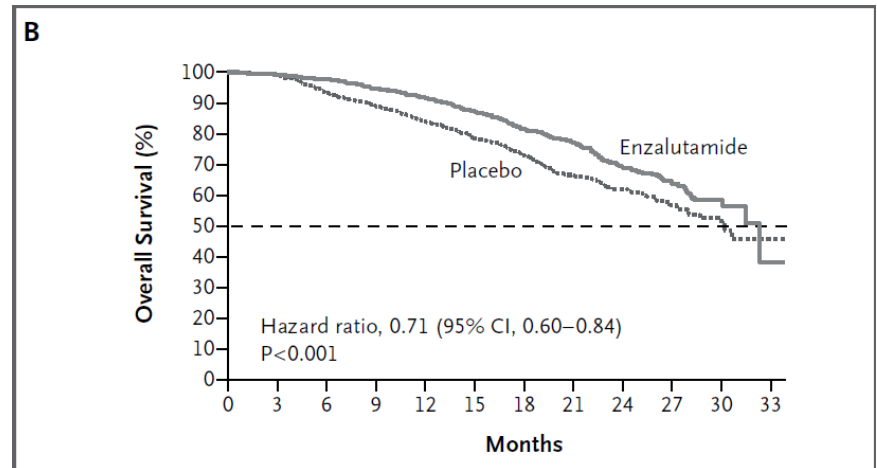
F/U mediano de 20 meses - pouco

Sobrevida Global

- Enza: 32,4 meses
- Placebo: 30,2meses

Diferença estreita

Pacientes autorizados a cross over



PREVAIL

Terapia subsequentes

Grupo placebo bem mais tratado

Table 1 – Use of subsequent antineoplastic therapy

	Enzalutamide (n = 872)	Placebo (n = 845)
Patients taking ≥ 1 subsequent therapy, n (%)	457 (52.4)	685 (81.1)
Docetaxel	358 (41.1)	504 (59.6)
Abiraterone acetate ^a	256 (29.4)	417 (49.3)
Enzalutamide ^b	21 (2.4)	249 (29.5)
Cabazitaxel	79 (9.1)	149 (17.6)
Radium-223 dichloride	16 (1.8)	22 (2.6)
Sipuleucel-T	17 (1.9)	11 (1.3)

^a Concomitant abiraterone acetate use was allowed before study drug discontinuation in patients with confirmed radiographic progression or a skeletal-related event.

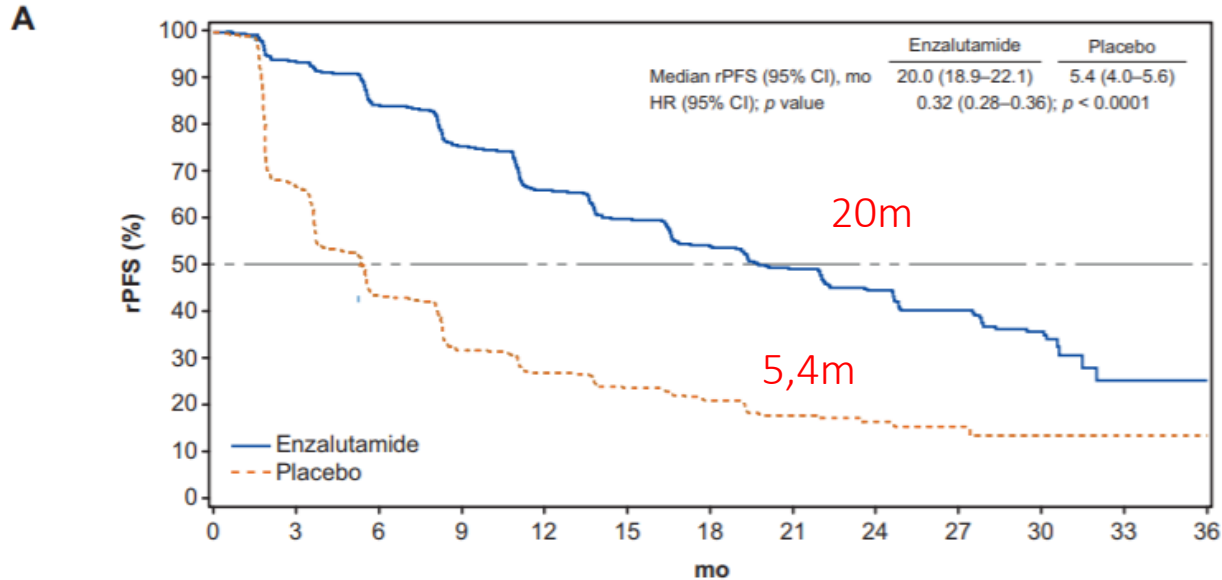
^b Placebo patients who received enzalutamide in the open-label extension period are included in the subsequent therapy of enzalutamide under the placebo column.



A Beneficência Portuguesa de São Paulo

PREVAIL

Sobrevida livre de progressão radiológica – atualização



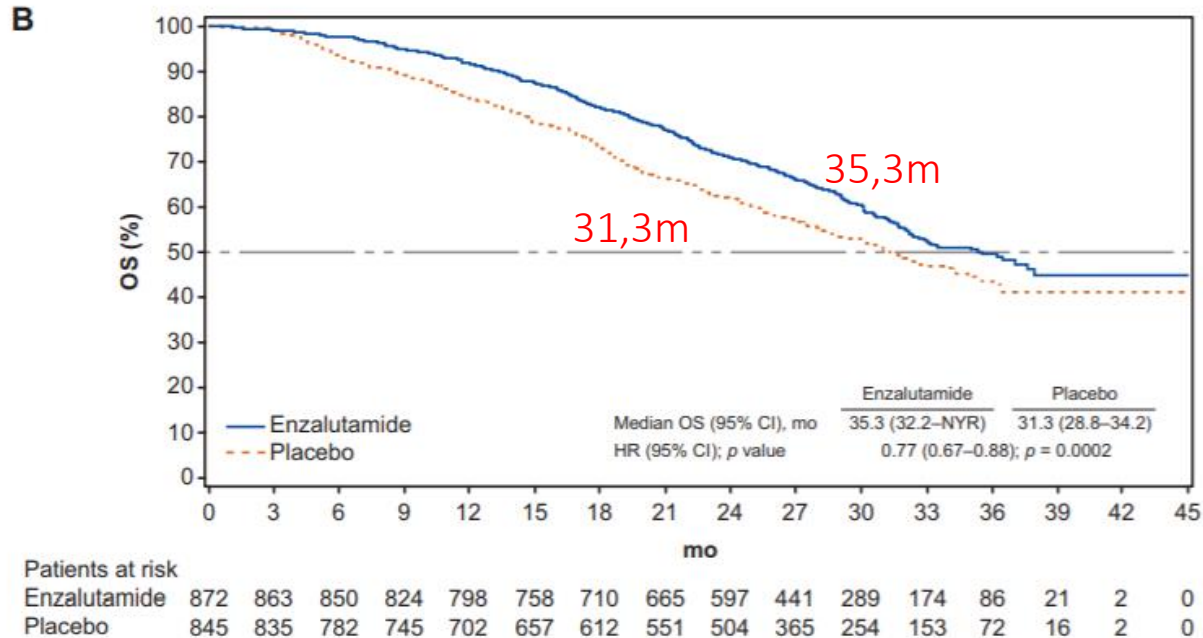
Patients at risk

Enzalutamide	872	784	666	572	472	398	326	231	155	93	53	7	0
Placebo	845	463	239	150	105	83	60	31	18	9	3	0	0



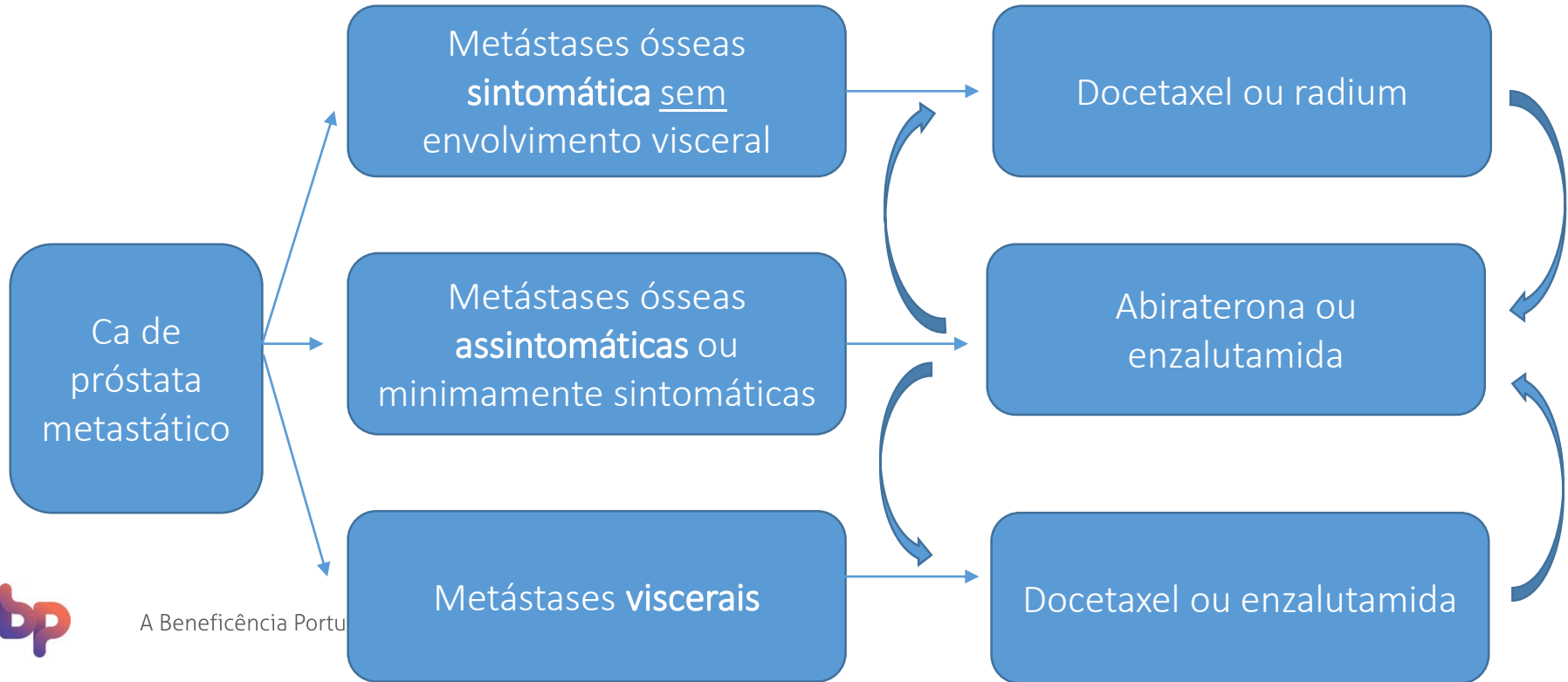
PREVAIL

Sobrevida global - atualização



A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Esquema conceitual no tratamento no câncer de próstata



fabiorkater@gmail.com



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Obrigado!