



Porto

V Simpósio AMP

4 de novembro de 2016

Secção Regional Norte da Ordem dos Médicos



Doentes com carcinoma da próstata metastizado castração resistente

Fatores preditivos de resposta ao retratamento com docetaxel

Estudo Retrospectivo
Artigo de Investigação Médica

Catarina Dantas Rodrigues

Interna do Ano Comum
Centro Hospitalar do Hospital São João

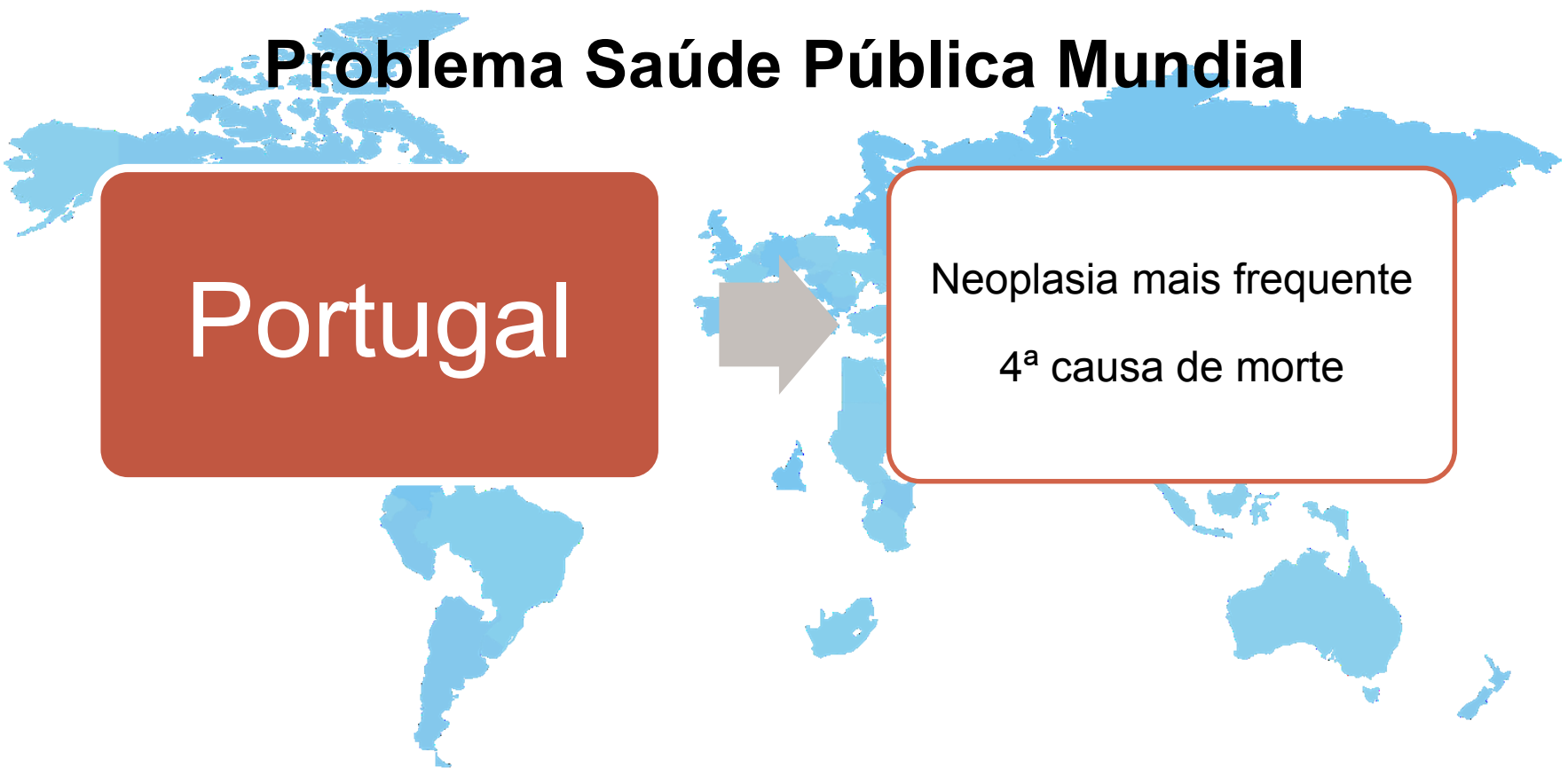
Co-Autores

Professor Doutor Rui Henrique, Anatomia Patológica IPO Porto

Dr^a Joaquina Maurício, Oncologia Médica IPO Porto

Cancro da Próstata

Problema Saúde Pública Mundial

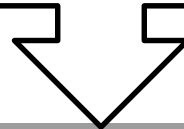


Portugal

Neoplasia mais frequente
4^a causa de morte

Cancro da Próstata Metastizado

Standard of Care 2004 (TAX 327 e SWOG)



Docetaxel + Prednisolona

Melhoria dor

Melhor
qualidade
vida

Diminuição
[PSA] sérico

Melhor
SG

Contudo...

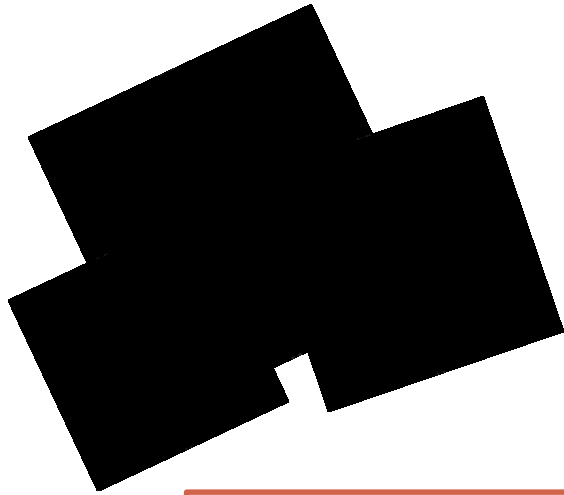
Resistência
total

Resistência
parcial

Agentes aprovados pela FDA

Castração-Resistente Metastizado

Pré-Quimioterapia	1ª Linha Quimioterapia	Pós-Quimioterapia
Sipuleucel-T 2010	Docetaxel 2004	Cabazitaxel 2010
Abiraterona 2012		Abiraterona 2011
Radium 223 2013		Enzalutamida 2012
Enzalutamida 2014		Radium 223 2013



Melhor
sequência dos
novos fármacos

Resistências
cruzadas

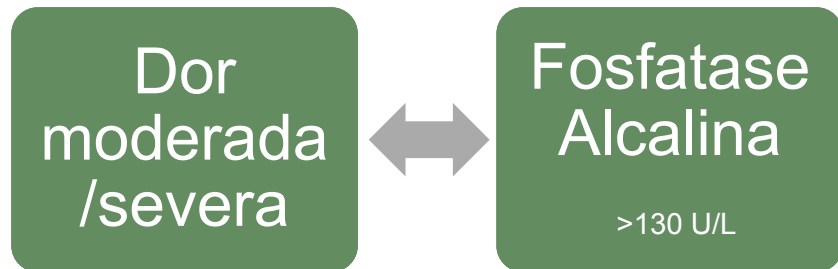
Resistência
parcial

Problema em Estudo

Fatores preditivos de resposta ao retratamento com docetaxel

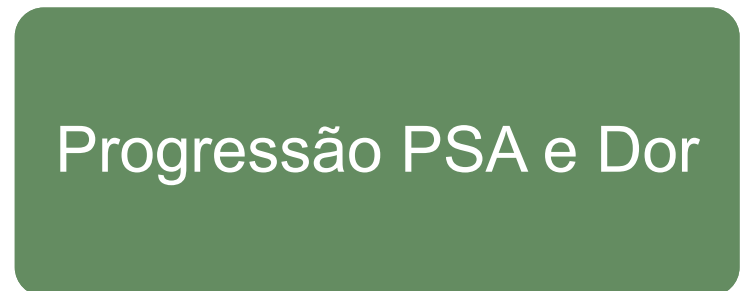
Fatores com impacto

Sobrevivência Global



antes 1ª QT

Sobrevivência Livre de Progressão



após 1ª QT

Futuro – estratificar terapêutica com base em fatores preditivos?

Dor moderada/severa
Fosfatase Alcalina elevada
Progressão PSA e clínica

Maior resistência?

Fatores preditivos de
resposta desfavorável ao
retratamento?

Tratamento com
mecanismo de ação
diferente do docetaxel?

Conclusão

Dor

fator clínico com grande impacto no prognóstico e progressão

Procurar objetivá-lo e valorizá-lo para a tomada de decisões terapêuticas



Porto

V Simpósio AMP

4 de novembro de 2016

Secção Regional Norte da Ordem dos Médicos



Doentes com carcinoma da próstata metastizado castração resistente

Fatores preditivos de resposta ao retratamento com docetaxel

Estudo Retrospectivo
Artigo de Investigação Médica

Catarina Dantas Rodrigues

Interna do Ano Comum
Centro Hospitalar do Hospital São João

Co-Autores

Professor Doutor Rui Henrique, Anatomia Patológica IPO Porto

Dr^a Joaquina Maurício, Oncologia Médica IPO Porto

Anexos - Resultados

Diagnóstico

População	n = 58
Idade ao diagnóstico , mediana	64 [49-76]
PSA ao diagnóstico , mediana (ng/mL)	66.2 [3.00 - 1352.00]
Score Gleason	
4-5	n = 4 (6.9%)
6	n = 8 (13.8%)
7	n = 12 (20.7%)
8-10	n = 26 (44.8%)
Desconhecido	n = 8 (13.8%)
Estadio ao diagnóstico	
Não metastizado	n = 30 (51.7%)
Metastizado	n = 27 (46.6%)
Desconhecido	n = 1 (1.7%)
Ácido Zoledrónico	n = 50 (86.2%)
Follow-up vivos e falecidos (mediana)	19 e 16.5 meses

Tratamento QT 1ª Linha

Tempo diagnóstico - 1ª QT, mediana (anos)	3.28
Idade 1ª QT, mediana	70 [56-82]
Metástases	
sem metástases, castração-resistente	n = 1 (1.7%)
metástases ósseas	n = 55 (94.8%)
apenas ósseas	n = 38 (65.5%)
ósseas + linfáticas	n = 14 (24.1%)
ósseas + linfáticas e/ou viscerais	n = 3 (5.2%)
apenas linfáticas	n = 1 (1.7%)
linfáticas + viscerais	n = 1 (1.7%)
Dor	
Assintomático	n = 21 (36.2%)
Ligeira, sem interferência com AVD	n = 18 (31.0%)
Moderada, interfere com AVD	n = 10 (17.2%)
Severa, interfere com AVD	n = 3 (5.2%)
Desconhecido	n = 6 (10.3%)
Fosfatase Alcalina >130 U/L	n = 28 (48.3%)
[PSA] sérico antes da 1ª QT, mediana (ng/mL)	59.2 [1.75 - 807.00]

Resposta à 1ª QT

[PSA] nadir, mediana e intervalo (ng/mL)

7.82 [0.126 - 368.5]

Declínio [PSA]

≤ 50 %	n = 6 (10.3%)
> 50 %	n = 32 (55.2%)
Progressão	n = 13 (22.4%)
Desconhecido	n = 7 (12.1%)

Tipo de progressão durante o seguimento

PSA	n = 15 (25.9%)
PSA e dor óssea	n = 16 (27.6%)
PSA e cintigrafia óssea	n = 23 (39.7%)
Desconhecido	n = 4 (6.9%)

SG (meses)

37.5 [95% IC 30.9 - 44.1]

Retratamento

Intervalo 1ª QT - retratamento (meses)	9 [0.79 - 82.61]
---	------------------

Idade ao retratamento , mediana (anos)	71 [58-83]
---	------------

Dor

Assintomático	n = 16 (27.6%)
---------------	----------------

Ligeira, sem interferência com AVD	n = 15 (25.9%)
------------------------------------	----------------

Moderada, interfere com AVD	n = 23 (39.7%)
-----------------------------	----------------

Severa, interfere com AVD	n = 3 (5.2%)
---------------------------	--------------

Não aplicável	n = 1 (1.7%)
---------------	--------------

Fosfatase Alcalina >130 U/L	n = 36 (62.1%)
------------------------------------	----------------

[PSA] sérico , mediana (ng/mL)	119.8 [0.62 - 1918.00]
---------------------------------------	------------------------

Resposta ao Retratamento

[PSA] nadir, mediana e intervalo (ng/mL) 58.9 [0.155 - 1736]

Tempo [PSA] nadir, (semanas) 17.71 [1.00 - 46.71]

≤ 20 n = 28 (48.3%)

> 20 n = 25 (43.1%)

Desconhecido n = 5 (8.6%)

Declínio [PSA]

≤ 50 % n = 14 (24.1%)

> 50 % n = 21 (36.2%)

50% - 90% n = 12 (20.7%)

90% - 95% n = 3 (5.2%)

> 95% n = 6 (10.3%)

Progressão n = 17 (29.3%)

Desconhecido n = 6 (10.3%)

Resposta imediata – 1 mês após QT

Estável n = 17 (29.3%)

Parcial n = 15 (25.9%)

Progressão n = 22 (37.9%)

Desconhecido n = 1 (1.7%)

Tipo de progressão durante o seguimento

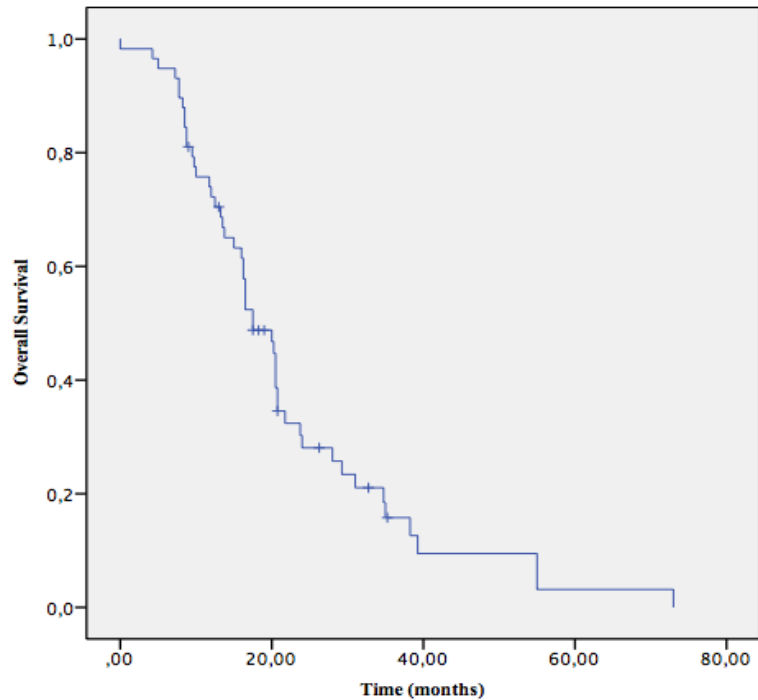
PSA n = 14 (24.1%)

PSA e Dor óssea n = 23 (39.7%)

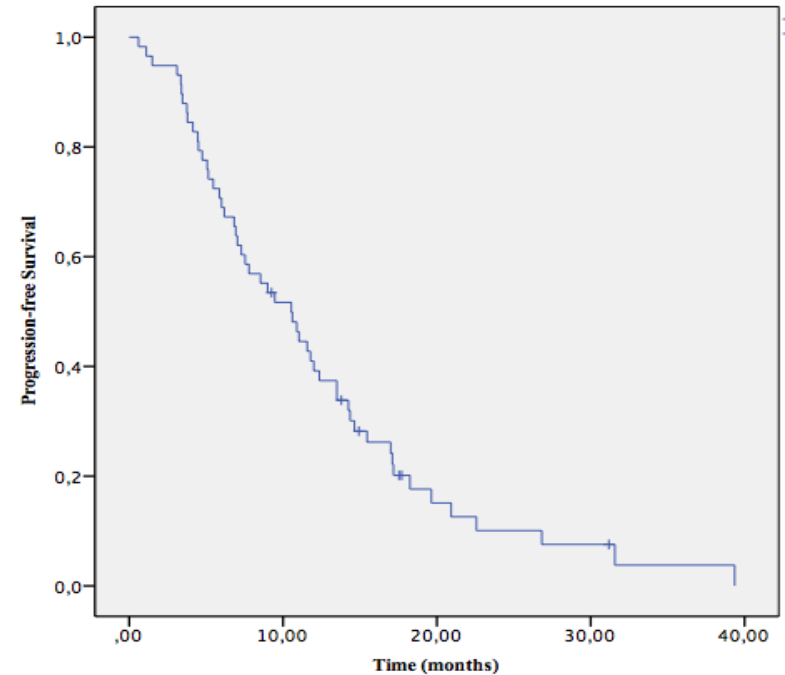
PSA e Cintigrafia óssea n = 18 (31.0%)

Desconhecido n = 3 (5.2%)

Curva de SG e SLP

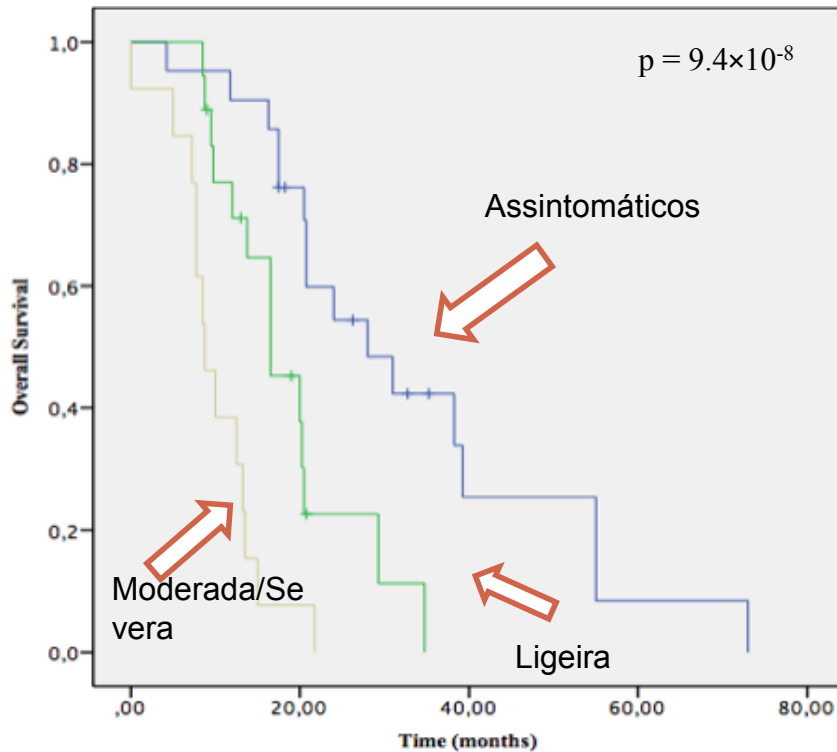


SG - mediana de 17.5 meses

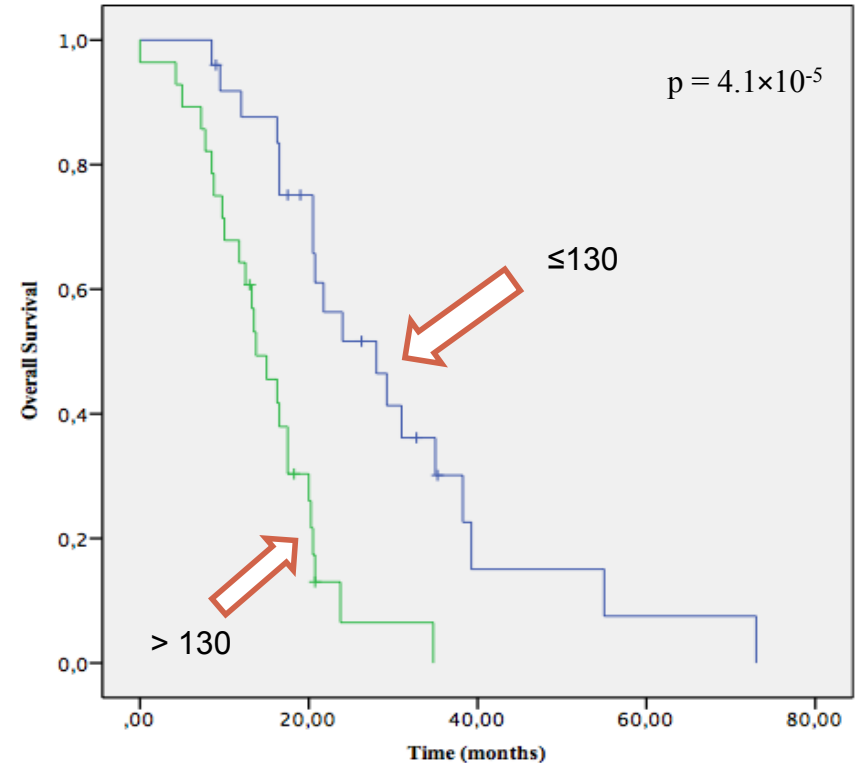


SLP - mediana de 10.5 meses

Fatores com impacto na SG

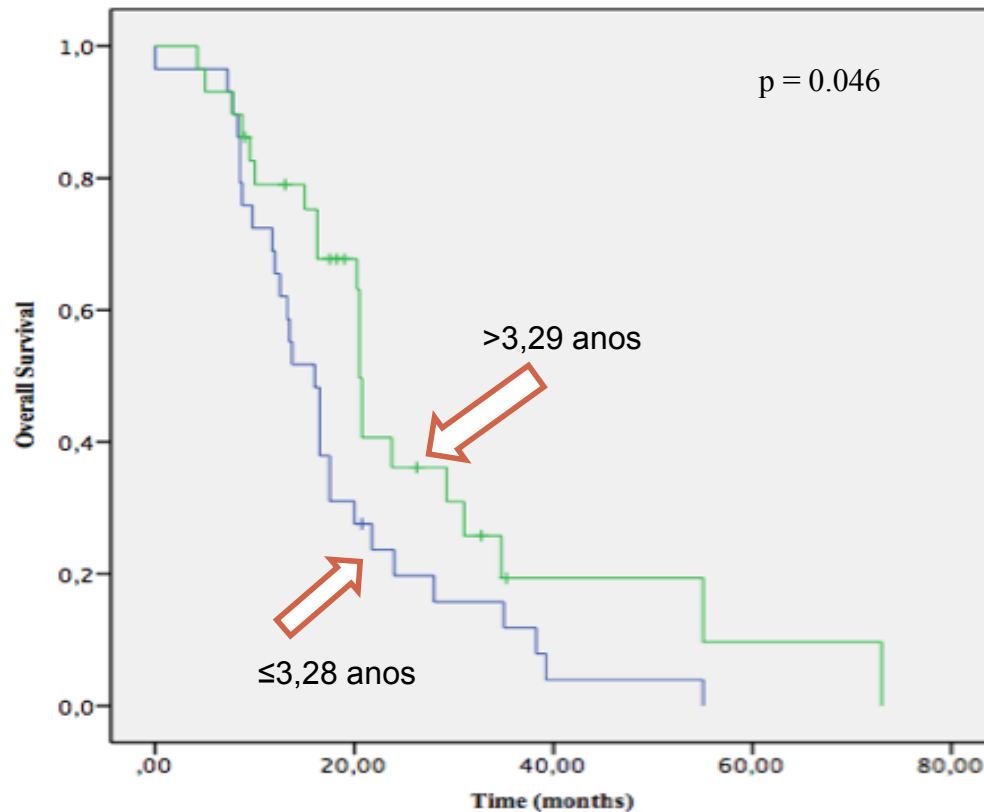


Dor antes da 1ª QT



FA antes 1ª QT

Fatores com impacto na SG



Tempo entre diagnóstico e 1ª QT

Análise univariada - fatores com impacto na SG

Regressão de Cox

Variáveis

SG

		HR	IC 95%	p
1ª QT				
Dor	Ligeira	3.06	1.35 - 6.91	0.007
	Moderada/Severa	10.08	4.11 - 24.72	4.5x10 ⁻⁷
FA		3.92	1.95 - 7.88	1.25x10 ⁻⁴
RETRATAMENTO				
Dor	Ligeira	-	-	0.132
	Moderada/Severa	4.27	1.98 - 9.19	2.0x10 ⁻⁴
FA		2.22	1.12 - 4.40	0.023
Declínio [PSA]	≤50 %	0.43	0.20 - 0.96	4.1x10 ⁻²
	50-90%	0.18	0.07 - 0.50	1.0x10 ⁻²
	90-95%	-	-	0.110
	>95%	0.10	0.02 - 0.44	3.0x10 ⁻³
Tempo até [PSA] nadir	> 20 semanas	0.33	0.17 - 0.64	1.0x10 ⁻³

Análise multivariada - fatores com impacto na SG

Regressão de Cox

Variáveis

SG

HR

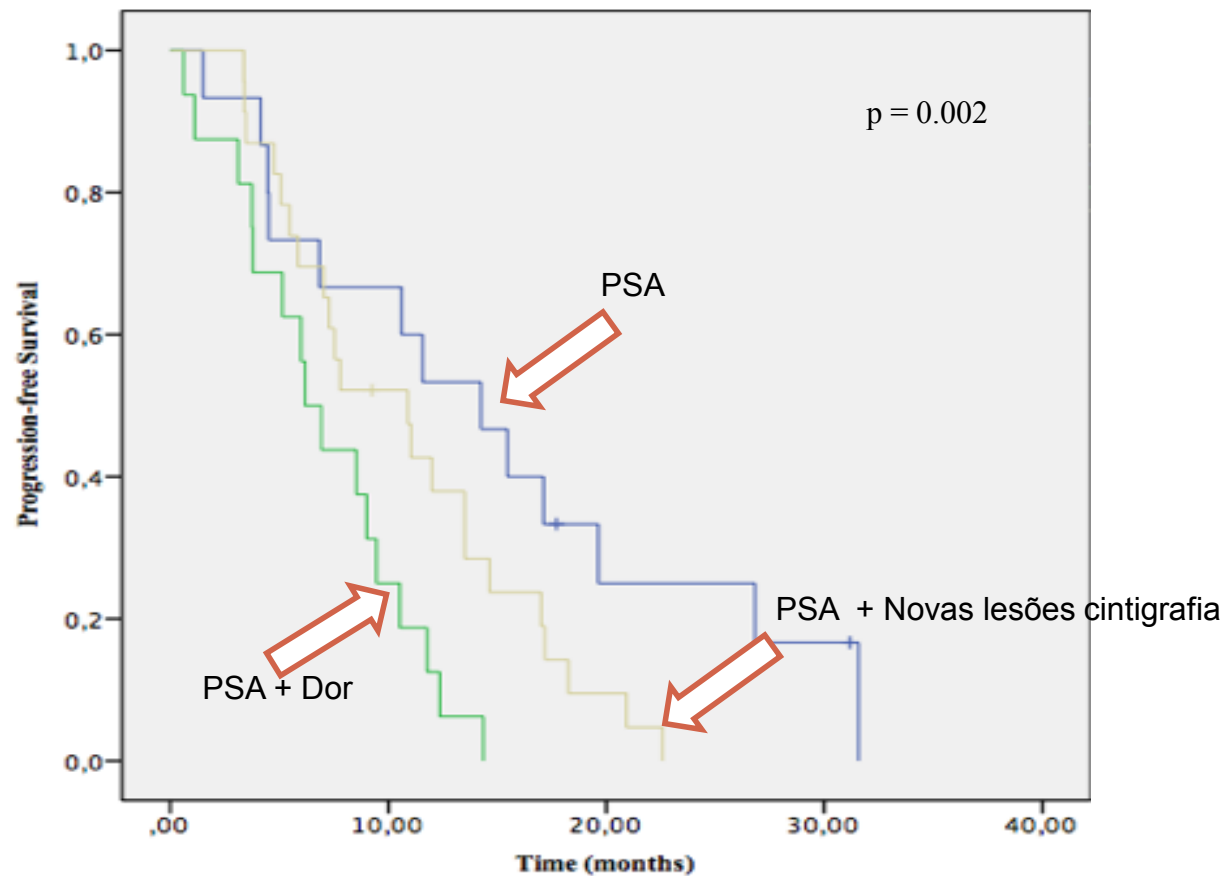
IC 95%

p

1ª QT

1ª QT		HR	IC 95%	p
Dor	Ligeira	-	-	0.217
	Moderada/Severa	6.73	2.55 - 17.76	1.2x10 ⁻⁴
FA		2.72	1.21 - 6.10	1.5x10 ⁻²

Fatores com impacto na SLP



Tipo de progressão após 1ª QT

Análise univariada - fatores com impacto na SLP

Regressão de Cox

Variáveis

SLP

		HR	IC 95%	p
1ª QT				
Tipo de Progressão	PSA e dor	4.20	1.80 - 9.82	1.0×10^{-3}
	PSA e cintigrafia óssea	-	-	-

RETRATAMENTO				
Tempo até [PSA] Nadir	>20 semanas	0.34	0.19 - 0.62	3.9×10^{-4}
Resposta imediata	Doença estável	5.45	2.47 - 12.00	2.6×10^{-5}
	Resposta parcial	-	-	-
	Progressão	-	-	-
Declínio da [PSA]	≤50%	0.41	0.18 - 0.94	3.5×10^{-2}
	50-90%	0.20	0.08 - 0.48	3.7×10^{-4}
	90-95%	0.12	0.02 - 0.55	6.0×10^{-3}
	>95%	0.27	0.09 - 0.76	1.3×10^{-2}

Análise multivariada - fatores com impacto na SLP

Regressão de Cox

Variáveis		SLP		
		HR	IC 95%	p
Tempo até [PSA] nadir após retratamento		0.24	0.11 - 0.49	1.2×10^{-4}
Tipo de Progressão após a 1ª QT	PSA e dor	3.97	1.61 - 9.79	3.0×10^{-3}
	PSA e cintigrafia óssea	2.80	1.21 - 6.46	1.6×10^{-2}

Fatores com impacto após retratamento

Sobrevivência Global

variáveis	p
Dor	1.7×10^{-2}
FA	2.2×10^{-4}
Declínio da [PSA]	1.0×10^{-3}
Tempo até [PSA] nadir	4.0×10^{-3}

Sobrevivência Livre de Progressão

variáveis	p
Tempo até [PSA] Nadir	2.3×10^{-4}
Declínio da [PSA]	1.0×10^{-3}
Resposta imediata	5.0×10^{-6}

Bibliografia

- [1] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1079-92.
- [2] Palma dos Reis J. Prostate Cancer: Are We Able to Diagnose Those in Need? And Are Those That Are Diagnosed and Treated Those that Are Effectively in Need? *Acta Med Port* 2014 Jan-Feb;27(1):12-14.
- [3] Gupta E, Guthrie T, Tan W. Changing paradigms in management of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *BMC Urol*. 2014 Jul 25;14:55.
- [4] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467-79.
- [5] Halabi S, Vogelzang NJ, Kornblith AB, Ou SS, Kantoff PW, Dawson NA, et al. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2544-9.
- [6] Fizazi K, Massard C, Smith MR, Rader ME, Brown JE, Milecki P, et al. Baseline covariates impacting overall survival (OS) in a phase III study of men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 30:312s, 2012 (suppl; abstr 4642)
- [7] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-12.
- [8] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.
- [9] Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):242-5.
- [10] Ganju A, Yallapu MM, Khan S, Behrman SW, Chauhan SC, Jaggi M. Nanoways to overcome docetaxel resistance in prostate cancer. *Drug Resist Updat*. 2014 Apr;17(1-2):13-23.
- [11] Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*. 2011 Sep 15;71(18):6019-29.
- [12] Antonarakis ES, Armstrong AJ. Evolving standards in the treatment of docetaxel-refractory castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 Sep;14(3):192-205.
- [13] Mahon KL, Henshall SM, Sutherland RL, Horvath LG. Pathways of chemotherapy resistance in castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jul 4;18(4):R103-23.
- [14] Seruga B, Ocana A, Tannock IF. Drug resistance in metastatic castration resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jan;8(1):12-23.
- [15] Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- [16] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger R, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.

- [17] Fizazi K, Scher H, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92.
- [18] Scher H, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187-1197.
- [19] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, [Helle SI](#), [O'Sullivan JM](#), [Fosså SD](#) et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23.
- [20] Fizazi K, Albiges L, Massard C, Escudier B, Loria Y. Novel and bone-targeted agents for CRPC. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23 Suppl 10:x264-7.
- [21] Suzman DL, Antonarakis ES. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2014 Jul; 6(4): 167–179.
- [22] Bahl A, Masson S, Birtle A, Chowdhury S, de Bono J. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents. *Cancer Treat Rev.* 2014 Feb;40(1):170-7.
- [23] Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncol Rep.* 2008 Oct;20(4):891-6.
- [24] Heck MM, Thalgott M, Retz M, Wolf P, Maurer T, Nawroth R et al. Rational indication for docetaxel rechallenge in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E635-40.
- [25] Loria Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di-Palma M, Escudier B, Bossi A et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Jul;46(10):1770-2.
- [26] Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S, Caldara A, di Pasquale MC, Ferro A et al. Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology.* 2012 Mar;79(3):644-9.
- [27] Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R et al. Phase II study of docetaxel retreatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2011 Jan;107(2):234-9.
- [28] Oudard S, Kramer G, Caffo O, Creppy L, Loria Y, Hansen S, et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2015 May;115(5):744-52.
- [29] Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 1;26(7):1148-59.
- [30] Scher HI, Morris MJ, Basch E, Heller G. End Points and Outcomes in Castration-Resistant Prostate Cancer: From Clinical Trials to Clinical Practice. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 20;29(27):3695-704.
- [31] Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001216.
- [32] Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int.* 2002 Apr;89(6):538-42.
- [33] Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 968–70.