



# Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024

Ensaaios Clínicos sobre Cancro da Próstata

#### Autores:

Chiara Rodrigues<sup>1</sup>

#### Afilição:

<sup>1</sup> Serviço Oncologia Médica – Fundação Champalimaud

#### ORCID:

Chiara Rodrigues - 0009-0007-6448-0380

#### Autor para correspondência:

Chiara Rodrigues  
Fundação Champalimaud  
Avenida de Brasília, Doca de Pedrouços  
1400-038 Lisboa, Portugal  
y.chiara@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-09-30

Published/Publicado: 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

## Ensaaios Clínicos sobre Cancro da Próstata

*Best of ASCO 2024*

No âmbito do cancro da próstata relevamos um novo grupo farmacológico que promete revolucionar o futuro, e debatemos dados que vêm reforçar o nosso conhecimento atual. Em suma: “algo novo” (ARV-766), “algo velho” (CHAARTED2) e “algo emprestado” da ESMO 2023 (EMBARK). O HERCULES, um ensaio de cancro do pénis, também foi um dos estudos selecionados, em grande parte pelo mau prognóstico que caracteriza esta patologia, mas também pela proeza que é, a concretização de um estudo randomizado prospetivo (Fase II) no âmbito de uma doença órfã.

O ARV-766 é uma *proteolysis targeting chimera* (PROTAC) que degrada o recetor de androgénios (RA) pela via da ubiquitina. Comparativamente com o ARV-110, PROTAC de 1ª geração, o ARV-766 é melhor tolerado e reconhece um maior espectro de mutações do domínio de ligação proteica do RA. Estas ocorrem em cerca de 25% dos doentes, e podem resultar da pressão seletiva dos inibidores da via de sinalização do RA (ARPIs), conferindo resistência aos mesmos. O estudo é de Fase I/II - Fase I: segurança e definição de dose; Fase II: atividade antitumoral em doentes multitratados (1-3 linhas prévias de ARPIs e ≤2 linhas de quimioterapia (QT)) (n=47). A taxa de resposta global (TR) foi de 30% (carece de confirmação) com PSA50 de 43% e um PSA30 de 51%. 96% dos doentes experienciaram toxicidade de qualquer grau CTCAE (37% G3-4; 2% G5), sendo que em 7% obrigou, à redução de dose, e em 8%, à sua interrupção. Estando os dados ainda em análise, fica por responder se o ensaio de fase III incluirá all comers ou apenas os DLP mutados.

A associação do cabazitaxel ao acetato de abiraterona (AA) na 1ªLinha (1ªL) terapêutica da hormonorresistência (HR), em doentes tratados com docetaxel na hormonossensibilidade (HS), ARPI naive, prolongou a sobrevivência livre de progressão (SLP) versus o AA em monoterapia (Fupm=47,3m (0-61,2) SLP 14,9m vs 9,9m HR 0,73 (80% CI, 0.59-0.90 p=0,049)). Na 1ªL, a intensificação com QT (HS ou HR) tem como objetivo erradicar clones hormonorresistentes que comprometem o tempo de resposta à mesma. Efetivamente, os doentes com tempo até à resistência à castração ≤12 meses foram dos que mais beneficiaram desta intensificação. Dada a transição do standard terapêutico na HS (da intensificação com docetaxel para os ARPIs), estes resultados terão pouco impacto na nossa prática clínica diária, mas contribuem para o bolo de conhecimento que favorece a intensificação em detrimento da sequenciação.

A análise *post hoc* do EMBARK focou o impacto da suspensão do tratamento (intermitência desde a semana 37 à 109) na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), nos doentes com um PSA <0,2ng/mL às 36 semanas de tratamento. Os *patient reported outcomes* avaliados pelas escalas BPI-SF, FACT-P, EQ5D-5L, QLQ-PR25, reportam uma QVRS inalterada

com a enzalutamida (+/- bloqueio hormonal (BH)), durante o tratamento ou após a sua suspensão. Notando-se apenas uma melhoria dos sintomas hormonais imediatamente após a suspensão da terapêutica que, curiosamente, se esbate à semana 97. O autor conclui que o efeito da enzalutamida na QVRS é mínimo, pelo que, estes dados, em conjunto com os dados de eficácia em termos de sobrevivência livre de metástases, corroboram a aprovação da mesma na recidiva bioquímica de alto risco. No entanto, no processo decisional clínico individual, pesarão uma multiplicidade de fatores: QVRS, o diferente perfil e incidência de toxicidades; probabilidade de pausa terapêutica (90% Enzacombo, 85% Enza mono e 67% BH)

e tempo de pausa terapêutica (20m Enzacombo, 11m Enza mono, 16m BH).

O HERCULES avaliou a associação da imunoterapia à QT (duplete) no cancro do pénis localmente avançado irressecável ou metastático. É um estudo de braço único, positivo para a TR (39,4% (13/33) (95%IC, 22,9-57,9) (EP1<sup>o</sup>)). Com respostas de qualquer magnitude observadas em 75,8% dos doentes. A SLP foi de 5,4m (95% IC 2,7 – 7,2) e sobrevivência global mediana de 9,6m (95% IC 6,4-13,2). Apesar de ser um estudo considerado positivo, não responde à questão se o triplete com imunoterapia é superior ao triplete de QT.