



Câncer da próstata resistente à castração (CPRC)

Marcus V. Sadi - CRM-SP: 37.913

Ubirajara Ferreira - CRM-SP: 36.963

Otávio Clark - CRM-SP: 84.863

Tobias Engel Ayer Botrel - CRM-MG: 38.303

Rodolfo Borges dos Reis - CRM-SP: 67.294

Antônio Carlos Lima Pompeo - CRM-SP: 15.100

Francisco Flávio Horta Bretas - CRM-MG:14.260

Introdução	Pág. 05
Perguntas respondidas.....	Pág. 06
Métodos.....	Pág. 07
1) Como caracterizar o CPRC?	Pág. 09
2) Há indicação de hormonioterapia no CPRC? Se sim, quando e para quem?	Pág. 11
3) Há indicação de QT de primeira linha no CPRC? Se sim, quando e para quem? Para pacientes sintomáticos e assintomáticos?	Pág. 15
4) Há indicação de QT de segunda linha no CPRC? Se sim, quando e para quem? Para pacientes sintomáticos e assintomáticos?	Pág. 17
5) Quais são os fatores prognósticos de importância no CPRC?	Pág. 20
6) Há indicação de proteção óssea no CPRC? Se sim, para quando e para quem?	Pág. 22
Autores	Pág. 23

Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Marcus V. Sadi [TiSBU] - Presidente - CRM-SP: 37.913

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - CRM-SP: 36.963

Otávio Clark [Oncologista] - CRM-SP: 84.863

Tobias Engel Ayer Botrel [Oncologista] - CRM-MG: 38.303

Rodolfo Borges dos Reis [TiSBU] - CRM-SP: 67.294

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU] - CRM-SP: 15.100

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU] - Secretário - CRM-MG:14.260

Dos problemas da uro-oncologia, o câncer da próstata, além de ser o mais comum, está entre os que apresentam os maiores desafios para a prática médica, dada a diversidade das situações clínicas e a escassez de informação em várias áreas, que contrastam com a chegada de novas formas de tratamento para estes pacientes.

Em nossa 25ª reunião, o CoBEU revisita o tema “câncer da próstata” para atualizar os dados de tratamento e se aprofundar no estudo dos fatores prognósticos.

Se, para novos tratamentos, há uma profusão de estudos de boa qualidade com novos medicamentos, faltam estudos adequados sobre práticas mais antigas e para os fatores prognósticos.

Um ponto importante e que merece destaque diz respeito à definição de câncer da próstata hormônio-resistente: é comum falar-se nisso, mas conceitualmente não há concordância sobre o que caracteriza a resistência a hormônios. Os critérios são diferentes entre as sociedades de especialidade, e os estudos clínicos também não seguem um

padrão. Isto dificulta tremendamente a prática cotidiana. A questão da definição é abordada nesta edição.

Em 2002, na primeira reunião do CoBEU, chamamos a atenção para a escassez de informações sobre a eficácia de manipulações hormonais sucessivas e até quando deveríamos tentar estas manipulações. Na presente publicação, quase dez anos depois, o problema persiste, sendo que na parte que trata do assunto sobre manipulações hormonais, as recomendações continuam a ser feitas com base em estudos de baixa qualidade, de nível 3 e 4 de evidência.

Há muita discussão sobre quais fatores prognósticos são realmente de interesse para o paciente com câncer da próstata. Muito se diz sobre o PSA e seu nível de queda. Mas quais são os critérios prognósticos que resistem a uma análise multivariada? Esta análise foi um desafio para nossa equipe, tanto pela paucidade de dados adequados quanto pela metodologia usada para estudar fatores prognósticos, que é diferente da usada em estudos clínicos sobre tratamentos (veja seção “Métodos”).

PERGUNTAS RESPONDIDAS

O CoBEU realizou a 25ª reunião em São Paulo, no dia 11 de novembro de 2011.

Previamente, foram definidos os temas e um levantamento bibliográfico realizado. A cada participante, foi designada a tarefa de responder a uma pergunta sobre o tema. Um rascunho com a resposta foi redigido e enviado aos participantes.

- 1) Como caracterizar o CPRC?
- 2) Há indicação de hormonioterapia no CPRC? Se sim, quando e para quem?
- 3) Há indicação de QT de primeira linha no CPRC? Se sim, quando e para quem? Para pacientes sintomáticos e assintomáticos?
- 4) Há indicação de QT de segunda linha no CPRC? Se sim, quando e para quem? Para pacientes sintomáticos e assintomáticos?
- 5) Quais são os fatores prognósticos de importância no CPRC?
- 6) Há indicação de proteção óssea no CPRC? Se sim, quando e para quem?

MÉTODOS

Na reunião, foram discutidas as respostas propostas e, conforme a necessidade, novo levantamento bibliográfico foi realizado no momento, a fim de dirimir dúvidas.

A redação final é produto da concordância de todos os membros do grupo, ao final da reunião (algoritmo).

Utilizamos sempre os estudos com melhor desenho

metodológico para responder às perguntas, segundo os critérios de Oxford (tabela).

Nesta edição, incluímos uma longa revisão sobre estudos prognósticos, que requer o uso de outra classificação de níveis de evidências, diferente da usual.

Continuamos a usar a classificação de Oxford,¹ porém, para esta edição, precisamos utilizá-la em sua versão integral, conforme abaixo.

Algoritmo. Metodologia CoBEU

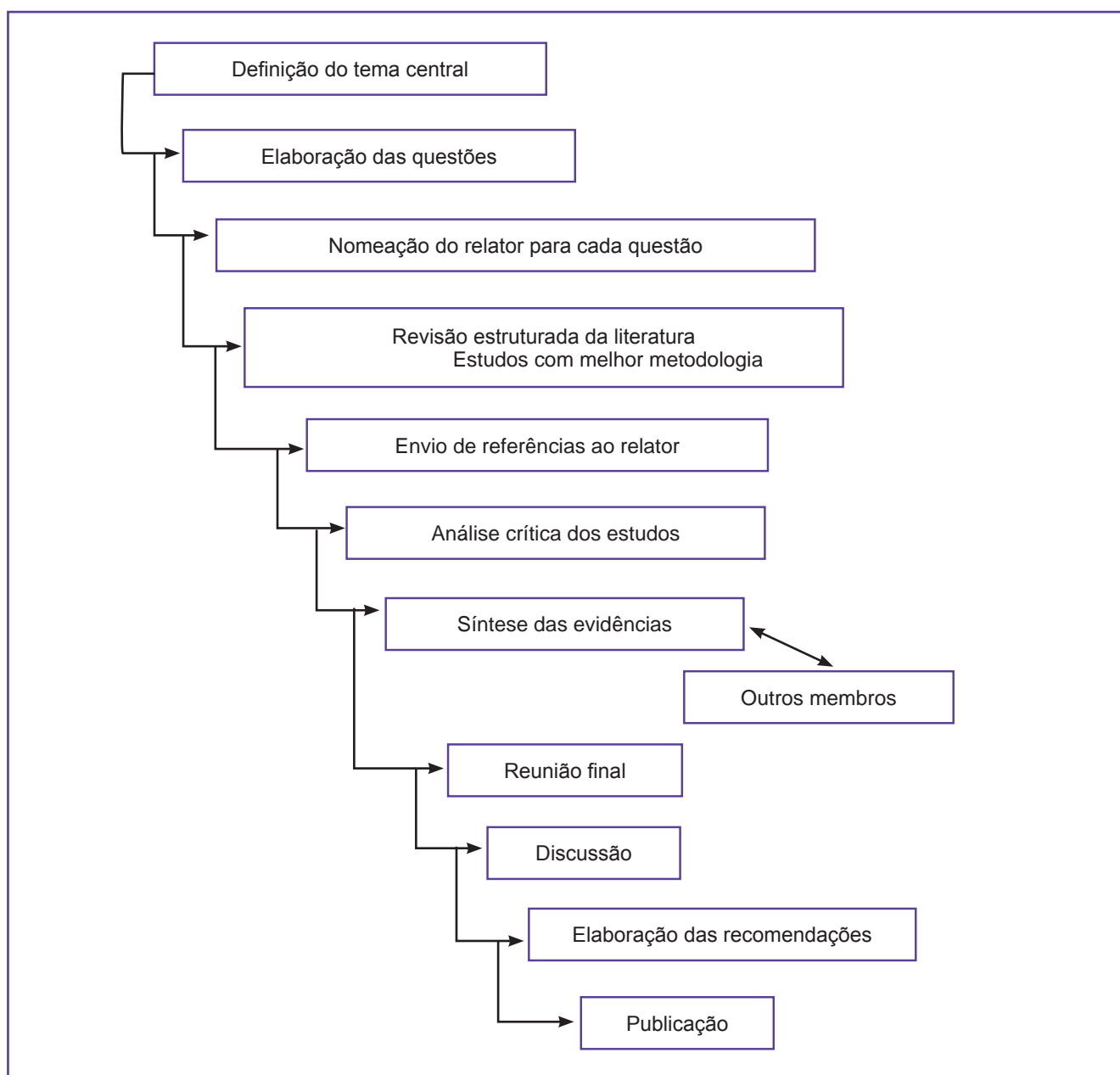


Tabela. Classificação dos níveis de evidências de Oxford

Nível de evidência	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagn. Dif. Prevalência de sintomas	Avaliações econômicas
1a	RS de randomizados	RS de coortes	RS de estudos diagnósticos OU CDR testados em múltiplos centros	RS de coortes prospectivos	RS de avaliações econômicas
1b	Randomizados com IC estreito	Coortes com seguimento > 80%	Coorte com bom padrão de referência ou CDR testado em um centro clínico	Coortes prospectivo com bom seguimento	Análises de custos ou RS das evidências com AnSens
1c	Estudo do tipo "tudo ou nada"	Séries de casos "tudo ou nada"	SpPins e SnNouts absolutos	Séries de casos "tudo ou nada"	Análises absolutas de valor (melhor/pior)
2a	RS de coortes**	RS** de coortes retrospectivos ou grupos controles não tratados em randomizados	RS** de estudos diagnósticos nível 2	RS** de estudos $\geq 2b$	RS** de estudos econômicos > nível 2
2b	Coorte individual com randomizados de baixa qualidade e seguimento < 80%	Coortes retrospectivos ou seguimento de pacientes não tratados em randomizado, derivação de CDR	Coortes exploratório com bom padrão de referência, Derivação de CDR	Coortes retrospectiva ou com seguimento	Análise de custos, revisões limitadas da evidência, estudos simples com AnSens múltipla
2c	Pesquisa de desfechos clínicos ou estudos ecológicos	Pesquisa de desfechos clínicos		Estudos ecológicos	Pesquisa de desfechos clínicos realizada por auditor
3a	RS** de estudos caso-controle		RS** de estudos nível $\geq 3b$	RS** de estudos nível $\geq 3b$	RS** de estudos nível $\geq 3b$
3b	Estudos caso-controle		Estudos não-consecutivo ou sem referências aplicadas de modo consistente	Coorte não consecutiva ou com população limitada	Análise de custos limitada, estimativas de qualidade ruins, mais com AnSens
4	Séries de casos e coortes de má qualidade	Séries de casos e coortes de má qualidade de estudos de prognóstico	Caso-controle, sem referências independentemente (ou c/ ref. de má qualidade)	Séries de casos ou referências padrão desatualizadas	Análise econômica sem AnSens
5	Opinião de experts sem ACL ou baseada em fisiologia ou pesquisas não clínicas	Opinião de experts sem ACL ou baseada em fisiologia ou pesquisas não clínicas	Opinião de experts sem ACL ou baseada em fisiologia ou pesquisas não clínicas	Opinião de experts sem ACL ou baseada em fisiologia ou pesquisas não clínicas	Opinião de experts sem ACL ou baseada em teorias econômicas

RS: revisão sistemática, ** com homogeneidade, CDR: Clinical Decision Rule ou algoritmo de decisão, ACL: avaliação crítica da literatura, AnSens: análises de sensibilidade, SpPin absoluto: teste com

Referência

1. Howick J, Chalmers I, Glasziou P et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document). *Oxford Centre for Evidence-Based*

Medicine Disponível em: <<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>>. Acessado em: <11/11/2011>.

1) Como caracterizar o CPRC?

Câncer da próstata “resistente à castração” (CPRC) refere-se a uma etapa avançada desta doença, com características heterogêneas, representada por uma progressão da neoplasia em pacientes previamente submetidos à castração química ou cirúrgica. O CPRC apresenta um *continuum* que vai desde a elevação assintomática do PSA até o desenvolvimento de lesões metastáticas difusas e importante debilidade clínica. Cerca de 84% destes pacientes têm metástases ósseas nesta fase da doença. Nos casos sem evidências de metástases hematogênicas, 33% as desenvolvem em dois anos.^{1,2}

Ao longo das últimas décadas, várias denominações têm sido utilizadas, entre elas: câncer da próstata hormônio-resistente, câncer da próstata hormônio-refratário, câncer da próstata hormônio-independente, câncer da próstata andrógeno-independente e câncer da próstata andrógeno-insensível. A denominação CPRC é a mais aceita atualmente porque mesmo pacientes considerados resistentes à castração ainda apresentam sensibilidade ao tratamento hormonal e podem responder a manipulações hormonais secundárias, como documentado nos estudos com novos medicamentos como abiraterona ou MDV3100.^{3,4}

Não é totalmente conhecido como as células do câncer da próstata se tornam resistentes à castração, mas tem sido proposto que alterações no receptor androgênico (AR) representam uma anormalidade molecular crítica.⁵⁻⁷ As alterações mais conhecidas no CPRC e que promovem o crescimento tumoral são:

- a) Mutações no gene do AR: permitem que o receptor seja ativado por outros hormônios esteroides ou mesmo antiandrógenos.
- b) Amplificação do AR: uma hiperexpressão das funções do receptor ocorre mesmo quando os níveis de andrógenos estão bem abaixo do habitual.
- c) Alterações no metabolismo androgênico intratumoral: embora pacientes submetidos à castração apresentem queda de até 95% na concentração dos andrógenos circulantes, sabe-se que a di-hidrotestosterona (DHT) só é reduzida em 50%-60% do seu valor inicial. Também não parece existir grande diferença entre a concentração de andrógenos no tecido prostático de pacientes com

hiperplasia e naqueles com CPRC. Andrógenos adrenais (androstenediona e DHEA) convertem-se em testosterona e DHT, e pequenas concentrações residuais de andrógenos podem estimular o AR no ambiente intratumoral.

- d) Desregulação do AR por fatores de crescimento: o AR pode ser ativado na ausência do andrógeno (ligante). Isto ocorre quando existe produção anormal de fatores de crescimento como VEGF (vascular endothelial growth factor), IGF (insulin-like growth factor) (IGF), EGF (epidermal growth factor), TGF- β (transforming growth factor β), KGF (keratinocyte growth factor) e IL-6 (interleukin-6).
- e) Alterações de proteínas correguladoras: existem ativadores da função do AR que aumentam ou reprimem sua função. Proteínas como ARA54 e ARA70, desreguladas no CPRC, aumentam a sensibilidade do AR a pequenas concentrações de andrógenos ou a ligantes alternativos como estrógeno e antiandrógenos.

A Associação Canadense de Urologia define CPRC como sendo “uma progressão tumoral apesar da terapia de supressão androgênica e que pode se apresentar com um aumento contínuo do PSA somente e/ou progressão de doença pré-existente e/ou por aparecimento de novas lesões metastáticas nos exames de imagem” (NE 5).⁸

A Associação Europeia de Urologia caracteriza o diagnóstico do CPRC quando há (NE 5):⁹

- I) Níveis de testosterona < 50 ng/dl ou < 1,7 nmol/l.
- II) Três elevações consecutivas do PSA, com um intervalo mínimo de uma semana entre elas, que resultem em 50% de aumento do PSA acima do nadir.
- III) Retirada dos antiandrógenos (mínimo de quatro semanas para flutamida ou seis semanas para bicalutamida).
- IV) Progressão do PSA apesar da manipulação hormonal secundária consecutiva.
- V) Progressão de lesões ósseas e/ou aparecimento de duas ou mais lesões ósseas ou de partes moles e/ou linfonodos > 2 cm.

Em uma revisão sistemática recente sobre critérios para caracterizar pacientes com CPRC, foram encontrados 12 estudos (NE 4),¹⁰ sendo que nenhum utilizou exatamente os critérios da EAU.⁹

A elevação do PSA foi utilizada em nove estudos (75%). Três usaram o aparecimento de novas lesões no mapeamento ósseo ou na tomografia computadorizada (dois destes também utilizaram elevação do PSA). Um estudo selecionou somente pacientes com metástases sintomáticas. O último caracterizou como CPRC pacientes que deixaram de responder à manipulação hormonal secundária.

Alemayehu *et al.* analisaram 15.361 pacientes com câncer da próstata, tratados com bloqueio androgênico, durante seis anos nos EUA.¹¹ Neste período, 2.740 pacientes desenvolveram CPRC, demonstrando uma prevalência de 17,8%. Outro estudo norte-americano com 44.791 pacientes com câncer da próstata tratados com castração clínica ou cirúrgica encontrou desenvolvimento de CPRC em 4.266 casos (9,5%) após um seguimento médio de dois anos.¹² Na Inglaterra, um estudo executado em centros de atendimento primário com 8.678 pacientes portadores de câncer da próstata tratados com castração e com elevação progressiva do PSA revelou que em cinco anos a prevalência de CPRC foi de 11,2%.¹² Entretanto, um estudo italiano com 211 pacientes com câncer da próstata metastático tratados com bloqueio androgênico demonstrou que após cinco anos 53% dos pacientes foram caracterizados como tendo CPRC.¹³

A sobrevida de pacientes portadores de CPRC varia de nove a 78 meses com mediana de 16 meses (NE 4).¹⁴⁻¹⁸ Isto demonstra a heterogeneidade nos critérios para a caracterização e seleção dos casos de CPRC.

Conclusões

- 1) O CPRC é definido quando, apesar do bloqueio androgênico (testosterona sérica com nível de castração), existe progressão do PSA e/ou aparecimento de novas lesões metastáticas ósseas ou de partes moles e/ou aumento de lesões previamente existentes com piora da condição clínica (NE 5).
- 2) A caracterização e seleção de pacientes definidos como portadores de CPRC é heterogênea. A elevação consecutiva do PSA é o parâmetro clínico mais utilizado (NE 4).
- 3) A sobrevida mediana destes pacientes é de 16 meses, mas extremamente variável (NE 4).

Referências

1. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2010;4(6):380-4.
2. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009;73:1104-1109.
3. Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 2011;23:4:18.
4. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 20;28(9):1496-501.
5. Ryan CJ, Tindall DJ. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J Clin Oncol* 2011;20;29(27):3651-8.
6. Sharifi N. Clinical implications of the 5 α -androstane diol pathway for castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011;7(11):1239-41.
7. van der Sluis TM, Vis AN, van Moorselaar RJ et al. Intraprostatic testosterone and dihydrotestosterone. Part I: concentrations and methods of determination in men with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *BJU Int* 2011 Oct 12. PMID: 21992222.
8. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2010;4(6):380-4.
9. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. Eau guidelines on prostate cancer. Part ii: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology* 2011, 59: 572-83.
10. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180-92.
11. Alemayehu B, Buysman E, Parry D, Becker L, Nathan F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *J Med Econ* 2010;13: 351-61.
12. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180-92.
13. Berruti A, Mosca A, Porpiglia F, Bollito E et al. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. *J Urol* 2007;178: 838-43.
14. Smaletz O, Scher HI, Small EJ et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20:3972-82.
15. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009;73:1104-9.
16. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2005;93:633-38.
17. Hwang SS, Chang VT, Alejandro Y, Mulaparthi S et al. Study of hormone refractory prostate cancer: hospital care and palliative care resource use at a VA medical center. *Cancer Invest* 2004;22:849-57.
18. Chin SN, Wang L, Moore M, Sridhar SS. A review of the patterns of docetaxel use for hormone-resistant prostate cancer at the Princess Margaret Hospital. *Curr Oncol* 2010;17:24-9.

2) Há indicação de hormonioterapia no CPRC? Se sim, quando e para quem?

A hormonioterapia (HT) é o tratamento-padrão para os casos de câncer de próstata metastático, e existe questionamento sobre sua manutenção e/ou as diversas modalidades de HT utilizadas, quando ocorre progressão para a fase de CPRC. Vários trabalhos em modelo animal e estudos clínicos abordam este tratamento e analisam o racional e a necessidade de sua utilização.

Dentre as razões para manutenção da HT no CPRC, destacam-se:

I. Experimentos com modelo animal de câncer de próstata (CaP) com ratos Dunning demonstraram a existência de células andrógeno-dependentes, andrógeno-sensíveis e andrógeno-independentes. Mesmo nas linhagens de células pouco sensíveis a HT, existe um crescimento acelerado dos tumores quando os ratos não são castrados, o que demonstra a necessidade de supressão hormonal contínua.¹

II. A experiência clínica no tratamento de tumores de próstata e mama mostra que manipulações hormonais sequenciais podem ser úteis mesmo em fases avançadas da doença e “resistentes” a HT, e a importância de fontes extratesticulares (suprarrenais e síntese *de novo* intraprostática) de produção de testosterona é bem reconhecida.² Desta forma, a HT-padrão (monoterapia com castração química ou cirúrgica) não elimina a síntese de testosterona intraprostática, e os níveis de DHT e testosterona intraprostáticos estão, na verdade, elevados, a despeito de níveis séricos de castração.³ Este fato, somado a alterações em receptores androgênicos (AR) e seus mecanismos de ativação, contribui em parte para explicar a progressão do câncer de próstata para a fase resistente à castração (vide definição de CPRC no início deste fascículo).^{3,4,5}

III. O conceito de que mesmo uma pequena quantidade de testosterona circulante pode representar fator para progressão do CaP metastático ficou também estabelecido com os estudos que efetuam o bloqueio androgênico máximo, com a adição de um antiandrógeno à monoterapia-padrão, após a progressão da doença. Já são bem conhecidas as meta-análises que mostraram os

efeitos de diminuição do PSA com a adição da flutamida ou bicalutamida à monoterapia, feita com orquiectomia ou análogo de LHRH (bloqueio androgênico máximo). Estas meta-análises já foram abordadas previamente pelo CoBEU e mostraram um discreto ganho em sobrevida global da HT combinada (NE1).^{6,7,8}

IV. Outro fator que indica que a HT deve ser mantida em casos de CPRC é que todos os protocolos de tratamento citotóxico realizados após 1975 pelo National Prostate Cancer Project (NPCP) e após 1980 pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prevêm que os pacientes devem ser mantidos em HT quando desenvolvem o CPRC, não havendo, portanto, outra abordagem aceita por estes programas. Não é conhecida a resposta aos protocolos destas instituições na ausência de bloqueio hormonal continuado, na fase de CPRC (NE1).⁹

O único trabalho encontrado especificamente sobre a manutenção de HT no CPRC é um estudo retrospectivo do ECOG, que analisou dados de sobrevida de dois grupos de pacientes com CPRC (n= 341), que iniciaram três tipos de tratamento investigacional diferentes. Em cada um dos três tratamentos, o primeiro grupo mantinha a HT e o segundo grupo a interrompia. Fatores prognósticos como ausência de emagrecimento, idade \leq 65 anos, *performance status* satisfatório e doença óssea apenas, bem como a supressão hormonal continuada, mostraram-se importantes preditivos de sobrevida em todos os grupos analisados. A manutenção da HT no CPRC mostrou-se fator preditivo de forma independente, com ganho de sobrevida médio neste trabalho de dois a seis meses ($p= 0,04$) (NE3).⁹

Não existem trabalhos prospectivos controlados abordando unicamente a manutenção da HT no CPRC. No entanto, todos os dados acima apontam que o CPRC pode, de fato, não ser “hormônio-refratário”, e a manutenção de HT está indicada por período de tempo indeterminado também nesta fase.¹⁰

Bloqueio hormonal de segunda linha

Após falha do tratamento hormonal inicial, o bloqueio hormonal de segunda linha proporciona melhora sintomática e queda do PSA acima de 50%, observadas em 20% a 70% dos casos, com duração da resposta de dois meses a mais que um ano.^{11,12} No entanto, existe apenas discreto benefício na sobrevida global com o uso desses tratamentos, que podem ser caros e também tóxicos, com potencial efeito negativo na qualidade de vida, particularmente nos pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, com melhor prognóstico.¹¹

As manipulações hormonais de segunda linha são descritas a seguir.

- **Adição de antiandrógenos**

Em pacientes submetidos a bloqueio hormonal em monoterapia com castração química ou cirúrgica e apresentando progressão da doença, a adição de flutamida ou bicalutamida tem sido utilizada, com resposta do PSA em 45% a 67% dos casos, com duração média de resposta de seis meses. Em duas meta-análises realizadas com 21 trabalhos e quase 7.000 pacientes, observou-se apenas um pequeno aumento de 5% da sobrevida global, significativo para o grupo com cinco anos de seguimento, e não significativo para os pacientes com bom prognóstico (HR= 0,871; 95% IC, 0,805-0,942). Foi necessário tratar 21 pacientes, para se obter um com ganho de sobrevida (NE 1).^{6,7,8}

- **Suspensão de antiandrógeno**

A resposta clínica com a suspensão do antiandrógeno nos pacientes em tratamento com bloqueio androgênico máximo foi avaliada em estudo prospectivo randomizado do SWOG com 210 pacientes. Observou-se redução do PSA \geq 50% em 21% dos casos, com mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) de três meses; no entanto, 19% dos pacientes tiveram SLP \geq 1 ano. A sobrevida global média foi de 22 meses (NE 2).¹² Esse efeito, descrito inicialmente com a suspensão da flutamida, foi também observado com os outros antiandrógenos bicalutamida e nilutamida. Os fatores associados a melhor resposta clínica com a suspensão do antiandrógeno são: maior

período de tempo de uso, menor valor de PSA e recidiva bioquímica (contra progressão radiológica).¹²

- **Troca de antiandrógenos**

A troca de flutamida por bicalutamida e vice-versa pode levar à resposta bioquímica (redução do PSA) em 61% dos pacientes, com efeito paliativo como diminuição da dor e melhora da qualidade de vida (NE 3).^{13,14} Em estudo prospectivo, a nilutamida não mostrou atividade em pacientes com CaP refratários à terapia com bicalutamida ou flutamida (NE 3).¹⁵

- **HT secundária após uso exclusivo de antiandrógenos**

Pacientes com progressão tumoral após monoterapia com antiandrógenos podem se beneficiar com a castração secundária, seja química ou cirúrgica. A resposta varia de 25% a 69% (NE 3).¹¹

- **Estrogênio**

O uso de dietilestilbestrol (DES) via oral, nas doses de 1 mg a 3 mg, continua sendo uma opção de segunda linha em pacientes com CaP metastático, produzindo respostas bioquímicas em 25% a 67% dos pacientes.^{16,17} Não há melhora de sobrevida global ou qualidade de vida. Existe maior incidência de eventos cardiovasculares adversos, em estudo com 270 pacientes randomizados, de 22% contra 11% em grupo controle (NE 3).¹⁸

- **Cetoconazol**

Estudos randomizados mostraram redução significativa do PSA em 40%-62% dos pacientes tratados com cetoconazol, com duração média de sete meses, sem melhora de sobrevida global.^{19,20} As respostas clínicas parecem ser melhores quando o cetoconazol é utilizado concomitantemente à retirada dos antiandrógenos, e associado a glicocorticoides (NE 2). A toxicidade neurológica, respiratória e hepática da droga nas doses habituais (400 mg três vezes ao dia) é muito alta, limitando seu uso, embora doses menores (200 mg ou 300 mg, três vezes ao dia), associadas à hidrocortisona, possam ser efetivas e mais bem toleradas (NE 3).^{5,19,20}

- **Glicocorticoides**

Os corticoides são de baixo custo, bem tolerados e com respostas objetivas (redução de PSA, melhora de dor) em 16% a 34% dos pacientes, mas de curta duração. Estão indicados após falha de manipula-

ção hormonal secundária com antiandrógenos, ou associados à quimioterapia (NE 2).^{16,21,22,23} Quando usados após quimioterapia, os resultados são precários, com apenas 6% de resposta objetiva (NE2).²⁴

Recomendações do CoBEU

- 1) Realizar a manutenção de hormonioterapia na fase do CPRC (NE 1; GR A).
- 2) Introduzir antiandrógenos nos pacientes com bloqueio incompleto (NE 1; GR A).
- 3) Retirar antiandrógenos nos pacientes com bloqueio hormonal completo (NE 2; GR B).
- 4) Trocar o antiandrógeno quando houver falha (NE 3; GR B).
- 5) Na falha das recomendações anteriores, pode-se proceder com a introdução de estrógenos ou cetozonazol e corticoides (NE 3; GR B).

Referências

1. Isaacs JT, Isaacs WB, Feitz WFJ et al. Establishment and characterization of seven Dunning rat prostatic cancer cell lines and their use in developing methods for predicting metastatic abilities of prostatic cancer. *Prostate* 1986; 9:261-81.
2. Raghavan D, Klein EA. Prostate cancer: moving forward by reinventing the wheel... but this time it is round. *J Clin Oncol* 2008;26:4535-6.
3. Titus MA, Schell MJ, Lih FB, Tomer KB, Mohler JL. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11: 4653-7.
4. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:2815-25.
5. Ang JE, Olmos D, de Bono JS. CYP17 blockade by abiraterone: further evidence for frequent continued hormone-dependence in castration-resistant prostate cancer. *British Journal of Cancer* 2009;100,671-5.
6. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;Apr;57(4):727-32.
7. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;Jul,15;95(2):361-76.
8. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001526.
9. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *JCO* 1993,Nov 1;2167-72
10. Small EJ, Ryan CJ. The Case for Secondary Hormonal Therapies in the Chemotherapy Age. *J Urol* 2006,Dec.;176,S66-S71.
11. Oh WK. Secondary hormonal therapies in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60(3Suppl1):87-93.
12. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH et al; Southwest Oncology Group. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008,Jun;112(11):2393-400.
13. Joyce R, Fenton MA, Rode P et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159(1):149-53.
14. Suzuki H, Okihara K, Miyake H et al; Nonsteroidal Antiandrogen Sequential Alternation for Prostate Cancer Study Group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008,Sep;180(3):921-7. Epub 2008 Jul 17.
15. Davis NB, Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. A phase II study of nilutamide in men with prostate cancer after the failure of flutamide or bicalutamide therapy. *BJU Int* 2005,Oct;96(6):787-90.
16. Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E et al. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. *Urol Int* 2005;75(3):217-21.
17. Shahidi MNA, Gadd J, Simpson J et al. Prospective review of diethylstilbestrol in advanced prostate cancer no longer responding to androgen suppression. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20(Abs 2455).
18. Shamash J, Powles T, Sarker SJ et al. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer*. 2011,Feb;15;104(4):620-8. Epub 2011 Feb 1.
19. Small EJ, Halabi S, Dawson NA et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1025-33.
20. Wilkinson S, Chodak G. An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(5):581-5.
21. Fossa SD, Slee PH, Brausi M et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomati-

- cally progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001;19(1):62-71.
22. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2004;351(15):1513-20.230.
23. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2004;351(15):1502-12.
24. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al.; COU-AA-301 Investigators. *N Engl J Med* 2011,May 26;364(21):1995-2005.

3) Há indicação de QT de primeira linha no CPRC? Se sim, quando e para quem? Para pacientes sintomáticos e assintomáticos?

Nos pacientes com CPRC, a quimioterapia pode reduzir os níveis séricos de PSA, aliviar a dor óssea e aumentar a sobrevida, porém, a tolerabilidade é um fator preocupante, principalmente porque a maioria é composta por idosos portadores de outras comorbidades.

Até meados dos anos 1990 haviam sido publicados poucos estudos, sendo que a maioria era composta de séries pequenas, retrospectivas e *não randomizadas*, utilizando agentes isolados. A taxa de resposta total não ultrapassava 9%.¹

Em 1996, Tannock *et al.* publicaram o primeiro estudo bem conduzido, mostrando melhora de qualidade de vida, utilizando mitoxantrona e prednisona. Foram estudados 161 pacientes portadores de CPRC, randomizados para uso de mitoxantrona + prednisona ou prednisona isoladamente. Dos pacientes que receberam mitoxantrona, 29% apresentaram diminuição de dor, comparados com 12% do grupo que não recebeu esta droga. Não houve diferença na sobrevida global em ambos os grupos (NE 1).²

Tais achados foram confirmados pelo estudo de Kantoff *et al.*, em que 242 pacientes foram randomizados da mesma forma, mostrando, também, melhora de qualidade de vida no grupo que tomou mitoxantrona, sem diferença de sobrevida entre os grupos estudados (NE 1).³

A mitoxantrona associada à prednisona passou a ser o tratamento-padrão dos pacientes com CPRC. Até que em 2004 foram publicados dois estudos randomizados utilizando o docetaxel, incluindo tanto pacientes sintomáticos quanto assintomáticos portadores de CPRC.

O TAX 327 incluiu 1.006 pacientes virgens de quimioterapia. Eles foram randomizados para serem incluídos em três braços de tratamento. O primeiro tomou docetaxel a cada três semanas; o segundo, docetaxel semanalmente; e o terceiro, mitoxantrona a cada três semanas. Todos os pacientes receberam 5 mg de prednisona por via oral duas vezes ao dia. Os pacientes tratados com docetaxel a cada três semanas tiveram uma melhora significativa na sobrevida versus docetaxel semanal e mitoxantrona (18,9 *versus* 17,4 *versus* 16,5 meses, $P < 0,009$). Tais dados significaram

aumento de 24% de sobrevida no grupo que tomou docetaxel a cada três semanas em comparação com o grupo que tomou mitoxantrona. A resposta de PSA e o controle da dor também foram melhores no grupo tratado a cada três semanas com docetaxel (tabela 1). Eventos adversos foram mais comuns nos grupos que receberam docetaxel (NE 1).⁴

Tabela 1 - Principais resultados do estudo de Tannock⁴

	Pacientes com queda do PSA de pelo menos 50% (p)*	Pacientes com redução de sintomas dolorosos (p)*	Pacientes com melhoria na qualidade de vida (p)*
Docetaxel A cada 3 semanas	45% (< 0,001)	35% (0,01)	22% (0,009)
Docetaxel semanal	48% (< 0,001)	31% (0,08)	23% (0,005)
Mitoxantrona	32%	22%	13%

* Valores de p em comparação com a mitoxantrona

Uma atualização dos resultados do estudo TAX-327, publicada em 2007, confirmou seus achados, mostrando benefício de sobrevivência do docetaxel a cada três semanas em comparação com mitoxantrona, e nenhum benefício na sobrevida com o docetaxel semanal. A sobrevida mediana foi de 19,2 meses para docetaxel a cada três semanas em comparação com 16,3 meses, com mitoxantrona ($P = 0,005$) (NE 1).⁵

Os pacientes foram tratados por 30 semanas, ou seja, dez ciclos de docetaxel a cada três semanas, na ausência de progressão.

Não existem diretrizes sobre qual é a duração ideal do tratamento com docetaxel para os pacientes com CPRC que responderam à quimioterapia.

Num trabalho retrospectivo, cujo tratamento com docetaxel foi interrompido por outra causa que não a progressão da doença, a reintrodução desta droga promoveu sobrevida livre de progressão de 4,3 meses. Quando os pacientes foram estratificados de acordo com o intervalo de tempo desde a última dose de do-

cetaxel, menor ou maior que três meses, a sobrevida livre de doença duplicou o intervalo no último grupo (6,3 *versus* 3,4 meses, $p= 004$). A sobrevida mediana por grupo com menos de três meses foi 12,8 meses *versus* 19,4 meses naqueles com intervalo maior que três meses, $p= 004$ (NE 4).⁶

O estudo *Southwest Oncology Group* (SWOG 99-16) também mostrou benefício de sobrevivência com docetaxel. Um total de 674 pacientes com CRPC foi randomizado em dois grupos: um recebeu docetaxel + estramustina e outro, mitoxantrona + prednisona. O grupo com docetaxel apresentou sobrevida significativamente maior que o grupo em que se utilizou mitoxantrona, com uma sobrevida mediana de 17,5 *versus* 15,6 meses, respectivamente ($P= 0,02$). A queda de 50% do PSA sérico foi também superior no grupo em que foi administrado docetaxel (50% *versus* 27%; $P< 0,001$) (NE 1).⁷

Até esta data, não existem estudos prospectivos e randomizados comparando os resultados da quimioterapia em pacientes portadores de CPRC sintomáticos e assintomáticos.

Em 2008, foi publicado um estudo retrospectivo francês analisando os resultados de 145 pacientes com CPRC, sintomáticos e assintomáticos, que foram submetidos a vários esquemas de quimioterapia, sendo que o docetaxel foi administrado em 67% dos casos.

Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a sintomatologia óssea antes do tratamento. Grupo 1: pacientes assintomáticos/sintomas mínimos; grupo 2: sintomatologia moderada; grupo 3: sintomatologia intensa. O risco de morte foi 1,56 e 2,11 vezes maior no grupo 2 e 3, respectivamente, quando comparados ao grupo 1 ($p= 0,027$) (NE 4).⁸

Talvez o fato de se tratar tais pacientes mais precocemente possa realmente trazer algum benefício de sobrevida, porém, é possível que os pacientes com sintomatologia exuberante provavelmente já apresentem uma doença mais agressiva e que o tratamento já não proporcione tanto benefício neles, não havendo relação direta com o fato de estarem ou não sintomáticos.

Atualmente, estão registrados no www.clinicaltrials.gov 61 estudos envolvendo quimioterápicos no CPRC. Várias moléculas, como inibidores de angiogênese (aflibercept), antagonistas do receptor

da endotelina, que são reguladores da proliferação celular, tônus vasomotor e angiogênese (atrasentan, zibotentan), entre outras, estão sendo estudadas em fase II e III, mas sem resultados consistentes até o momento.⁹

Recomendações do CoBEU

- 1) Docetaxel é o tratamento de escolha de 1ª linha para pacientes com CPRC sintomáticos e/ou metástases viscerais. A administração a cada três semanas é a preferida (NE 1; GR A).
- 2) Docetaxel é uma alternativa para pacientes com CPRC assintomáticos; mas, o tratamento deve ser individualizado (NE 1; GR A).

Referências

1. Roth BJ. Newtherapeutic agents for hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1996;Dec;23(6Suppl14):49-55.
2. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
3. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
5. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-45.
6. Lorigo 2010. *European J Can* 2010;46:1770-8.
7. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
8. Oudard S, Banu E*, Medioni J* et al. What is the real impact of bone pain on survival in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer treated with docetaxel? *BJU Int* 2009;103,1641-6.
9. Fizazi K, Sternberg CN, Fitzpatrick JM, Watson RW, Tabesh M. Role of targeted therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *BJU Int* 2010;105:748-67

4) Há indicação de QT de segunda linha no CPRC? Se sim, quando e para quem? Para pacientes sintomáticos e assintomáticos?

Um dos maiores obstáculos para o sucesso da quimioterapia no tratamento de alguns tipos de neoplasias é o desenvolvimento, por parte das células tumorais, do fenômeno de resistência aos fármacos utilizados. São reconhecidos dois tipos de resistência: a intrínseca, quando não há resposta mesmo no primeiro ciclo do tratamento, e a adquirida, quando surge no segundo ciclo (pós-terapia). Este fenômeno de resistência a múltiplas drogas pode estar relacionado a uma série de fatores que não são plenamente compreendidos. Os principais fatores envolvidos são: transporte da droga através da membrana plasmática, alteração nas enzimas-alvo e no metabolismo da droga, aumento na reparação do DNA e incapacidade para sofrer apoptose.

A resistência aos taxanos é mediada fundamentalmente pela glicoproteína-P localizada na membrana plasmática (subunidades dessa glicoproteína formam um túnel e expõem o fármaco para fora da célula) e por alterações nos microtúbulos (perda da estabilização do sistema de microtúbulos levando à divisão celular).

Várias drogas citotóxicas têm sido testadas como segunda linha para os pacientes portadores de CPRC.

Platina

A carboplatina tem sido combinada aos taxanos com segunda linha para pacientes portadores de câncer de próstata metastático refratário ao docetaxel. Os resultados de um estudo fase 2 foram promissores e demonstraram queda dos níveis de PSA em 20% dos pacientes, mantida por seis meses. A explicação encontrada para os pacientes com resposta significativa reside no fato de que alguns tumores sofrem diferenciação neuroendócrina com a evolução da doença, sendo esse grupo o que mais se beneficiaria desse tratamento. Atualmente, estudos fase 3 estão avaliando essa hipótese.^{1,2}

Satraplatina

A satraplatina é uma droga de administração oral que foi associada à prednisona e comparada à prednisona + placebo em um estudo fase 3 em pacientes portadores de CPRC resistente ao docetaxel. Apesar de o grupo que recebeu a droga ter apresentado 46% de melhora em relação ao tempo necessário para o alívio das dores e 33% de melhora na “performance status”, não houve ganho de sobrevida global.³

Epotilonas

Os derivados de epotilonas (ixabepilona, patupilona e sagopilona) são drogas com ação similar aos taxanos, sendo seu principal alvo a estabilização dos sistema de microtúbulos. Estudos de fase 2 apresentaram resultados insatisfatórios e efeitos colaterais significativos.⁴

Taxanos

O cabazitaxel é um taxano semissintético que age estabilizando o sistema de microtúbulos e impedindo a divisão celular. O fato de essa droga ter demonstrado eficácia em linhagens celulares resistentes ao docetaxel serviu como estímulo à realização de novos estudos.

Um estudo fase 3 randomizado e “open-label” (pacientes e médicos sabem se o paciente está recebendo a droga ou não) realizado em 146 centros de 23 países comparou prednisona + mitoxantrona com prednisona + cabazitaxel. Foram selecionados 920 pacientes, sendo que efetivamente 371 receberam cabazitaxel e 371, mitoxantrona. O objetivo primário foi a sobrevida global (SG); objetivos secundários incluíram sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta e medidas de dor e de segurança. Os resultados demonstraram uma redução de 30% do risco de morte (HR: 0,70; P < 0,0001) e um aumento de 2,4 meses na sobrevida mediana em favor do grupo que recebeu

cabazitaxel (15,1 meses *versus* 12,7 meses). As taxas de resposta tumoral pelo critério RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) e a resposta do PSA também apresentaram diferença estatisticamente significativa em favor ao grupo que recebeu o taxano. Toxicidades graus 3 e 4 incluíram neutropenia em 81,7% dos pacientes tratados com cabazitaxel e 58% tratados com mitoxantrona e neutropenia febril em 7,5% e 1,3%, respectivamente. A mortalidade foi menor no grupo que recebeu o taxano quando comparada ao grupo que recebeu mitoxantrona (74% *versus* 61% respectivamente) (NE 2).

Em 2010, o cabazitaxel recebeu aprovação do FDA para terapia do CPRC resistente ao docetaxel⁵ e em 2011, recebeu aprovação da ANVISA.

Abiraterona

O acetato de abiraterona (AA) é um inibidor seletivo da biossíntese dos andrógenos, e seu mecanismo de ação baseia-se na inibição seletiva da enzima 17 α -hidroxilase-C17, 20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa e necessária para a biossíntese androgênica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático.

Scher *et al.* apresentaram os resultados de um estudo fase 3 em pacientes portadores de câncer prostático após a falha de docetaxel. Eles compararam o uso de AA (1.000 mg) + prednisona 10 mg por dia com placebo + prednisona 10 mg por dia. Foram selecionados 1.195 pacientes randomizados na proporção de 2:1 em favor do grupo da AA. Os pacientes foram estratificados de acordo com o “performance status” (0-1 *versus* 2) e tipo de progressão (aumento do PSA *versus* progressão radiográfica). A idade média dos pacientes foi de 69 anos; apenas 11% dos pacientes apresentaram “performance status” 2, e o quadro doloroso estava presente em 44% dos homens. A maioria dos pacientes havia sido submetida à quimioterapia citotóxica com docetaxel, e aproximadamente 28% dos mesmos haviam recebido dois ciclos de QT. O valor médio do PSA no início do estudo foi de 128,8 ng/ml e 137,7 ng/ml nos grupos que receberam AA e placebo respectivamente.

A sobrevida mediana dos pacientes que receberam AA foi de 14,8 meses vs. 10,9 meses nos pacientes

que receberam placebo. Não houve diferença de sobrevida entre os pacientes que receberam um ou mais ciclos de QT. O benefício da sobrevida também foi estendido aos pacientes com dor óssea, metástase visceral, tipo de progressão e “performance status” (ECOG 0-1 *versus* 2). A queda do PSA foi observada em 29,1% dos pacientes do grupo que recebeu AA contra 5,5% dos que receberam placebo. O tempo livre de progressão radiológica foi de 5,6 *versus* 3,6 meses ($p < 0,0001$), favorável ao grupo que recebeu AA.

Não foi detectada a presença de toxicidade intensa (graus 3 e 4) na maioria dos pacientes. A incidência global de retenção hídrica, hipocalcemia, alterações hepáticas e cardiológicas foi de 30,5%, 17,1%, 10,4% e 13,3%, respectivamente, nos pacientes que receberam AA (NE 2).

O FDA aprovou em 2011 a utilização da AA para o tratamento dos pacientes portadores de CPRC refratário à quimioterapia com docetaxel.

Ryan *et al.* realizaram estudo fase 2 com a AA em pacientes portadores de CPRC virgens de tratamento citotóxico. Os resultados referentes à queda do PSA e à manutenção da resposta terapêutica foram encorajadores, entretanto, houve progressão radiológica tipo “flare” em 52% (12/23) dos pacientes avaliados. Porém, durante o seguimento, 91,6% (11/12) apresentaram estabilização ou diminuição das lesões (NE 2).

Ainda não existem estudos fase 3 concluídos e recomendações referentes ao uso da AA para pacientes que ainda não foram submetidos à quimioterapia citotóxica.^{6,7}

Recomendações do CoBEU

- 1) O cabazitaxel está indicado no tratamento de segunda linha para os pacientes portadores de CPRC refratários ao docetaxel (NE 2; GR A).
- 2) A abiraterona está indicada no tratamento de segunda linha para os pacientes portadores de CPRC refratários ao docetaxel (NE 2; GR A).
- 3) Por não existirem estudos comparativos entre essas duas drogas, o CoBEU não foi capaz de identificar a melhor opção, nem a sequência terapêutica ideal.

Referências

1. Oh WK, Tay MH, Huang J. Is there a role for platinum chemotherapy in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer? *Cancer* 2007;109:477–86.
2. Carboplatin plus docetaxel (Taxotere) in anaplastic prostate cancer [identifier NCT00514540]. *Clinical Trials Gov Website* Disponível em: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00514540>> Acessado em: <>.
3. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al. Multinational, doubleblind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5431–8
4. Kelly WK. Etoposides in prostate cancer. *Urol Oncol* In press. DOI:10.1016/j.urolonc.2009.08.005.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised openlabel trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
6. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. ; COU-AA-301 Investigators. *N Engl J Med* 2011 May 26;364(21):1995-2005 Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer.
7. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 2011, Jul, 15;17(14):4854-61. Epub 2011 Jun 1.

5) Quais são os fatores prognósticos de importância no CPRC?

Embora o CaP responda inicialmente à terapia de supressão androgênica, eventualmente torna-se refratário à manipulação hormonal e nessa condição a resposta subsequente a outras modalidades terapêuticas depende de diversos fatores prognósticos.¹

Uma meta-análise que incluiu sete estudos nos quais os pacientes foram tratados com combinações de carboplatina/taxanes mostra que em análises univariadas a ausência de metástases extraósseas, condições clínicas satisfatórias, hemoglobina normal, níveis de normalidade de desidrogenase láctica (DHL), de fosfatase alcalina e de PSA sérico < 45 ng/ml são associados com sobrevida global mais longa. Este estudo mostra, ainda, que na análise multivariada permanecem como fatores estatisticamente significantes a inexistência de metástases extraósseas, às condições clínicas satisfatórias, ausência de anemia, DHL e fosfatase alcalina, não permanecendo significativa a variação do PSA, (NE 2b).²

O declínio do PSA como fator prognóstico foi avaliado no estudo do SWOG (3) (docetaxel/estramustina *versus* mitoxantrona/prednisona) envolvendo 674 pacientes com CPRC. A queda de 30% do PSA em três meses foi associada a uma diminuição do risco de morte, superior a 50%. Os autores concluíram que medidas seriadas do PSA podem ser critérios preditivos de evolução, embora sejam necessários outros estudos para sua validação.⁴

No estudo TAX 327³ com 1.006 pacientes portadores de CPRC, randomizados para tratamento com docetaxel a cada três semanas, semanal ou com mitoxantrona associada à prednisona, constituíram critérios de inclusão pacientes em progressão clínica sob hormonioterapia, com alteração aos exames por imagem ou elevação do PSA, apesar dos níveis séricos de castração da testosterona (< 50 ng/ml). O objetivo primário do estudo foi desenvolver um modelo preditivo de declínio de 30% do PSA, independente do seu valor inicial, em 3 meses. As variáveis incluíram presença de metástases viscerais e ósseas, dor, fosfatase alcalina, hemoglobina, PSA, tempo de duplicação do PSA, intervalo desde o diagnóstico, grau tumoral, terapias anteriores e *Karnofsky performance status*

(KPS). A análise multivariada mostrou que os fatores de risco preditivos para obtenção do declínio de 30% dos valores do PSA em três meses foram: metástases viscerais (20% *versus* 28%; p= 0,004), menor intensidade da dor (42% *versus* 54%; p= 0,003), anemia (p= 0,04) e progressão das metástases ósseas na cintilografia (p = 0,007) (NE 2b).

Estas observações permitiram aos autores estabelecer grupos de risco de progressão onde os pacientes foram classificados em: baixo risco (0-1 fator), intermediário (2 fatores) e alto risco (3-4 fatores) (tabela 2).

Tabela 2 - Grupos de risco e fatores prognósticos

Grupos de risco	Sobrevida global (meses) (p = 0,0001)*	Pacientes com declínio de 30% no PSA em 3 meses (p < 0,001)*	Resposta de doença mensurável (p = 0,018)*
Baixo (0-1 fator)	25,7	78%	19%
Intermediário (2 fatores)	18,7	66%	9%
Alto (3-4 fatores)	12,8	56%	5%

*Valores de p em comparação entre os grupos

Os autores concluíram haver sido identificados e validados grupos de risco que predizem sobrevida global e declínio do PSA em pacientes com CPRC (NE 2b).⁵

Outra pesquisa envolvendo 409 (CPRC) pacientes em 19 protocolos terapêuticos foi realizada objetivando desenvolver, no período pré-tratamento, um modelo preditivo de sobrevida média de um e dois anos. Foram selecionados os fatores idade, condições clínicas (KPS), hemoglobina (Hb), PSA, desidrogenase láctica (LDH), fosfatase alcalina (ALK) e albumina sérica (AS). Esses fatores foram combinados (modelo de regressão) para produzir um nomograma, utilizando dados de um estudo

multicêntrico randomizado de suramin + hidrocortisona *versus* apenas hidrocortisona. O mesmo foi validado atingindo índice de concordância de 0,67. A sobrevida média foi de 15,8 meses (0,9–77 meses). Na análise multivariada KPS, Hb, ALK, AS e LDH foram significativamente associados com sobrevida ($p < 0,05$), e o mesmo não ocorreu com a idade e o PSA. Os autores concluíram que o nomograma pode prever com razoável acurácia a sobrevida média de um e dois anos em pacientes com CPRC (NE 2b).⁶ Deve-se ressaltar que o modelo desenvolvido para este nomograma não foi validado para outros esquemas de quimioterapia.

A presença de células neoplásicas na circulação (CNC) tem sido apontada por pesquisas como fator prognóstico para evolução e sobrevida no CPRC. Um trabalho envolvendo 231 pacientes mostrou que aqueles com $CNC \geq 5$ células / 7,5 ml de sangue no período pré-tratamento não hormonal tiveram menor sobrevida global (11,15 *versus* 21,7 meses; $p < 0,001$). Ficou demonstrado, ainda, que o prognóstico dos pacientes que tiveram diminuição da CNC com o tratamento foi melhor que o daqueles sem alteração (6,8 *versus* 21,3 meses) e pior quando o aparecimento da CNC surgiu após o início da terapêutica (26 *versus* 9,3 meses). O trabalho concluiu que a CNC constitui fator independente significativo no CPRC (NE 4).⁷

Resultados semelhantes foram obtidos em estudo multicêntrico incluindo 164 pacientes, destacando ser este o método com maior valor preditivo de sobrevida global quando comparado ao PSA inicial e variação durante o seguimento, podendo ser utilizado para monitorizar o *status* da doença (NE 2b).⁸

O valor prognóstico da presença plasmática em níveis elevados do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é citado em algumas publicações, que mostram haver correlação em análise multivariada entre estes e a sobrevida global.⁹

Recomendações do CoBEU

- 1) Metástases viscerais, maior intensidade de dor, anemia e progressão das metástases ósseas representam pior prognóstico no CPRC (NE 2b).
- 2) A utilização desses fatores classifica os pacientes em

risco baixo (0-1 fator), intermediário (2 fatores) e alto (3-4 fatores) para a progressão da doença (NE 2b).

- 3) Esses grupos foram validados apenas para pacientes que receberam docetaxel (NE 2b).
- 4) O valor inicial do PSA não é fator prognóstico independente, mas sua redução em pelo menos 30% é indicativa de melhor prognóstico (NE 2b).

Referências

1. de la Talle AA, Vacherot F, Salomon et al. Hormone refractory prostate cancer: a multi step and multi event process. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:204-12.
2. M Reagan – *Annals of Oncology* 2010;21:312-18.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
4. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):516–2.
5. Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 2010;46:517–52.
6. Smaletz O, Scher HI, Small EJ et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20(19):3972–82.
7. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6302–9.
8. Scher HI, Jia X, de Bono JS et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *The Lancet Oncology* 2009;10(3):233-239.
9. George DJ, Halabi S, Shepard TF et al. Prostate cancer treated on cancer and leukemia group B growth factor levels in patients with hormone-refractory - Prognostic significance of plasma vascular endothelial. *Clin Cancer Res* 2001;7:1932-36.
10. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6396–403
11. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1232–7.

6) Há indicação de proteção óssea no CPRC? Se sim, para quando e para quem?

Em 2007, o CoBEU estudou a indicação de bisfosfonatos para pacientes com metástases ósseas. A recomendação feita foi:

“Para os pacientes com CaP metastático hormônio-refratário, sintomáticos ou não, indica-se o uso de zoledronato. As evidências científicas atuais demonstram que este é o único bisfosfonato ativo nesses casos (NE 1; GR A)”.

Desde então, foram três publicações referentes a dois estudos randomizados sobre o uso do Denosumabe nesta situação clínica.¹⁻³ Não houve novas publicações específicas sobre bisfosfonatos, seja comparações entre eles ou contra placebo.

O denosumabe difere dos bisfosfonatos comuns por ser um anticorpo monoclonal IgG2 que atua no metabolismo ósseo, inibindo o receptor de ativação do fator nuclear B. Esta via bioquímica impede que as células tumorais interajam com as sadias, prevenindo, assim, a progressão da doença óssea.

O primeiro estudo^{1,3} randomizou 111 pacientes com diversos tipos de tumor, com metástases ósseas e elevação de N-telopeptídeo urinário, para receber denosumabe em duas dosagens diferentes ou bisfosfonatos usuais. Os pacientes com câncer da próstata hormônio sensível representavam 45% da amostra. Os níveis de N-telopeptídeo foram reduzidos em maior nível nos grupos que receberam denosumabe (69% X 19% de redução).

Outro estudo randomizado² comparou o uso de denosumabe contra zoledronato em pacientes com câncer da próstata hormônio-resistente. Foram incluídos 1.904 pacientes e avaliada a ocorrência de eventos relacionados ao esqueleto e eventos adversos.

O tempo para ocorrência do primeiro evento esquelético foi maior no grupo denosumabe: 20,7

meses *versus* 17,1 meses para o zoledronato ($p=0,0008$). Os eventos adversos sérios ocorreram igualmente entre os grupos: 63% no grupo que recebeu denosumabe *versus* 60% no grupo zoledronato. Houve mais hipocalcemia nos pacientes que receberam denosumabe: 13% *versus* 6% ($p<0,0001$). A osteonecrose de mandíbula ocorreu em 2% dos pacientes que receberam denosumabe contra 1% no grupo zoledronato ($p:NS$).

Recomendações do CoBEU

- 1) Pacientes com câncer da próstata hormônio-refratário e com metástases ósseas devem receber tratamento com denosumabe para prevenir a ocorrência de eventos esqueléticos (NE 1; GR A).
- 2) O zoledronato permanece como uma alternativa efetiva (NE 1; GR A).

Referências

1. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol* 2009 Aug;182(2):509-15; discussion 15-6.
2. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011 Mar 5;377(9768):813-22.
3. Fizazi K, Lipton A, Mariette X et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1564-71.

AUTORES

Marcus V. Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 37.913

Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia,
Escola Paulista de Medicina, Unifesp.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 36.963

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp.
Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

CRM-SP: 84.863

Oncologista, PhD, Presidente da Evidências Consultoria.

Tobias Engel Ayer Botrel, Oncologista Clínico, MD

CRM-MG: 38.303

Oncologista e Consultor de Medicina Baseada em Evidências.

Rodolfo Borges dos Reis, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 67.294

Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP-USP.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 15.100

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.
Professor Livre-Docente de Urologia pela FMUSP.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

CRM-MG: 14.260

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG.

■ ■ Editora
■ PLANMARK

Rua Basílio da Cunha, 891 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 01544-001
Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2012 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. OS 2214



www.editoraplanmark.com.br

