



# **Novas drogas no CPRC com metástases: qual a melhor sequência de tratamento?**

Francisco Flávio Horta Bretas - CRM-MG: 14.260

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

Ubirajara Ferreira - CRM-SP: 36.963

Marcus V. Sadi - CRM-SP: 37.913



<b>Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>Perguntas respondidas.....</b>	<b>7</b>
<b>Métodos.....</b>	<b>8</b>
<b>Análise crítica dos estudos das novas drogas .....</b>	<b>10</b>
<b>Qual a melhor sequência para pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos portadores de CPRC metastáticos? .....</b>	<b>14</b>
<b>Qual a melhor sequência para pacientes sintomáticos portadores de CPRC metastáticos? .....</b>	<b>15</b>
<b>Autores .....</b>	<b>18</b>

Caro colega, visite nossa homepage  
[www.CoBEU.com.br](http://www.CoBEU.com.br)

**Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)****Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU] - Secretário - CRM-MG: 14.260****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****Ubirajara Ferreira [TiSBU] - CRM-SP: 36.963****Marcus V. Sadi [TiSBU] - Presidente - CRM-SP: 37.913**

O CPRC (Câncer da Próstata Resistente à Castração) representa um espectro da doença na qual, apesar da castração cirúrgica ou química, o quadro clínico dos pacientes varia desde aqueles assintomáticos sem metástases, com somente progressão do PSA (*prostate-specific antigen*), até aqueles gravemente debilitados pelos sintomas e pelo volume de doença metastática.

O diagnóstico do CPRC se caracteriza quando há (necessários 1 e 2):

- 1 - Níveis de testosterona < 50 ng/dl ou < 1,7 nmol/l;
- 2 - Progressão clínica e/ou laboratorial apesar da manipulação hormonal secundária (introdução de antiandrogênio em caso de monoterapia ou sua retirada em caso de bloqueio androgênico combinado):
  - Progressão laboratorial: 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.
  - Progressão clínica: aumento de lesões ósseas existentes e/ou aparecimento de novas lesões ósseas ou de partes moles e/ou linfonodos > 2 cm. NE5.<sup>1,2</sup>

Até recentemente, o único tratamento que mostrava um benefício de sobrevida no CPRC era quimioterapia com docetaxel, e para os pacientes que escapavam a esse tratamento, as opções eram limitadas e o prognóstico ruim. Nos últimos anos, no entanto, ocorreu um rápido desenvolvimento de várias modalidades terapêuticas, que empregadas em pacientes com CPRC, mostraram não apenas ganhos de sobrevida global, mas também benefício sintomático e melhoria na qualidade de vida. Destas, foram aprovados a partir de 2004 novos agentes quimioterápicos citotóxicos, da classe dos taxanos, novos antiandrogênicos, imunoterapia e radioterapia. Alguns desses foram avaliados e aprovados para uso mesmo antes do docetaxel.

Nesta 29ª reunião, o CoBEU revisita o tema CPRC para atualizar os dados de tratamento à luz dos mais recentes trabalhos, e se aprofundar no estudo do sequenciamento terapêutico. Em 2011, em nossa 25ª reunião, sobre o CPRC, as conclusões apontavam para o uso do docetaxel como quimioterapia de 1ª linha para os pacientes sintomáticos e/ou com metástases viscerais, reservando-se o cabazitaxel e a

abiraterona como drogas de 2ª linha, após falha do docetaxel. Naquela época, por não existirem estudos comparativos entre essas duas drogas, o CoBEU não foi capaz de identificar a melhor opção, nem a sequência terapêutica ideal. Na presente publicação, dois anos depois, o problema persiste parcialmente, embora já existam evidências que possam sugerir a melhor época para introdução de algumas das drogas.

O desafio médico atual, portanto, é decidir qual a terapia de escolha a ser utilizada individualmente (seleção de pacientes), e qual a sequência a ser em-

pregada para obtenção dos melhores resultados.

Recentemente, novas diretrizes tentam normatizar a conduta nos pacientes com CPRC baseada em quatro fatores fundamentais, que de maneira isolada ou concomitantemente, interferem na decisão:

- A – Presença ou ausência de metástases;
- B – Severidade de sintomas;
- C – Emprego de QT prévia;
- D – Condições clínicas dos pacientes.

Desta forma, vários cenários clínicos podem ser identificados, combinando-se estes fatores.

---

## PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Qual a melhor sequência para pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos portadores de CPRC metastáticos?
2. Qual a melhor sequência para pacientes sitomáticos portadores de CPRC metastáticos?

## MÉTODOS

Como de hábito nos trabalhos do CoBEU, uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequados para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente meta-análises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos.

Mais de 3.000 referências foram recuperadas pelas estratégias de busca. Destas, 127 foram incluídas no texto final.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões.

Durante o encontro cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho, o qual foi discutido entre os membros, que fizeram as modificações que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros. Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel.

Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*<sup>3</sup>, reproduzida nas tabelas, com o correspondente grau de recomendação (GR) proposto pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrito previamente.<sup>4</sup> Para as questões de diagnóstico, foram utilizadas a classificação e os graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*<sup>3</sup> (Tabelas 1 e 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

Este e os outros trabalhos do CoBEU podem ser vistos na home page [www.evidencias.com.br](http://www.evidencias.com.br)

O CoBEU pode ser contatado pelo e-mail [cobeu@evidencias.com.br](mailto:cobeu@evidencias.com.br).

Críticas e sugestões são muito bem-vindas.

Apesar de contarmos com o apoio da indústria farmacêutica, esta não teve qualquer influência sobre as informações apresentadas, na discussão nem na redação do texto, formal ou informal.



**Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB**

NE	Desenho de Estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
3	Prospectivos	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados
4	Retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos
5	Relatos de casos e opiniões	C - Relatos e séries de casos clínicos D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas

**Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de diagnóstico**

NE	Desenho de Estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia ou ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado	A
2	Revisão sistemática de estudos de coorte ou ao menos um estudo comparativo duplo-cego	B
3	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes	B
4	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas	D

## ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS DAS NOVAS DROGAS

### Taxanos

#### *Docetaxel*

Nos pacientes com CPRC, a quimioterapia citotóxica tem como objetivo, além de aliviar a dor óssea, aumentar a sobrevida livre de progressão bioquímica e global. 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%.<sup>5</sup>

O estudo TAX 327 incluiu 1.006 pacientes com bom estado geral, randomizados para receber docetaxel. Foram incluídos três braços de tratamento. O primeiro com docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada três semanas; o segundo com docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> semanal e o terceiro com mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> semanal. Todos os pacientes receberam 5 mg de prednisona por via oral duas vezes ao dia. O objetivo primário foi sobrevida global. Os pacientes tratados com docetaxel a cada três semanas tiveram uma melhora significativa na sobrevida comparado com docetaxel e mitoxantrona semanal (18,9 *versus* 17,4 *versus* 16,5 meses, (HR = 0,75, p = 0,009)). NE1.<sup>6</sup>

Uma atualização desses resultados confirmou seus achados, mostrando benefício de sobrevida com docetaxel a cada três semanas. A sobrevida mediana foi de 19,2 meses para docetaxel a cada três semanas em comparação com 16,3 meses com a mitoxantrona (p = 0,005). NE1.

Nesse estudo, 26% dos pacientes apresentaram toxicidade elevada e 11% descontinuaram o tratamento. Isto faz questionar o seu uso em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos. Por outro lado, uma análise de subgrupos demonstra que existem

pacientes minimamente sintomáticos que podem se beneficiar desta quimioterapia: pacientes sem dor usaram docetaxel por mais tempo (27 *versus* 21 semanas; p = 0,0017) e tiveram sobrevida maior (HR = 0,73 *versus* 0,85; p = 0,01). Os pacientes com PSA < 114 ng/ml e PSA-DT longo (> 55 dias) também apresentaram maior sobrevida global.<sup>7</sup>

Um estudo do *Southwest Oncology Group* (SWOG 99-16) também mostrou benefício de sobrevida com docetaxel. Um total de 674 pacientes com CRPC foi randomizado em dois grupos: o primeiro recebeu docetaxel + estramustina e o segundo, mitoxantrona + prednisona. O grupo com docetaxel apresentou sobrevida significativamente maior que o grupo em que se utilizou mitoxantrona, com 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).<sup>8</sup>

Em 2008, um estudo retrospectivo francês analisou 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 grave. 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). NE4.<sup>9</sup>

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 já apresentem uma doença mais agressiva e que o tratamento já não lhes proporcione tanto benefício, não havendo relação direta com o fato de estarem ou não sintomáticos.

## Cabazitaxel

O cabazitaxel demonstrou ter eficácia em linhagens celulares resistentes ao docetaxel. Tal fato permitiu a realização de um estudo de fase 3 randomizado, comparando prednisona + mitoxantrona com prednisona + cabazitaxel, em pacientes que já haviam sido tratados com o docetaxel. Foram selecionados 920 pacientes, sendo que efetivamente 371 receberam cabazitaxel e 371, mitoxantrona. O objetivo primário foi a sobrevida global. Objetivos secundários incluíram sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e medidas de dor e de segurança. Os resultados demonstraram redução de 30% do risco de morte (HR: 0,70;  $p < 0,0001$ ) e aumento de 2,4 meses na sobrevida mediana em favor do grupo que recebeu cabazitaxel (15,1 meses *versus* 12,7 meses).

Toxicidades de 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).<sup>10</sup>

Embora a sequência da terapia dos taxanos e dos novos bloqueadores hormonais (BH) ainda não tenha sido estudada em larga escala, há dados indicando que em alguns casos esses novos BH podem interferir no efeito terapêutico dos taxanos.

Mezynski et al. avaliaram retrospectivamente a eficácia do docetaxel nos pacientes com progressão de doença após o uso da abiraterona, e detectaram que de 35 pacientes estudados, apenas 26% mostraram um índice de 50% de redução do PSA, ao passo que tal fato ocorreu em 45% dos pacientes no estudo TAX 327. A sobrevida global média também foi menor no estudo que utilizou o taxano após a abiraterona (12,5 e 18,9 meses, respectivamente).<sup>11</sup>

## Abiraterona

O acetato de abiraterona (AA) é uma droga de administração oral que inibe a enzima CYP-17, o que bloqueia dois passos críticos na biossíntese da testosterona: a conversão de pregnenolona em 17-OH pregnenolona e a conversão da 17-OH pregnenolona em di-hidroepiandrosterona. A inibição do CYP não somente bloqueia a síntese da testosterona, como também a síntese de glicocorticoides.<sup>12</sup> Este fato resulta no aumento secundário do hormônio adrenocorticotrópico, levando ao excesso de mineralocorticoides. Para prevenir este efeito colateral indesejado, o AA é administrado associado à prednisona oral 5 mg 2x/dia.<sup>13</sup>

Um estudo de fase 3, COU AA 301, avaliou o uso do AA e prednisona *versus* prednisona associada a placebo, nos pacientes portadores de CPRC metastático já submetidos ao docetaxel.

Foram selecionados 1.195 pacientes, nos quais a quimioterapia citotóxica com docetaxel foi ineficaz, e que apresentavam ECOG  $\leq 2$ . O seguimento mediano foi de 12,8 meses. O tempo para progressão do PSA foi de 10,2 meses para o grupo AA e de 6,6 meses para o grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A sobrevida livre de progressão foi de 5,6 meses *versus* 3,6 meses ( $p < 0,001$ ), também favorável para o grupo da abiraterona. A resposta do PSA ocorreu em 29% dos pacientes que receberam abiraterona *versus* 6% no grupo controle ( $p < 0,001$ ). O uso da abiraterona também resultou em aumento da sobrevida global (14,8 meses *versus* 10,9 meses, HR = 0,65, IC 95% 0,54-0,77;  $p < 0,001$ ).

Os efeitos colaterais em geral foram leves/moderados e incluíram: retenção hídrica, hipertensão, hipocalemia e elevação de enzimas hepáticas.<sup>14</sup>

Nos pacientes com dor importante no início do estudo, o AA resultou em melhor palição da dor (45% *versus* 28,8%) ( $p = 0,0005$ ), e mais precoce (5,6 e 13,7 meses, respectivamente). A duração média da

paliação da dor foi de 4,2 meses (95% IC 3,0-4,9] *versus* 2,1 meses [1,4-3,7];  $p = 0,0056$ ), sendo significativamente melhor no grupo que recebeu o AA. O tempo médio para a ocorrência do primeiro evento ósseo foi de 25 meses para o grupo que recebeu a abiraterona associada a prednisona e de 20,3 meses para o grupo que recebeu prednisona associada ao placebo ( $p = 0,0001$ ). Os autores concluíram que o uso da abiraterona após a quimioterapia citotóxica com docetaxel aumenta a sobrevida global com poucos efeitos colaterais.<sup>14</sup>

No estudo COU-AA-302, 1.088 pacientes com CPRC sem QT prévia, assintomáticos ou pouco sintomáticos, foram randomizados 1:1 para abiraterona (1 grama em dose única diária) + prednisona (5 mg/2X dia) ou somente prednisona (5 mg/2X dia). O objetivo primário do estudo foi a progressão radiológica e a sobrevida global. Foi programado um seguimento de 60 meses, mas uma análise interina aos 22 meses realizada após 43% das mortes previstas ocorrerem demonstrou menor progressão radiológica e maior sobrevida no grupo AA. O tempo mediano de sobrevida livre de progressão radiológica foi de 16,5 meses para estes pacientes, contra 8,3 meses do grupo controle (HR: 0,53; 95% IC, 0,45-0,62;  $p < 0,001$ ). O risco de morte foi 25% menor no grupo tratado com abiraterona (sobrevida mediana não atingida *versus* 27 meses do grupo controle (HR = 0,75 ( $p = 0,01$ )) e um comitê independente recomendou que o estudo fosse aberto. NE1.<sup>15</sup>

Com base nestes achados, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do AA para pacientes portadores de CPRC metastático, virgem de quimioterapia citotóxica em dezembro de 2012. A inclusão desta indicação na bula do produto no Brasil ocorreu em agosto de 2013.

Os resultados deste estudo foram atualizados em fevereiro de 2013. Nessa atualização, a sobrevida global foi de 35,3 meses para o grupo com abiraterona

contra 30,1 meses para o grupo controle (HR: 0,79; 95% IC, 0,66-0,96;  $p = 0,0151$ ). Apesar disso, os autores descrevem que não houve diferença estatística entre os grupos de pacientes.<sup>16</sup> A explicação para este fato pode ser a utilização de outras abordagens terapêuticas que os pacientes receberam após o estudo ter sido aberto.



Este comitê não pode emitir considerações definitivas sobre os dados estatísticos apresentados no ASCO 2013, em que constam informações atualizadas de sobrevida global do estudo COUAA 302, em virtude da ausência de detalhes metodológicos.

### *Enzalutamida*

Em 2012, Scher e cols. (estudo AFFIRM) avaliaram em um estudo randomizado e duplo-cego o uso da enzalutamida em pacientes com CPRC após falha ao docetaxel *versus* placebo. O desfecho primário foi sobrevida global. O ensaio recrutou 1.199 pacientes randomizados 2:1. A enzalutamida foi administrada na dose de 160 mg, por via oral, tomada uma vez ao dia. A sobrevida mediana foi de 18,4 meses para os pacientes que receberam enzalutamida *versus* 13,6 meses para os pacientes que receberam placebo. A enzalutamida diminuiu em 37% o risco de morte (HR: 0,63; IC 0,53 a 0,75;  $p < 0,001$ ). Houve também melhora na taxa de resposta ao PSA (enzalutamida: 54% *versus* placebo: 2%;  $p < 0,001$ ), melhora na

sobrevida livre de progressão radiológica (enzalutamida: 8,3 *versus* placebo: 2,9 meses;  $p < 0,001$ ) e no intervalo para o primeiro evento ósseo (enzalutamida: 16,7 *versus* placebo: 13,3 meses;  $p < 0,001$ ).<sup>17</sup>

### *Sipuleucel-T*

Sipuleucel-T é um tipo de imunoterapia aprovada pelo FDA para o CPRC, baseado no estudo IMPACT, no qual 512 homens assintomáticos ou minimamente sintomáticos em bom estado geral foram randomizados 2:1 para receber sipuleucel-T ou placebo. Os pacientes tratados com a imunoterapia apresentaram uma redução do risco de morte de 22% comparado com placebo (HR = 0,78,  $p = 0,03$ ). A sobrevida mediana do grupo com sipuleucel-T foi 25,8 meses comparados com 21,7 meses do grupo placebo. De forma interessante, menos de 10% dos pacientes tratados com sipuleucel-T apresentaram respostas clínicas ou radiológicas ou redução do PSA, questionando a validade destes desfechos secundários no CPRC. NE2.<sup>18</sup>

Uma meta-análise sobre sipuleucel-T publicada pelo CoBEU incluiu 3 estudos com 737 pacientes. O tempo de progressão do tumor foi similar entre os grupos que receberam sipuleucel-T ou placebo (HR = 0,89; IC 95% = 0,75 - 1,05;  $p = 0,16$ ), mas de forma interessante, houve maior sobrevida global no grupo que recebeu a imunoterapia (HR = 0,74; IC 95% = 0,61 - 0,89;  $p = 0,001$ ). A incidência de eventos adversos graves foi similar entre os grupos. A conclusão da meta-análise foi que o sipuleucel-T prolonga a sobrevida global de pacientes com CPRC assintomáticos ou minimamente sintomáticos. NE1.<sup>19</sup>

### *Rádio<sup>223</sup>*

O rádio<sup>223</sup> (Alpharadin) é a primeira classe de radiofármacos que emite ondas alfa. Tem grande afinidade pelas metástases osteoblásticas, emitindo nestas uma alta taxa de energia e ondas curtas de radiação alfa, que levam à quebra da dupla-hélice do DNA tumoral. Ao contrário dos radioisótopos que emitem ondas beta (estrôncio<sup>89</sup> e samário<sup>153</sup>), a afinidade do rádio<sup>223</sup> pelas metástases osteoblásticas e sua propriedade de penetrar superficialmente no tecido normal torna seu uso mais atraente pelos menores efeitos colaterais.<sup>20</sup>

O estudo ALSYMPCA, de fase 3, incluiu 923 pacientes pós-docetaxel, ou sem condições clínicas para sua utilização. Os pacientes foram randomizados para receber rádio<sup>223</sup> (1 aplicação mensal EV por 6 meses) ou placebo. Todos os pacientes mantiveram a terapia que estavam realizando, incluindo manipulações hormonais secundárias, bisfosfonados, analgésicos ou radioterapia paliativa, quando necessário. O objetivo primário foi a sobrevida global. O rádio<sup>223</sup> foi bem tolerado e aumentou a sobrevida global em 30%, de 11,3 meses para 14,9 meses (HR: 0,695;  $p = 0,00007$ ). Houve também aumento do intervalo para a ocorrência do primeiro evento ósseo (rádio<sup>223</sup> 15,6 meses *versus* placebo 9,8 meses, HR = 0,66).<sup>20</sup>

O rádio<sup>223</sup> foi aprovado pelo FDA (maio de 2013) para o tratamento de pacientes portadores de CPRC metastático, com lesões osteoblásticas sintomáticas, e sem doença visceral conhecida.

## QUAL A MELHOR SEQUÊNCIA PARA PACIENTES ASSINTOMÁTICOS OU MINIMAMENTE SINTOMÁTICOS PORTADORES DE CPRC METASTÁTICOS?

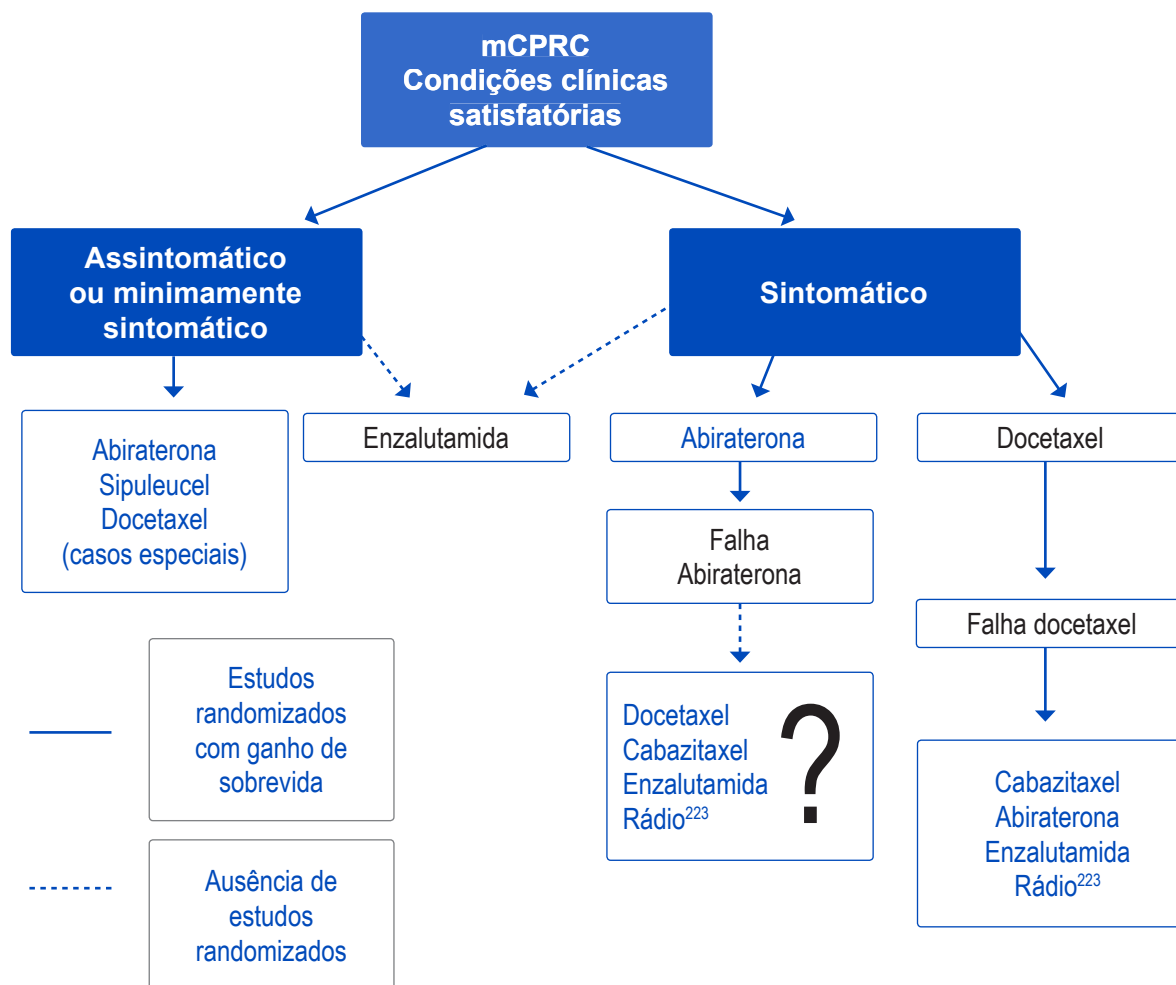
- A hormonioterapia deve ser mantida indefinidamente em todos os casos de CPRC, pois o tumor ainda permanece com clones de células hormônio-sensíveis.
- Bloqueio androgênico combinado deve ser realizado em todos os pacientes que fazem uso de monoterapia, pois após falha do tratamento hormonal inicial, a introdução do antiandrógeno proporciona melhora clínica e laboratorial.<sup>21,22</sup>
- Após as manipulações hormonais descritas acima,

sem uso prévio de quimioterapia, existem três opções terapêuticas recomendadas, baseadas em estudos que demonstraram ganho de sobrevida nesta população:

- abiraterona + prednisona;
- docetaxel;
- sipuleucel-T.

Nenhum estudo comparou diretamente estas opções terapêuticas; portanto nenhuma recomendação pode ser feita sobre qual a melhor sequência de tratamento.

Algoritmo 1



## QUAL A MELHOR SEQUÊNCIA PARA PACIENTES SINTOMÁTICOS PORTADORES DE CPRC METASTÁTICOS?

- O docetaxel é a droga de escolha.
- A abiraterona é alternativa para os pacientes que não foram submetidos ao docetaxel e após a sua falha.
- O cabazitaxel é uma alternativa, após a falha do docetaxel para pacientes com bom estado geral.
- A enzalutamida também é uma alternativa, após a falha do docetaxel, para os pacientes em bom estado geral.
- O rádio<sup>223</sup> mostrou benefício na sobrevida de pacientes em bom estado geral, independente do uso do docetaxel.

Nenhum estudo comparou diretamente estas opções terapêuticas; portanto nenhuma recomendação pode ser feita sobre qual a melhor sequência de tratamento para estes casos (Algoritmo 1).

Apesar da extensa análise crítica da literatura realizada por este comitê, não foram identificadas evidências científicas adequadas para a indicação da melhor sequência de drogas nos pacientes com estado geral comprometido.

### Algoritmo 2



- A maioria dos estudos incluiu pacientes em bom estado geral (ECOG 0-2).
- Algumas séries de casos têm demonstrado resistência cruzada entre enzalutamida e abiraterona após falha do docetaxel. Este fenômeno, ainda não elucidado completamente, impede que este comitê determine qual a melhor sequência para o uso destas drogas. Acreditamos que provavelmente estas drogas não deverão ser utilizadas em sequência.
- A manutenção do bloqueio androgênico obtido através da castração cirúrgica ou química (análogos LHRH) é mandatória. Diante das evidências disponíveis, não sabemos se o uso combinado de antiandrógenos periféricos deve ser mantido quando da utilização de enzalutamida, abiraterona e quimioterapia citotóxica. Baseado no mecanismo de ação das drogas, este comitê acredita que, quando da utilização da enzalutamida ou abiraterona, o uso do antiandrogênico periférico deve ser interrompido.
- Na terapia com sipuleucel-T, os custos elevados, a complexidade técnica e a disponibilidade reduzida dificultam sua aplicação clínica.

- Apesar do estudo com o rádio<sup>223</sup> ter sido realizado com pacientes com dor óssea significativa, independente do uso do docetaxel, este comitê acredita que esta droga deverá ser usada preferencialmente nos pacientes refratários à quimioterapia.
- Os resultados do estudo Prevail (papel da enzalutamida pré-quimioterapia) ainda não estão disponíveis até esta data. Este comitê acredita que essa droga deverá ser utilizada como alternativa nos pacientes pré-quimioterapia.



## Referências

1. Saad F, et al. Guidelines for the management of castrate resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010 Dec;4(6):380-4.
2. Mottet N, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):572-83.
3. Centre for Evidence-Based Medicine [homepage na Internet]. Oxford: University of Oxford; 1992 [acesso em 2014 Mar 20]. OCEBM Levels of Evidence System; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
4. Ferreira U, et al. Câncer avançado do rim: melhores evidências para decisão clínica. *Riviera de São Lourenço: Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia COBEU;2004* [acesso em 2014 Mar 20]. Disponível em: <http://www.evidencias.com.br/documentos/CoBEU%204%20-%20Cancer%20avan%20ado%20do%20Rim%20Riviera%20de%20S%20E3o%20Louren%20.pdf>.
5. Roth BJ. New therapeutic agents for hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol*. 1996 Dec;23(6 Suppl 14):49-55.
6. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351:1502-12.
7. Berthold DR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008 Jan;26(2):242-5.
8. Petrylak DP, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(15):1513-20.
9. Oudard S, 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 Jun;103(12):1641-6.
10. de Bono JS, 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;376(9747):1147-54.
11. Mezynski J, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol*. 2012 Nov;23(11): 2943-7.
12. Attard G, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol*. 2008 Oct;26(28):4563-71.
13. Chen Y, et al. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol*. 2009 Oct;10(10):981-91.
14. de Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May;364(21):1995-2005.
15. Ryan CJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan;368(2):138-48.
16. Rathkopf D, et al. Updated interim analysis (IA) of COU-AA-302, a randomized phase III study of abiraterone acetate (AA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) without prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(6 Suppl 5).
17. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(13):1187-97.
18. Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul;363(5):411-22.
19. Botrel TE, et al. Immunotherapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2012 Nov-Dec;38(6):717-27.
20. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul;369(3):213-23.
21. Oh WK. Secondary hormonal therapies in the treatment of prostate cancer. *Urology*. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):87-92.
22. Sartor AO, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2393-400.

## AUTORES

### **Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]**

**CRM-MG: 14.260**

Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia, Seção MG, 2002-2003. Coordenador do Departamento de Urologia Hospital Mater Dei - Belo Horizonte-MG.

### **Otávio Clark, Oncologista, PhD**

**CRM-SP: 84.863**

Diretor da Evidências consultoria.

### **Tobias Engel Ayer Botrel, Oncologista Clínico, MD**

**CRM-MG: 38.303**

Oncologista e Consultor de Medicina Baseada em Evidências.

Responsável pelo Serviço de Oncologia do UNACON de Poços de Caldas - MG.

### **Rodolfo Borges dos Reis, Urologista, PhD [TiSBU]**

**CRM-SP: 67.294**

Professor Doutor da Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Responsável pelo Setor de Uro-oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Fellow in Urology - Columbia University – USA.

Membro do Comitê Estadual de Oncologia.

### **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 Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Responsável pelo Departamento de Uro-Oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia (biênio 2012-2013).

Chairman of the Publications Committee – Société Internationale d’Urologie (SIU).

Editor – South American Division, The Gold Journal – Urology.

### **Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]**

**CRM-SP: 36.963**

Professor Associado da Disciplina de Urologia da UNICAMP.

Responsável pelo setor de Uro-Oncologia do Hospital das Clínicas/UNICAMP.

Professor Titular de Urologia Oncológica – UNICAMP.

### **Marcus V. Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]**

**CRM-SP: 37.913**

Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP. Professor Titular

de Urologia da Universidade de Santo Amaro - UNISA São Paulo SP. Research Fellow Harvard Medical School

Post Doctoral Fellow - The Johns Hopkins School of Medicine. Responsável pelo Departamento de Oncologia

da SBU biênio 2002-2003. Diretor da Escola Superior de Urologia da Sociedade Brasileira de Urologia - 2012-2013.

Editora  
**PLANMARK**

Rua Dona Brígida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2014 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 3655

www.editoraplanmark.com.br





