



Câncer da próstata metastático pré-quimioterapia

Marcus V. Sadi - CRM-SP: 37.913

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

Introdução.....	5
Perguntas respondidas.....	6
Métodos.....	7
Existe indicação de prostatectomia radical nos pacientes com câncer de próstata e metástases a distância?	9
Existe indicação atual para o bloqueio androgênico combinado com antiandrogênicos (bicalutamida, flutamida, nilutamida) em pacientes com CAP metastático?.....	10
Existe indicação de bloqueio androgênico associado a quimioterapia no paciente com câncer da próstata metastático sem tratamento hormonal anterior?	13
Bloqueio androgênico intenso neoadjuvante à prostatectomia radical em pacientes com câncer de próstata de alto risco (CaPAR).....	16
Radium-223 para o tratamento do câncer de próstata hormônio-independente com metástases ósseas.....	18
Existe indicação de abiraterona no CPRC sem tratamento quimioterápico prévio? Quando e quem são os melhores candidatos?.....	20
Existe indicação de enzalutamida no CPRC sem quimioterapia? Quando e quem são os melhores candidatos?	21
Autores	22

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

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

O tratamento do câncer de próstata metastático tem sofrido uma revolução nos últimos anos. A adição de novas drogas de uso oral, assim como a evolução dos tratamentos de suporte, tem possibilitado não só ganho de sobrevida como a melhora da qualidade de vida.

A importância da abordagem multidisciplinar do paciente metastático é um fato consolidado, e nós urologistas devemos nos

inserir nesse processo, conhecer as opções terapêuticas disponíveis e o cenário clínico em que se inserem.

Nesse contexto o CoBEU elaborou esta separata com perguntas práticas e respostas objetivas, baseadas nas melhores evidências clínicas disponíveis, de tópicos relevantes ao manejo hormonal do câncer de próstata metastático.

PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Existe indicação de prostatectomia radical nos pacientes com CAP e metástases a distância?
2. Existe indicação atual para o bloqueio androgênico combinado com antiandrogênicos (bicalutamida, flutamida, nilutamida) em pacientes com CAP metastático?
3. Existe indicação de bloqueio androgênico associado a quimioterapia no paciente com CAP metastático sem tratamento hormonal anterior?
4. Existe indicação de bloqueio androgênico associado a abiraterona em pacientes com CAP metastático sem tratamento hormonal anterior?
5. Definição atual de CPRC. Como estratificar os pacientes?
6. Existe indicação de abiraterona no CPRC sem quimioterapia? Quando e quem são os melhores candidatos?
7. Existe indicação de enzalutamida no CPRC sem quimioterapia? Quando e quem são os melhores candidatos?

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 adequado 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*¹, reproduzida nas tabelas, com o correspondente grau de recomendação (GR) proposto pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrito previamente.² Para as questões de diagnóstico, foram utilizadas a classificação e os graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*¹ (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

O CoBEU pode ser contatado pelo e-mail 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

Referências

1. 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>.
2. 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%20E7o.pdf>.

EXISTE INDICAÇÃO DE PROSTATECTOMIA RADICAL NOS PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA E METÁSTASES A DISTÂNCIA?

Alguns tumores metastáticos, como os de rim, cólon e ovário, podem apresentar ganho de sobrevida quando se associa tratamento sistêmico à cirurgia citorrredutora.¹⁻³ Entretanto, o emprego da prostatectomia radical (PR) em pacientes portadores de câncer de próstata metastático (CPRm) ainda é controverso.

O primeiro estudo populacional utilizando dados do SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) (n = 8.185), avaliando o tratamento local através da PR (n = 245) ou braquiterapia (n = 129), *vs.* nenhum tratamento local (n = 7811), em pacientes portadores de câncer de próstata com metástases ósseas (M1a-c), apontou sobrevida global (SG) e sobrevida câncer-específica (SCE) em 5 anos de 67,4% e 75,8% a favor da prostatectomia radical citorrredutora, contra 22,5% e 48,7% para os pacientes que não foram submetidos ao tratamento local (p < 0,001). Os fatores associados a menor mortalidade câncer-específica nos pacientes que realizaram o tratamento local foram: estágio ≤ III (AJCC), doença de grau intermediário ou baixo, PSA ≤ 20 ng/ml, idade ≤ 70 anos e N- (p < 0,05). A maior limitação desse estudo foi a falta de dados sobre outras terapias associadas, incluindo a terapia de deprivação androgênica (TDA), além de outros dados, como *performance status*, comorbidades e radioterapia ou quimioterapia adjuvantes. Os autores concluíram que o tratamento da doença local poderia conferir ganho de sobrevida para os pacientes M+ e sugeriram a realização de estudos prospectivos.⁴

A prostatectomia radical citorrredutora (PRc) na presença de doença metastática óssea também foi analisada em um estudo prospectivo caso-controlado com 61 pacientes portadores de doença óssea mínima (≤ 3 lesões na cintilografia óssea), ausência de metástases viscerais ou doença linfonodal extensa, e características semelhantes de idade, PSA inicial e escore de Gleason. Foram selecionados 23 pacientes para serem submetidos a PR (grupo A) nos quais, após seis meses de TDA, o PSA atingiu valores inferiores a 1 ng/ml e ocorreu o desaparecimento das lesões ósseas.

Os resultados foram comparados com um grupo de 38 pacientes que continuaram com a TDA exclusiva (grupo B). O grupo A manteve a TDA por dois anos após a cirurgia. A radioterapia pélvica adjuvante foi aplicada em 16,7% dos pacientes que apresentaram margens cirúrgicas positivas. O seguimento médio foi de 34,5 meses e 47 meses, para os grupos A e B, respectivamente. O tempo médio para desenvolvimento da fase resistente à castração (CPRC) foi de 40 e 29 meses (p = 0,04), a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 38,6 *vs.* 26,5 meses (p = 0,03) e a SCE de 95,6% *vs.* 84,2% (p = 0,04), para os grupos A e B, respectivamente. A SG foi similar entre os grupos. A cirurgia paliativa para doença local progressiva não foi necessária nos pacientes do grupo A, entretanto foi realizada em 29% dos pacientes do grupo B. Os autores concluíram que a PRc é aplicável em pacientes selecionados com CAPm que obtiveram boa resposta à TDA, reduzindo a taxa de complicações locais e prolongando a SLP da doença.⁵



Comentário

O trabalho apresenta casuística pequena, seguimento curto, viés de seleção (apenas os que tiveram melhor resposta à castração medicamentosa foram submetidos à PR) e não houve diferença de sobrevida global em ambos os grupos.

Recomendação

Diante das evidências atuais o CoBEU não recomenda a realização de PR na vigência de CAPm.

Referências

1. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014 Oct;66(4):704-10.
2. Robella M, Vaira M, Marsanic P, Mellano A, Cinquegrana A, Sottile A et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and HIPEC: preliminary results in highly selected patients. *Minerva Chir* 2013 Dec;68(6):551-8.
3. Lee CK, Lord S, Grunewald T, Gebiski V, Hardy-Bessard AC, Schouli J et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: Analysis of the CALYPSO trial. *Gynecol Oncol* 2015 Jan;136(1):18-24.
4. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65:1058-66.
5. Heidenreich A, Thissen Ak, Piper C, Pfister D and Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy (CRP) in patients with prostate cancer (PCA) and low-volume osseous metastases. *J Urol* Sept 2014.

EXISTE INDICAÇÃO ATUAL PARA O BLOQUEIO ANDRÓGENICO COMBINADO COM ANTIANDRÓGENICOS (BICALUTAMIDA, FLUTAMIDA, NILUTAMIDA) EM PACIENTES COM CAP METASTÁTICO?

Bloqueio androgênico no câncer prostático metastático

O bloqueio androgênico (BA) é a terapia de primeira linha para os pacientes portadores de câncer de próstata metastático. Após a divulgação do primeiro paciente tratado com análogo de LH-RH¹ ocorreu uma revolução com a substituição da castração cirúrgica pela medicamentosa.

A atrativa hipótese do bloqueio androgênico combinado

Os testículos produzem 90 a 95% dos andrógenos circulantes e a glândula adrenal produz o restante. Após a castração (cirúrgica ou medicamentosa) as adrenais continuam a produzir andrógenos, sendo os mais importantes a androsterona e a di-hidroepiandrosterona (DHEA). A DHEA é produzida em quantidade três a quatro vezes maiores que a testosterona, entretanto é dez vezes menos potente que a mesma. Os andrógenos produzidos pelas adrenais são convertidos em testosterona nos tecidos periféricos e na próstata (mecanismo intracrina e parácrino). Logo, na presença de duas fontes de andrógenos estimulando a glândula prostática, por que razão não realizar o bloqueio das vias envolvidas?

Devido às várias possibilidades de BA é fundamental padronizarmos a nomenclatura utilizada. O termo terapia de privação androgênica (TDA) é inespecífico e não permite identificar qual o tratamento instituído. O termo castração cirúrgica ou medicamentosa deve ser utilizado para todo tipo de tratamento que leva à abolição dos andrógenos testiculares; já o termo bloqueio androgênico combinado (BAC) deve ser empregado quando ocorre supressão dos andrógenos testiculares associada ao uso de antiandrogênicos periféricos. Os termos bloqueio androgênico máximo ou completo devem ser abandonados.

Há mais de 20 anos, Labrie e cols.² introduziram o conceito de que as células prostáticas cancerígenas poderiam se adaptar ao baixo nível de andrógeno circulante e manter o crescimento hormônio-dependente na vigência apenas dos esteroides provenientes da adrenal.

A primeira descrição de pacientes tratados com BAC ocorreu em 1982.¹ Desde então foram publicados cerca de 30 estudos envolvendo esta abordagem para pacientes metastáticos. Entretanto, somente três estudos demonstraram ganho de sobrevida em relação à castração.

O primeiro estudo a mostrar benefício de sobrevida foi publicado por Crawford e cols.³ Os autores selecionaram 617 pacientes portadores de CAPm para um estudo duplo-cego e randomizado utilizando-se a flutamida (250 mg 3x/dia) associada a leuprolida *vs.* leuprolida associada ao placebo. A sobrevida mediana global foi de 35 *vs.* 29 meses em favor do grupo da flutamida ($p = 0,03$). Uma crítica importante a esse estudo foi o fato de que a terapia com leuprolida baseava-se na injeção diária subcutânea de 1 mg da droga; como não foi feito controle com testosterona sérica, é possível que os pacientes não tenham aderido completamente ao regime de injeção diária, não atingindo níveis de testosterona compatíveis com a castração (< 50 ng/dL); logo, o grupo que recebeu terapia com flutamida poderia apresentar maior benefício. Este estudo também permitia *crossover* entre os braços. Uma vez que o paciente apresentasse critérios de progressão da doença revelava-se se o mesmo estava recebendo placebo ou flutamida, permitindo-se a adição da flutamida ao grupo placebo. Esta é uma das poucas informações que se tem comparando a adição da flutamida precoce *vs.* tardiamente.

No segundo estudo, Janknegt e cols.⁴ selecionaram 452 pacientes portadores de CAPm sem manipulação hormonal prévia. Todos os pacientes foram submetidos a orquiectomia bilateral e após randomizados para BAC (nilutamida 300 mg/dia por 30 dias, seguida de 150 mg/dia; 225 pacientes) *vs.* placebo (232 pacientes). Após 8 anos e meio de seguimento⁵ o tempo médio de progressão da doença foi de 21,2 *vs.* 14,7 meses em favor do grupo que recebeu nilutamida ($p = 0,002$) e a sobrevida global de 37 *vs.* 29,8 meses também a favor do grupo que recebeu nilutamida ($p = 0,013$).

No terceiro estudo, Denis e cols.⁶ selecionaram e randomizaram 453 pacientes portadores de CAPm em dois grupos de acordo com a terapia a ser instituída. Grupo 1, acetato de goserrelina (3,6 mg SC a cada 30 dias) + flutamida 750 mg/dia; Grupo 2, orquiectomia bilateral. Os resultados revelaram que o grupo que recebeu o BAC apresentou maior SG ($p = 0,004$); maior SCE ($p = 0,009$) e maior tempo livre de progressão ($p = 0,02$). Uma análise de subgrupo revelou que os pacientes com melhores fatores prognósticos apresentaram redução do risco de morte de 39%.

Devido ao grande número de estudos comparando o BAC *vs.* monoterapia com resultados inconsistentes, foram publicadas várias meta-análises.⁷⁻¹² A mais completa, publicada pelo *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group* no ano 2000, incluiu todos os 27 estudos randomizados publicados até aquele ano.⁷ Os autores incluíram dados de 8.275 homens portadores de doença metastática (88%) ou localmente avançada (12%). Metade tinha mais de 70 anos e o tempo de seguimento na maioria dos estudos era aproximadamente de 5 anos. Os resultados revelaram que 5.932 homens (72%) morreram; em aproximadamente 80% a causa do óbito foi o CAP. A sobrevida global de 5 anos foi de 25,4% nos pacientes que receberam BAC *vs.* 23,6% nos que receberam monoterapia, diferença não significativa ($p = 0,11$). Heterogeneidade não foi detectada em relação ao efeito do tratamento nas variáveis idade e estágio tumoral. Os pacientes que utilizaram o BAC com acetato de ciproterona (20%) apresentaram sobrevida de 5 anos de 15,4% *vs.* 18,1% com monoterapia (diferença - 2,8%, $p = 0,004$ adverso). Por outro lado, aqueles que utilizaram nilutamida, bicalutamida e flutamida apresentaram resultados pouco favoráveis (sobrevida de 5 anos 27,6% com BAC *vs.* 24,7% com monoterapia; diferença de 2,9% $p = 0,005$). Os autores concluíram que a adição do antiandrogênio à castração, cirúrgica ou medicamentosa, resulta em ganho de sobrevida de cinco anos de apenas 2 a 3%, dependendo se a análise inclui ou exclui os estudos que utilizaram o acetato de ciproterona.

Uma revisão sistemática incluindo 20 estudos, publicada por Schmitt e cols.¹³ em 2001, também compilou 20 estudos randomizados comparando o BAC *vs.* castração. Os autores detectaram ganho de sobrevida de 5% em 5 anos (30% *vs.* 25% em favor do BAC). Entretanto, quando somente estudos considerados de boa qualidade foram incluídos, a *odds ratio* para sobrevida global não atingiu diferença estatística significativa em nenhum dos intervalos de seguimento.

Em relação à qualidade de vida, Arai e cols.¹⁴ avaliaram através de questionários 203 pacientes portadores de CAPm sem tratamento prévio, randomizados para receber BAC (acetato de goserrelina mensal + bicalutamida) *vs.* acetato de goserrelina como monoterapia. Os parâmetros referentes ao padrão de micção e o bem-estar familiar e do paciente foram verificados 1, 5 e 24 semanas após o início do tratamento. Os autores concluíram que o grupo que recebeu BAC não apresentou deterioração em relação à qualidade de vida quando comparado com o grupo que recebeu monoterapia. O grupo tratado com BAC apresentou melhores resultados em relação aos sintomas urinários e dor 5 e 24 semanas após o início do tratamento ($p < 0,001$).



Não existem estudos de boa qualidade que avaliem a qualidade de vida nos pacientes tratados com BAC *vs.* a castração (medicamentosa ou cirúrgica).

Recomendação

Com base nos resultados descritos, o BAC apresenta pouco ou nenhum ganho de sobrevida global quando comparado à castração isolada (medicamentosa ou cirúrgica) nos pacientes portadores de CAPm sem tratamento prévio. O CoBEU não recomenda seu uso rotineiro.

Referências

1. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Séguin C, Pelletier G, Kelly PA et al. Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *Journal of Andrology* 1980;1:209-228.
2. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, Cusan L, Lacourcière Y, Monfette G et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clinical and Investigative Medicine* 1982;5:267-275.

3. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeon DG et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-424.
4. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R et al. Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993;149:77-83.
5. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM et al. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostatic cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J Urol* 1997;158:160-163.
6. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. *Eur Urol* 1998;33:144-151.
7. Prostate Cancer 'Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials *Lancet* 2000;355:1491-1498.
8. 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;95:361-376.
9. Agency for Health Care Policy and Research. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment for advanced prostatic cancer. Available <http://www.ahcpr.gov/clinic/tp/prostp.htm> - Acessado em 07/04/2015.
10. Klotz LH, Newman T. Does maximal androgen blockade (MAB) improve survival? A critical appraisal of the evidence. *The Canadian Journal of Urology* 1996;3(3):246-250.
11. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B et al. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: a meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamida. *Prostate Cancer Prostatic Diseases* 1999;2(1):4-8.
12. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU International* 2004;93(9):1177-1182.
13. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001 Apr;57(4):727-32.
14. Arai Y, Akaza H, Deguchi T, Fujisawa M, Hayashi M, Hirao Y et al. Evaluation of quality of life in patients with previously untreated advanced prostate cancer receiving maximum androgen blockade therapy or LHRHa monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 Dec;134(12):1385-96.

EXISTE INDICAÇÃO DE BLOQUEIO ANDROGÊNICO ASSOCIADO A QUIMIOTERAPIA NO PACIENTE COM CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO SEM TRATAMENTO HORMONAL ANTERIOR?

Huggins e cols.^{1,2} provaram que o câncer da próstata, à semelhança do tecido prostático normal, era dependente de andrógenos e que pacientes com câncer metastático submetidos a orquiectomia bilateral apresentavam evidente melhora clínica. Com esse trabalho, Huggins tornou-se um ganhador do prêmio Nobel de Medicina.

O primeiro estudo clínico urológico randomizado sobre o papel do bloqueio androgênico no câncer da próstata com metástases foi o VACURG iniciado em 1967. Nesse estudo, os pacientes foram divididos em quatro grupos e tratados com placebo, estrógenos, orquiectomia bilateral ou estrógenos associados a orquiectomia. Dentre as diversas conclusões importantes e que delinearam a conduta urológica para o câncer da próstata por várias décadas, foi demonstrado que cerca de 10% dos pacientes com metástases ósseas tratados com bloqueio androgênico viveram menos do que 6 meses, 50% menos do que 3 anos e os demais entre 2-10 anos; destes últimos, 10% mais do que 10 anos.^{3,4}

Com isso demonstrou-se, já naquela época, que existem populações distintas de pacientes de câncer da próstata com metástases. Um pequeno grupo não tem resposta ao bloqueio androgênico, enquanto quase metade dos pacientes tem respostas de curto-médio prazo. Possivelmente são estes os pacientes que hoje, se adequadamente identificados, possam se beneficiar da utilização de terapia químio-hormonal.

O conceito da associação entre bloqueio androgênico e drogas quimioterápicas é antigo e data de mais de 30 anos. Isaacs e Coffey (1981)⁵ demonstraram experimentalmente que o crescimento do câncer da próstata R3327 (originário de ratos Copenhagen) é suprimido por seis semanas pela castração dos animais. Subsequentemente, o tumor retoma o seu crescimento na mesma velocidade que antes da castração. Se o tumor for implantado em ratos previamente castrados, há uma supressão do crescimento tumoral por mais seis semanas, após o que os tumores voltam a crescer e os animais morrem. Quando agentes citotóxicos são introduzidos precocemente nos ratos castrados existe aumento da sobrevida desses animais.^{6,7}

Estes conceitos serviram de base para a introdução clínica da associação de antiandrogênicos e quimioterápicos no câncer da próstata metastático. No entanto, os estudos randomizados que compararam a orquiectomia isolada com orquiectomia mais mitomicina C ou estramustina (Vandenbroucke et al. 1995; Janknegt et al. 1997)^{8,9} não demonstraram superioridade terapêutica

com a associação de drogas, presumivelmente porque à época nenhuma droga quimioterápica foi capaz de promover ganho de sobrevida no câncer da próstata avançado. Isto só foi documentado pela primeira vez em 2004, com o aparecimento do docetaxel.¹⁰

Recentemente o estudo CHARTED, do *National Cancer Institute (Presented by Christopher Sweeney at 2014 ASCO Annual Meeting – E3805: Chemohormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer)*, objetivou revelar se o tratamento precoce com docetaxel mais bloqueio androgênico (AD+D) pode ser adotado para pacientes com câncer da próstata metastático que ainda não iniciaram o tratamento hormonal e se esta combinação é superior ao bloqueio androgênico exclusivo (AD), conforme vem sendo realizado há mais de 50 anos. O trabalho ainda não foi publicado e está disponível somente como resumo do congresso da ASCO 2014.

Os critérios de elegibilidade foram:

- câncer da próstata com metástases **sem** necessidade de documentação histológica se clinicamente evidente
- bloqueio androgênico limitado aos últimos 120 dias antes da randomização
- radioterapia adjuvante anterior a 2 anos (dose ?)
- ECOG 0-2
- metástases viscerais que não impediriam o uso de docetaxel.

Os critérios de seleção original deveriam incluir somente pacientes com doença metastática de alto volume, definida como ≥ 4 lesões ósseas ou metástases viscerais, mas houve mudança de protocolo ao longo do estudo, com a inclusão de pacientes com baixo volume de doença metastática.

Setecentos e noventa homens foram randomizados 1:1 para receber AD (n = 393) ou AD+D (n = 397) por um período de 18 semanas. A idade média dos pacientes foi 63 anos (variação: 36 a 91 anos), 88% eram da cor branca e 97% eram assintomáticos ou oligossintomáticos (ECOG 0-1).

O PSA variou de 0,4 até > 8.000 ng/ml (mediana ≈ 50 ng/ml). Cerca de 70% tinham escore de Gleason ≥ 8 e 2/3 tinham doença de alto volume pela definição

do estudo. Cerca de 25% dos pacientes já haviam sido tratados do tumor primário com cirurgia ou radioterapia (tipo não declarado).

Aproximadamente 87% dos pacientes no grupo de tratamento combinado receberam seis ciclos de docetaxel.

O estudo utilizou análise de intenção de tratar, teste monocaudal com poder de 80% para detectar uma diferença entre os dois tratamentos de 33%. O desfecho primário foi sobrevida global. Objetivos secundários incluíram obtenção de valor de PSA < 0,2 ng/ml após 6 e 12 meses, tempo de progressão da doença avaliado pelo PSA, exames de imagem ou sintomas, efeitos adversos do tratamento e qualidade de vida até 1 ano após a randomização.

Após um seguimento mediano de 29 meses, houve 136 mortes no grupo com AD e 101 mortes no grupo com AD+D. A sobrevida mediana foi de 57,6 meses para o grupo da terapia combinada *vs.* 44 meses para o grupo com AD, refletindo um ganho de sobrevida > 13 meses (HR = 0,61, altamente significativa).

Cerca de 83% dos pacientes de ambos os grupos faleceram do câncer da próstata e não de fatores relacionados com o protocolo de tratamento. O tempo médio de progressão clínica foi de 19,8 meses no grupo tratado com ADT *vs.* 32,7 meses no grupo que recebeu ADT mais docetaxel.

Quando os pacientes foram estratificados de acordo com o volume de doença metastática, aqueles com doença de alto volume submetidos ao tratamento combinado tiveram um ganho de sobrevida estimado de +17 meses comparados com aqueles que se submeteram ao tratamento convencional com AD (49,2 meses *vs.* 32,2 meses respectivamente; $p < 0,0006$). Nos pacientes com doença de baixo volume não houve diferença entre os grupos.

Todos os subgrupos estudados foram significativamente beneficiados pelo tratamento combinado. Nos casos com doença de baixo volume e naqueles que haviam sido submetidos a tratamento local prévio do tumor primário, as respostas, embora favoráveis, foram menos evidentes. Docetaxel atrasou a progressão da doença, avaliada por qualquer aumento do PSA, surgimento de novas metástases ou piora dos sintomas. Após um ano, a proporção de pacientes com níveis de PSA inferiores a 0,2 ng/mL foi de 11,7% no grupo AD *vs.* 22,7% no grupo AD+D.

Na análise dos desfechos secundários houve ganho com o tratamento AD+D em duas situações clínicas importantes: tempo de evolução para câncer da próstata resistente à castração (+6 meses a favor da terapia combinada; HR = 0,56; $p < 0,0001$) e tempo para progressão clínica de +13 meses a favor da terapia combinada (19,8 meses no grupo tratado com AD *vs.* 32,7 meses no grupo que recebeu AD+D; HR = 0,49; $p < 0,001$).

Dados sobre a qualidade de vida, um dos desfechos secundários críticos, não foram apresentados.

Quando houve progressão, 49 pacientes no grupo de terapia combinada foram designados para receber mais docetaxel; enquanto 129 pacientes do braço bloqueio androgênico passaram a receber o docetaxel nesta etapa da doença. Cerca de 45% dos pacientes de ambos os grupos receberam tratamento adicional com abiraterona ou enzalutamida na progressão da doença.

Os autores concluíram que o uso de bloqueio androgênico associado a seis ciclos de docetaxel promoveu ganho de sobrevida nos pacientes sem tratamento hormonal anterior quando comparado com pacientes que receberam o tratamento clássico e que estes resultados devem mudar a prática clínica nos pacientes com doença metastática de alto volume.

Comentários

1. A seleção de pacientes é um fator importante, pois parece ter existido uma considerável heterogeneidade entre os pacientes de ambos os grupos, o que pode ser evidenciado pela variabilidade do PSA (de 0,4 até 8.000 ng/ml), cuja mediana de 50 ng/ml representa um número baixo para doença de alto volume.
2. Em 10% (grupo AD+D) e 13% (grupo AD) não se identificou o escore de Gleason. Pacientes oligometastáticos (com menos de cinco lesões ósseas) e baixo escore de Gleason têm comportamento biológico melhor, independente do tratamento utilizado. Não é possível concluir se os grupos estiveram balanceados nestes aspectos.¹¹
3. Chama a atenção que seriam incluídos no estudo somente pacientes com doença metastática de grande volume, mas parece ter havido mudança de protocolo para também incluir pacientes com baixo volume de doença metastática. O início do estudo foi em 7-2006. No entanto, a primeira análise interina foi realizada somente 7 anos depois (em 10-2013), quando 53% dos casos haviam preenchido os objetivos preestabelecidos. Mas o seguimento mediano foi pouco superior a dois anos (29 meses em 1-2014).
4. Não existe validação prognóstica de que ≥ 4 lesões ósseas assintomáticas representam doença de alto volume. Como não houve ganho de sobrevida para doença de baixo volume e 97% dos casos eram ECOG 0-1, pode-se questionar se ≥ 4 lesões ósseas assintomáticas representam doença de alto volume, mas, por exemplo, 3 lesões ósseas, não?¹²
5. Pacientes sem tratamento hormonal, sintomáticos e com lesões viscerais podem ser comparados a

pacientes assintomáticos com quatro pequenas lesões ósseas? Neste estudo ambos foram definidos como doença de alto volume.

6. Pacientes jovens submetidos a cirurgia radical por tumor primário GS 9, depois à radioterapia pélvica adjuvante e que desenvolvem metástases viscerais e ósseas logo após este tratamento são comparáveis a pacientes idosos, sem tratamento prévio do tumor primário e que eventualmente têm um diagnóstico tardio realizado por dor (metástases) óssea. Neste estudo ambos foram definidos como doença de alto volume.
7. Não é claro qual o tipo de bloqueio androgênico utilizado, se foi completo (máximo) ou não e como foi mantido após 18 semanas. Não existe informação do valor de testosterona total pré e pós-tratamento em ambos os grupos.
8. Ao utilizar docetaxel já não existiria uma pré-seleção de casos, uma vez que aqueles com disfunções orgânicas mais graves foram excluídos deste grupo?
9. Quais os efeitos na qualidade de vida do tratamento combinado em pacientes assintomáticos ou oligosintomáticos? Os dados não foram apresentados.
10. Este esquema de tratamento promove maior sobrevida e menor toxicidade do que um possível esquema atual: bloqueio androgênico seguido, nas falhas, de abiraterona ou enzalutamida seguido de docetaxel seguido de cabazitaxel ou abiraterona ou enzalutamida?
11. Docetaxel é a melhor terapia citotóxica para ser associada em 2014?
12. Antes da popularização precoce e generalizada deste novo paradigma de tratamento, primeiro precisamos esclarecer estas questões.

Referências

1. Huggins C and Hodges CV. The effect of castration, of estrogens and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941a;1:293-297.
2. Huggins C, Stevens RE and Hodges CV. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate. *Arch Surg* 1941b;43:209-223.
3. Blackard CE, Byar DP and Jordan WP. Vacurg: Orchiectomy for advanced prostate carcinoma. A reevaluation. *Urology* 1973;1:553-560.
4. Jordan WP, Blackard CE and Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med* 1977;70:1411-1413.
5. Isaacs JT and Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981;41:5070-5075.
6. Isaacs JT and Kyprianou N. Biological basis for chemohormonal therapy for prostatic cancer. In: *Urologic Oncology*. H. Lepor and T.L. Ratliff (editors). Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989;10:177-193.
7. Coffey DS and Isaacs JT. Prostate tumor biology and cell kinetics - Theory. *Urology* 1981;27:40-53.
8. Vandenbroucke F, van Poppel H, Derluyn J et al. Interim results on a randomized trial of mitomycin C in combination with orchiectomy for newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1995;18:263-266.
9. Janknegt RA, Boon TA, Van de Beek C, Grob P. Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. The Dutch Estracyt Study Group. *Urology* 1997 Mar;49(3):411-20.
10. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
11. Schick U, Jorcano S, Nouet P, Rouzaud M, Veas H, Zilli T et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol* 2013;52(8):1622-8.
12. Messing E. The timing of hormone therapy for men with asymptomatic advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21(4):245-54.

BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTENSO NEOADJUVANTE À PROSTATECTOMIA RADICAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RISCO (CAPAR)

Pacientes com câncer de próstata de alto risco (CaPAR) apresentam altos índices de recorrência após prostatectomia radical (PR) (40%-65%), necessitando de tratamentos complementares sistêmicos com efeitos adversos significativos e eventualmente falecem devido à progressão neoplásica.¹

O emprego de hormonioterapia neoadjuvante com agonistas LH-RH de forma isolada ou associada a antiandrogênicos resultou em redução de margens cirúrgicas comprometidas, porém sem diminuição significativa dos índices de recorrência, cujas respostas são pouco melhores quando o período de deprivação androgênica é maior (oito meses *vs.* três meses).²

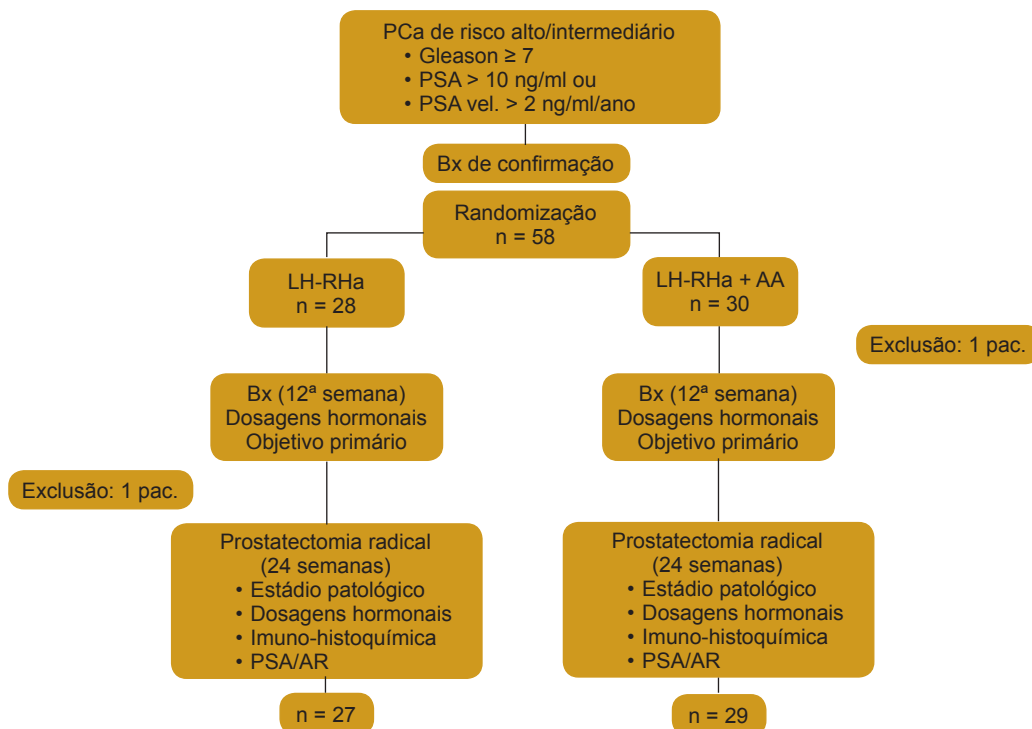
A justificativa mais empregada para a ineficácia da neoadjuvância é a incompleta supressão androgênica em nível tecidual, cuja importância já é bem estabelecida. O bloqueio androgênico empregado até então reduz os níveis de testosterona sérica em aproximadamente 90% e no tecido prostático em 75%, ou seja, valores considerados insuficientes para o bloqueio dos receptores androgênicos (AR).³

Com o advento de novos fármacos mais atuantes que os antiandrogênicos usualmente empregados (bicalutamida,

flutamida, nilutamida e abiraterona), estudos foram e estão em desenvolvimento visando bloqueio neoadjuvante à PR mais intenso no tratamento de tumores de alto risco, objetivando atingir resultados bioquímicos e clínicos mais efetivos.

Destes, destaca-se um estudo prospectivo randomizado fase III (n = 58) associando LH-RH com abiraterona (AA) neoadjuvante em portadores de CaP localizado de risco alto/intermediário. Os pacientes foram randomizados para receber LH-RH agonista 1 vez/mês por 12 semanas (n = 28) *vs.* o mesmo esquema + AA 1.000 mg + prednisona 5 mg/2xdia por igual período (n = 30). Ao final desta fase todos os pacientes foram rebiopsiados e estudados comparativamente com relação aos níveis hormonais (séricos e intraprostáticos) e análise tecidual prostática. A seguir, os pacientes de ambos os braços do estudo receberam terapêutica semelhante à do grupo da AA por mais 12 semanas, quando todos foram submetidos à prostatectomia radical e estudos patológicos (com avaliação quantitativa de receptores hormonais – AR), avaliações do PSA e de andrógenos séricos e intracelulares (Figura 1).^{3,4}

Figura 1. Fluxograma: neoadjuvância com LH-RHa *vs.* LH-RHa + AA em CaP de risco alto/intermediário



Modificado de Taplin ME et al. J Clin Oncol 2014;32(33):3705-15).³

Resultados

Após 12 semanas, os níveis séricos do PSA foram significativamente inferiores no grupo LH-RH + AA (0,10 ng/ml) comparados com os do LH-RH (1,06 ng/ml). Quanto à resposta sérica hormonal, igualmente após 12 e 24 semanas, a redução foi significativamente maior no grupo de bloqueio mais intenso. Destaque-se que a di-hidrotestosterona teve redução menos expressiva que a testosterona, porém apenas 10% dos valores basais após 24 semanas. Os achados patológicos com resposta completa ou parcial também foram mais significantes no grupo AA (62% *vs.* 48%); 24% dos pacientes com tumores residuais tinham > 10% de PSA intratumoral, dando suporte ao conceito da atividade contínua dos AR. O PSA e os ARs intracelulares tiveram distribuição semelhante após 12 e 24 semanas.

Conclusões

- LH-RH + abiraterona suprimem mais efetivamente os níveis de androgênio sérico e intracelular prostático quando comparados ao emprego isolado do LH-RH e promovem redução significativa do volume tumoral.
- Respostas completas/parciais são mais encontradas quando utilizado o bloqueio androgênico combinado (BAC).
- A presença de receptores androgênicos residuais sugere mecanismo de resistência precoce que potencialmente pode ser combatida com o tratamento combinado.

Comentário

Segundo a avaliação do CoBEU, este estudo demonstra que a terapia neoadjuvante intensa à prostatectomia radical tem potencial de melhorar os resultados oncológicos. Destaca, porém, que são necessários outros estudos, com casuísticas maiores e alto nível de evidência que confirmem estes resultados e permitam identificar grupos de pacientes com maior probabilidade de beneficiarem-se desta terapia.

Referências

1. Albertsen PC. The face of high risk prostate cancer. *World J Urol* 2008;26:205-10.
2. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL et al. Randomized comparative study of 3 vs 8 month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500-6.
3. Taplin ME, Montgomery B, Logothetis CJ, Bubley GJ, Richie JP, Dalkin BL et al. Intense androgen-deprivation therapy with abiraterone acetate plus leuprolide acetate in patients with localized high-risk prostate cancer: Results of a randomized phase II neoadjuvant study. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3705-15.
4. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2317-25.

RADIUM-223 PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA HORMÔNIO-INDEPENDENTE COM METÁSTASES ÓSSEAS

O radium-223

O radium-223 é uma solução para injeção que emite partículas alfa radioativas, com alvo antitumoral em pacientes com metástases ósseas.¹ Nosso objetivo foi realizar uma revisão da literatura de estudos randomizados do radium-223 em pacientes com câncer da próstata.

Métodos

Realizamos uma busca na literatura usando diversas fontes, procurando por estudos randomizados que tenham testado o radium-223 em pacientes com câncer de próstata metastático. Adicionalmente, buscamos também por revisões sistemáticas, meta-análises e avaliações de tecnologias que pudessem contribuir para o estudo. Buscamos também por avaliações do radium-223 feitas por entidades regulatórias (*Food and Drugs Administration* (FDA) e *European Medical Agency* (EMA)).

Pesquisamos o MEDLINE (PubMed), sites de agências internacionais, busca livre na internet.

Para o MEDLINE, usamos a seguinte estratégia de busca:

1. Para localizar estudos sobre o radium-223: busca como “(radium ra dichloride) OR (radium AND 223)” palavras livres, sem restrições.
2. Para a busca livre na internet, várias combinações foram feitas, usando o termo “radium 223”.

Resultados

Incluímos um estudo randomizado de fase III² e outro de fase II^{1,3} (este com duas publicações).

Estudo fase III randomizado

Foi encontrado um estudo fase III randomizado², que incluiu pacientes com câncer de próstata hormônio-independente (CPHI), com duas ou mais metástases em ossos, detectadas em cintilografia, sem metástases viscerais conhecidas, que estivessem recebendo os melhores cuidados clínicos e que tivessem recebido docetaxel anteriormente ou não fossem elegíveis para docetaxel por questões clínicas ou tivessem recusado a quimioterapia com o medicamento ou em locais onde o tratamento não estivesse disponível. Os pacientes deveriam ter sintomas

ósseos (dor), estar em uso de analgésicos por este motivo ou ter recebido radioterapia antiálgica para metástase óssea dolorosa nas 12 semanas anteriores.

Os pacientes foram randomizados para dois grupos: seis injeções intravenosas de radium-223, dose de 50 kBq por kg ou placebo indistinguível a cada quatro semanas.

O estudo foi multicêntrico, em 19 países (incluindo o Brasil). Foram randomizados 921 pacientes e a análise foi por intenção de tratamento. O *endpoint* primário do estudo foi sobrevida global. Diversos *endpoints* secundários foram analisados, entre eles tempo para o primeiro evento esquelético sintomático, segurança e qualidade de vida.

Os resultados de uma análise interina pré-planejada mostraram uma sobrevida mediana de 14 meses no grupo que recebeu radium-223 *vs.* 11,2 meses no grupo placebo (HR = 0,70; IC 95% 0,55 a 0,88; $p = 0,002$). Esta análise cumpriu os requisitos preespecificados de significância para a interrupção precoce do estudo e um comitê independente recomendou a interrupção precoce do estudo e a migração dos pacientes do grupo placebo para o grupo radium-223 por motivos éticos.

Uma análise posterior de sobrevida, feita um ano após a interrupção do tratamento, mostrou a manutenção do ganho de sobrevida, com medianas de 14,9 meses e 11,3 meses para os grupos radium e placebo, respectivamente (HR = 0,7; IC 95% 0,58 a 0,83; $p < 0,001$). O tratamento foi bem tolerado e a proporção de pacientes que desenvolveram eventos adversos (tanto sérios quanto no geral) foi menor no grupo que recebeu o radium-223.

A análise de *endpoints* secundários mostrou que o tempo para aparecimento de eventos relacionados ao esqueleto foi melhor no grupo radium-223 (mediana 13,5 meses *vs.* 8,4 meses (HR = 0,61; IC 95% 0,46 a 0,8; $p = 0,0004$) na análise interina e medianas de 15,6 *vs.* 9,8 meses (HR = 0,65; IC 95% 0,55 a 0,83; $p = 0,0003$) na análise posterior. A qualidade de vida avaliada pelos instrumentos *European Quality of Life - 5 Dimensions* (EQ-5D) mostrou que ao longo do tempo o grupo radium-223 teve melhor preservação da qualidade de vida geral (-0,101 *vs.* -0,161; $p = 0,002$) e no escore autorrelatado (-5,225 *vs.* -8,516; $p = 0,008$).

Outros estudos randomizados

Foi encontrado um outro estudo randomizado de fase II, que incluiu pacientes com CPHI com metástases dolorosas, que foram encaminhados para radioterapia (RT). O estudo BC1-02 é um estudo randomizado de fase II, controlado por placebo, com 64 pacientes.^{1,3} Os pacientes foram randomizados para radium-223, quatro doses de 50 kBq/kg em intervalos de quatro semanas ou placebo. O *endpoint* principal foi o tempo para a ocorrência do primeiro evento relacionado ao esqueleto.

Apesar do pequeno tamanho da amostra, o estudo mostrou ganho de sobrevida mediana na análise feita aos 24 meses³ (radium-223: 15 meses *vs.* placebo 10,7 meses (HR = 0,47; IC 95% 0,25 a 0,87; p = 0,017)) e benefício no tempo para o primeiro evento esquelético que favoreceu o grupo radium-223, mas não atingiu significância estatística, provavelmente pelo pequeno tamanho amostral (HR = 1,75; IC 95% 0,96 a 3,19; p = 0,06). Não houve diferenças na incidência de eventos adversos.

Recomendação

O radium-223 é efetivo em aumentar a sobrevida de pacientes com CPHI, refratários ou sem condição de uso de docetaxel. **(NE 1; GRA).**

Referências

1. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007 Jul;8(7):587-94.
2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Jul 18;369(3):213-23.
3. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013 Mar;11(1):20-6.

EXISTE INDICAÇÃO DE ABIRATERONA NO CPRC SEM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PRÉVIO? QUANDO E QUEM SÃO OS MELHORES CANDIDATOS?

A abiraterona (inibidor da CYP17) é um novo fármaco. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da formação da testosterona em todas as suas fontes de elaboração (testículos, adrenais e tecido tumoral prostático). Com isto, são obtidos níveis ínfimos de testosterona sérica (< 1 ng/ml). Novos conceitos terapêuticos são baseados na premissa de que a intensa privação androgênica obtenha melhores resultados oncológicos por inibir mais efetivamente os receptores androgênicos readaptados a baixos níveis hormonais (amplificação, hiperexpressão, etc.).¹

Em 2013, Ryan e cols.² publicaram um estudo (COU-AA-302) avaliando o uso de abiraterona (AA) em pacientes CPRC sem tratamento quimioterápico prévio (n = 1.088) e *performance status* 0-1 (ECOG). Os pacientes foram randomizados (1:1) para: AA (1 g/dia) + prednisona (P) (5 mg 2x/dia) (n = 546) vs. placebo + P (n = 542). Em sua maioria os pacientes (64-66%) eram assintomáticos ou oligossintomáticos e sem metástases viscerais. Os desfechos primários foram sobrevida livre de progressão (SLPr) e sobrevida global (SG).

Com seguimento mediano de 27,1 meses, o estudo evidenciou benefícios favoráveis à AA na SLPr (16,5 vs. 8,2 meses; *hazard ratio*: 0,52; IC 95% 0,45-0,61; p < 0,0001), melhora da dor relacionada ao câncer e apenas tendência ao aumento da SG para o grupo tratado com AA (NE1).^{3,4}

Com base nestes achados, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do AA para pacientes portadores de CPRC metastático, sem quimioterapia prévia citotóxica em dezembro de 2012, sendo aprovado pela ANVISA para esta indicação em agosto de 2013.

Recentemente, os dados de SG foram atualizados e apresentados na *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2014).⁴ Com seguimento mediano de 49,4 meses, o estudo evidenciou aumento significativo da SG a favor da AA (34,7 vs. 30,3 meses; *hazard ratio* = 0,80; IC 95% 0,69-0,93; p = 0,0027).

Os efeitos colaterais em geral foram leves/moderados e incluíram: retenção hídrica, hipertensão, hipocalemia e elevação de enzimas hepáticas.⁵

Recomendação

A abiraterona associada a prednisona é uma alternativa válida para pacientes com CPRC, sem tratamento quimioterápico prévio, assintomáticos ou oligossintomáticos com *performance status* 0-1 (ECOG); (NE 1; GR A).

Referências

1. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M et al. Hormonal impact of the 17 alpha-hydroxylase C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2317-25.
2. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48.
3. Rathkopf DE, Smith MR, Bono JSD, Logothetis C, Shore ND, Souza PLD et al. (editors). 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(suppl 6; abstr 5).
4. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *European Urology*. 2014.
5. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Miller K, Mulders P, Sternberg CN et al. (editors). Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. 39th ESMO Congress; 2014; Madrid, Spain: *Annals of Oncology*, Volume 25, Supplement 4, Abstract: 753O.

EXISTE INDICAÇÃO DE ENZALUTAMIDA NO CPRC SEM QUIMIOTERAPIA? QUANDO E QUEM SÃO OS MELHORES CANDIDATOS?

A enzalutamida é um inibidor do receptor androgênico de segunda geração, inicialmente aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o uso após falha da quimioterapia (docetaxel) nos pacientes portadores de câncer de próstata metastático (CPRm). O estudo PREVAIL¹ selecionou 1.717 pacientes com CPRm, assintomáticos ou oligossintomáticos, sem tratamento quimioterápico prévio e que apresentaram falha ao bloqueio hormonal usual. Esse estudo multinacional foi conduzido como duplo-mascarado, placebo-controlado, randomizado 1:1, com desfechos primários a sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) e a sobrevida global (SG), de acordo com o princípio da intenção de tratamento (todos os pacientes randomizados no início do estudo foram incluídos na análise final, mesmo que tenha havido algum desvio no protocolo inicial).

Os achados mostraram uma sensível melhora nos dois desfechos primários, com 81% de redução do risco de progressão radiográfica no grupo tratado e demonstrando, após um seguimento mediano de 22 meses, maior número de mortes no grupo placebo (35% *vs.* 28%), representando uma diminuição de 29% do risco de morte no grupo tratado (*hazard ratio* [HR] 0,71; IC 95% 0,60-0,84; $p < 0,001$). Todos os desfechos secundários, preespecificados foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$) em favor da enzalutamida, incluindo o tempo médio para início da quimioterapia (QT) (28 *vs.* 10,8 meses), tempo médio para o declínio dos escores de qualidade de vida (11,3 *vs.* 5,6 meses) e tempo médio para progressão do PSA (11,2 *vs.* 2,8 meses).

Em geral, um número maior de eventos indesejáveis, como ondas de calor, quedas e hipertensão ocorreu no grupo tratado. Convulsão ocorreu apenas uma vez em cada grupo de pacientes, ao contrário dos sete casos que ocorreram no grupo tratado no estudo AFFIRM.²

Os estudos PREVAIL e COU-AA-302 (abiraterona pré-QT) incluíram pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, porém as características clínicas e o tratamento dos grupos controle foram diferentes. Utilizou-se no COU-AA-302 obrigatoriamente a inclusão de pacientes com prévio bloqueio androgênico combinado, enquanto no estudo PREVAIL não houve essa necessidade. Outra diferença entre os estudos foi a presença de 11,2% de pacientes com metástases viscerais no estudo da enzalutamida contra nenhum paciente no estudo da abiraterona.

Apesar da diferença média de retardo para início da quimioterapia no estudo da enzalutamida ter sido de 17 meses, comparado a 8 meses no estudo da abiraterona, o grupo controle do estudo PREVAIL recebeu apenas placebo, enquanto o grupo controle COU-AA-302 recebeu tratamento com corticoide.

Recomendações

1. Enzalutamida é uma alternativa válida para pacientes com CPRC, sem tratamento quimioterápico prévio, assintomáticos ou oligossintomáticos, com *performance status* 0-1 (ECOG); **(NE 1; GRA)**.
2. Não existe estudo comparativo de boa evidência entre estas duas opções terapêuticas (enzalutamida e abiraterona) e portanto nenhuma recomendação pode ser feita sobre qual a melhor escolha.

Referências

1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al.; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014 Jul 31;371(5):424-33.
2. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.

AUTORES

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.

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.

Editora
PLANMARK

Rua Dona Brígida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081
Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2015 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 4698
www.editoraplanmark.com.br



UM COMPROMISSO JANSSEN-CILAG



Serviço de Atendimento em Fármaco-segurança Especializado

0800.7013017

Janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF 

INFOC
Informações Científicas
0800 7013017
www.janssen.com.br