

# **CÂNCER DE PRÓSTATA TERAPIA COM RÁDIO-223**

# SUMÁRIO

Descrição de método de coleta de evidências: .....	4
Dúvida Clínica: .....	5
Grau de recomendação e força de evidência: .....	5
Objetivo: .....	6
Conflito de interesse:.....	6
INTRODUÇÃO .....	7
ANEXO I.....	30

## **CÂNCER DE PRÓSTATA - TERAPIA COM RÁDIO-223**

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear

**Participantes:** Brito AET, Amorim BJ, Martello M, Bernardo WM, Etchebehere E.

**Elaboração Final:** 11 de dezembro de 2017.

## Descrição de método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Câncer de próstata**, **I** de indicador **Rádio-223** e **O** de desfecho **benefício**.

Através da elaboração de pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência na base de dados: Medline - Pubmed. Foram recuperados 99 estudos, sendo que, após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 13 trabalhos foram selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

## **Dúvida Clínica:**

Qual o benefício da terapia com rádio-223 no Câncer de Próstata?

## **Grau de recomendação e força de evidência:**

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **Objetivo:**

O objetivo desta diretriz é estimar, com a melhor evidência disponível na atualidade, o benefício da terapia com cloreto de rádio-223 (Ra223), em pacientes com câncer de próstata resistentes a castração e metástases ósseas.

## **Conflito de interesse:**

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

# INTRODUÇÃO

O Ra223 foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para ser usado como medicamento no tratamento de pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata resistentes a castração (mCPRC), sem metástases viscerais conhecidas<sup>1</sup>.

Este tratamento é indicado quando os pacientes com mCPRC apresentam metástases ósseas blásticas na tentativa de aumentar a sobrevida; mas também é aplicado nestas condições quando os pacientes apresentam sintomas, como por exemplo, (mas não exclusivamente) dor.

O Ra223 é um emissor de partícula alfa de baixo alcance (<100  $\mu\text{m}$ ) e alta energia (27,4 MeV), semelhante ao cálcio, que é direcionado a áreas onde a

remodelação óssea encontra-se aumentada, o que ocorre nas metástases ósseas escleróticas do câncer de próstata. A alta energia das partículas alfa leva a quebra do DNA nas células metastáticas (efeito citotóxico), com baixo dano nas células adjacentes, devido seu baixo alcance (<10 células)<sup>2</sup>.

## **EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS**

### **Sobrevida**

Avaliando 64 pacientes com mCPRC, candidatos a radioterapia por dor óssea, em tempo médio de seguimento de 18 meses, houve maior sobrevida para os pacientes tratados com Ra223 (dose 50kBq/kg), quando comparado ao placebo. A mediana de sobrevida foi de 65,3 *versus* 46,4 semanas,



respectivamente e significativamente maior para Ra223 (dose 50kBq/kg) ( $p=0,006$ ) comparado com placebo; HR de 2,12 (IC 95% 1,12-3,98,  $p=0,020$ ) indicando maior risco de morte para o grupo placebo<sup>3</sup>(A). No seguimento de dois anos desses pacientes, a sobrevida média do grupo tratado com Ra223 foi de 71 semanas *versus* 46,4 semanas no grupo tratado com placebo (HR = 0,445, IC95% 0,232-0,851)<sup>4</sup>(A).

No maior estudo randomizado multicentrico, controlado, fase III avaliando 921 pacientes com mCPRC, 614 pacientes receberam seis injeções de Ra223 (dose 50kBq/Kg) e 307 pacientes receberam placebo. Aqueles pacientes tratados com Ra223 apresentaram maior sobrevida em comparação com os tratados com placebo, sendo a mediana obtida de 14,9 *versus* 11,3 meses. O aumento absoluto de sobrevida foi de 10,5 meses (IC95% 3,3 a 17,7). Nesse caso, é

necessário tratar nove pacientes para haver aumento de sobrevida de 3,6 meses (em média) em um paciente<sup>5</sup>(A).

Quando esta mesma população foi estratificada em função do uso prévio de docetaxel, o Ra223 continuou mostrando aumento na sobrevida, tanto no grupo com uso prévio (HR = 0,70, IC95% 0,56–0,88; p=0,002) quanto no grupo que não havia usado docetaxel (HR = 0,69, IC95% 0,52–0,92; p=0,01)<sup>6</sup>(A).

### **Evento ósseo**

Em um estudo inicial com 64 pacientes com mCPRC, houve maior tempo até o primeiro evento ósseo no grupo de pacientes tratado com Ra223, se comparado ao grupo placebo (14 semanas *versus* 11 semanas) (HR = 1,75,

IC95% 0,96 – 3,19,  $p = 0,065$ ). No entanto não houve diferença significativa quanto o número de eventos ósseos ( $p = 0,625$ )<sup>3</sup>(**B**).

No grande estudo ALSYMCA, avaliando 921 pacientes com mCPRC, os pacientes tratados com Ra223 apresentaram maior tempo até o primeiro evento esquelético, em comparação com o grupo placebo. A mediana de tempo até o primeiro evento ósseo foi de 15,6 meses para o Ra223 *versus* 9,8 meses para o placebo (HR = 0,66, IC95% 0,52 – 0,83,  $p < 0,001$ )<sup>5</sup>(**A**).

Os dados do estudo acima foram aprofundados e analisados exclusivamente os eventos esqueléticos da população de mCPRC<sup>7</sup>(**A**). Os autores demonstraram que eventos esqueléticos sintomáticos ocorreram em 33% dos pacientes do grupo do Ra223 e em 38% do grupo do placebo. O grupo do Ra223 apresentou menor uso da radioterapia para tratamento da dor (HR 0,67, IC95% 0,53–0,85) e menor índice de compressão medular (HR=0,52, IC95%

0,29–0,93). Apesar disso, o uso do Ra223 não reduziu significativamente o risco de ocorrência de eventos ósseos (HR = 0,62, IC95% 0,35–1,09) nem de intervenções cirúrgicas (HR = 0,72, IC95% 0,28–1,82)<sup>7</sup>(A).

Outro estudo estratificou esta população acima descrita pelo uso prévio ou não de docetaxel. Foram avaliados 352 pacientes que usaram docetaxel prévio ao Ra223 *versus* 262 pacientes que usaram somente Ra223. Observou-se redução no tempo para o primeiro evento esquelético apenas no grupo de pacientes em uso do Ra223 que haviam utilizado docetaxel previamente ( $p = 0,0009$ )<sup>6</sup>(A).

## **Toxicidade e segurança da dose**

No estudo inicial randomizado, multicentrico, controlado fase II com 64 pacientes apresentando mCPRC, divididos em Ra223 e placebo, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à toxicidade hematológica. Ademais, nenhum paciente interrompeu o tratamento por este motivo<sup>3</sup>(A).

A utilização de doses diferentes de Ra223 (5 kBq/kg em 26 pacientes; 25 kBq/kg em 25 pacientes; 50 kBq/kg em 25 pacientes; 100 kBq/kg em 24 pacientes) em 100 pacientes com mCPRC não mostrou diferença de efeitos adversos nos grupos de doses analisados, sendo que 97% dos pacientes relataram pelo menos um efeito adverso. Os efeitos adversos foram náusea, cansaço, vômitos, diarreia, constipação, dor óssea, infecção do trato urinário e edema periférico<sup>8</sup>(A).

Em seguida, outro estudo com uma casuística um pouco maior (122 pacientes) foi realizado para avaliar a eficácia e a segurança de diferentes doses de Ra223. As doses administradas foram de 25 kBq/kg em 41 pacientes, 50 kBq/kg em 39 pacientes e 80 kBq/kg em 42 pacientes, cada paciente realizando protocolo de três aplicações a cada 4 semanas. O estudo demonstrou que doses até de 80 kBq/Kg são seguras. 92% dos pacientes apresentaram pelo menos um efeito adverso (diarreia (21%), náusea (16%) e anemia (14%)). Não houve diferença entre os grupos em relação a sobrevida, eventos esqueléticos, redução da dor ou eventos hematológicos<sup>9</sup>(A).

No estudo ALSYMCA (N=921) o número geral de efeitos adversos e hematológicos foi menor no grupo tratado com Ra223 (93%) que no grupo placebo (96%), sendo 47% eventos sérios no grupo do Ra223 e 60% no placebo.

O número de efeitos hematológicos adversos grau 3 ou 4 não foi significativamente maior no grupo tratado com Ra223<sup>5</sup>(A).

A análise de subgrupo dos pacientes do estudo ALSYMPCA estratificados pelo uso prévio de docetaxel mostrou que a incidência de anemia e neutropenia grau 3 ou 4 foi similar entre Ra223 e placebo, independente do uso prévio de docetaxel<sup>6</sup>(A). Porém, o uso prévio de docetaxel levou a um maior número de eventos adversos hematológicos tanto nos pacientes tratados com Ra223 quanto nos pacientes do grupo placebo. Contudo, os índices de mielossupressão grau 3 e 4 foram baixos, só sendo encontrada diferença nos índices de trombocitopenia. Além disso, o uso prévio de docetaxel não influenciou o número de eventos não hematológicos<sup>6</sup>(A).

Os principais eventos adversos não hematológicos relatados nos estudos foram diarreia, constipação, vômitos, náuseas, fadiga, dor óssea e edema periférico<sup>3,5,6,9,10</sup>(**A**).

## **Marcadores**

Avaliando as diferentes doses de Ra223 (25, 50 e 80 kBq/kg) num total de 122 pacientes, houve melhor resposta de fosfatase alcalina (FA) e antígeno prostático específico (PSA) nos grupos que receberam as maiores doses (50 e 80 kBq/kg). Nenhum paciente no grupo que recebeu 25 kBq/kg alcançou redução de 50% do PSA<sup>9</sup>(**A**).

No estudo ALSYMCA observou-se redução significativa da FA e maior tempo para elevação deste marcador nos pacientes tratados com Ra223, em



comparação ao placebo. Também ocorreu redução significativa do PSA no grupo de Ra223 (16%) *versus* placebo (6%), além de maior tempo para elevação deste índice<sup>5</sup>(**A**).

Em ambos os estudos acima descritos, os valores de FA e PSA foram analisados após 12 semanas e a redução foi considerada significativa se superior a 30% do valor inicial. Este maior tempo para elevação da FA e do PSA também ocorreu no grupo do Ra223, comparado com o placebo, independente do uso de docetaxel prévio ( $p < 0,05$ )<sup>6</sup>(**A**).

### **Melhora da dor e da qualidade de vida**

Um estudo com 100 pacientes com mCPRC visou avaliar diferentes doses únicas de Ra223 (5, 25, 50 e 100 kBq/kg) e teve como desfecho primário a melhora da dor em até 16 semanas após o tratamento. Neste estudo, os grupos

que receberam as maiores doses (50 e 100 KBq/Kg) de Ra223 precisaram menos de outras formas de analgesia para controle de dor do que os grupos que receberam doses menores (5 e 25 kBq/kg) de Ra223<sup>8</sup>(A).

Na análise isolada da redução da dor entre as diferentes doses de Ra223 (25, 50 e 80 kBq/kg) em 122 pacientes, houve uma tendência para melhores resultados na dose de 50 kBq/kg<sup>9</sup>(A). Apesar da resposta dose resposta na redução da dor não há análise dessa diferença de resposta quando comparado com o placebo.

Uma análise de subgrupo dos pacientes do estudo ALSYMPCA<sup>5</sup> avaliou a melhora da qualidade de vida. Mais pacientes tratados com Ra223 apresentaram melhora nos testes de avaliação da qualidade de vida em comparação com os pacientes tratados com placebo (29,2% *versus* 18,5%,  $p=0,004$ )<sup>10</sup>(A).

## **Taxa de hospitalização**

Outro estudo avaliou a taxa de hospitalização nos doze meses seguintes ao tratamento com Ra223 em comparação com pacientes tratados com placebo. Os pacientes que receberam Ra223 tiveram menor taxa de hospitalização que os que receberam placebo (37% e 45,5%, respectivamente), independentemente de ter ocorrido evento esquelético. Além disso, o número de dias de internação no grupo Ra223 foi menor que no grupo placebo (4,4 *versus* 6,6 dias,  $p=0,004$ )<sup>11</sup>(**A**).

## **SÍNTESE DA EVIDÊNCIA**

Foi possível realizar uma meta-análise de dois desfechos estudados: sobrevida e evento ósseo. Os demais desfechos não puderam ser submetidos a estudo de meta-análise devido à falta de dados necessários ou uso da mesma população nos mesmos trabalhos.

### **Sobrevida**

Foram incluídos nessa análise dois estudos<sup>4,5</sup>(**A**) totalizando 985 pacientes (647 no grupo Radio 223 e 338 no placebo). Nessa comparação, em que a heterogeneidade é 0%, há redução na mortalidade de 10% (IC95% 4 a 16%) a

favor do tratamento com Ra223<sup>12</sup>(A). Dessa forma, é necessário tratar 10 pacientes para se evitar uma morte, em comparação com não tratar (Fig.1).

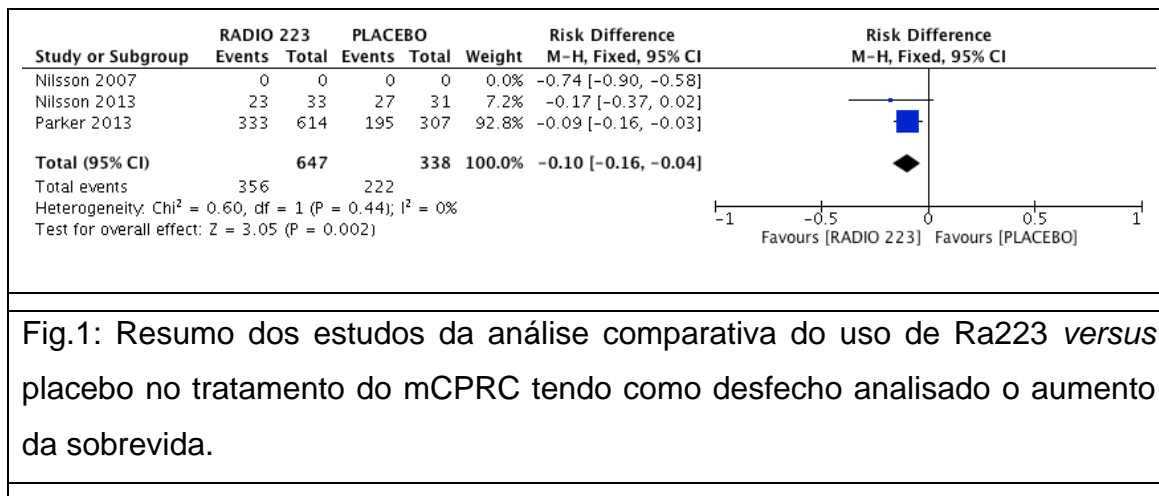


Fig.1: Resumo dos estudos da análise comparativa do uso de Ra223 *versus* placebo no tratamento do mCPRC tendo como desfecho analisado o aumento da sobrevida.

## Eventos ósseos

Foram incluídos nessa análise dois estudos<sup>4,5</sup>(A) totalizando 985 pacientes (647 no grupo radium-223 e 338 no placebo). Nessa comparação há redução não significativa no risco de eventos ósseos de 5% (IC95% -1 a 11%) a favor do tratamento com Ra223 e a heterogeneidade é 0%. Sendo então o mesmo que afirmarmos que não há diferença no risco de eventos ósseos entre tratar e não tratar com rádio-223 (Fig.2).

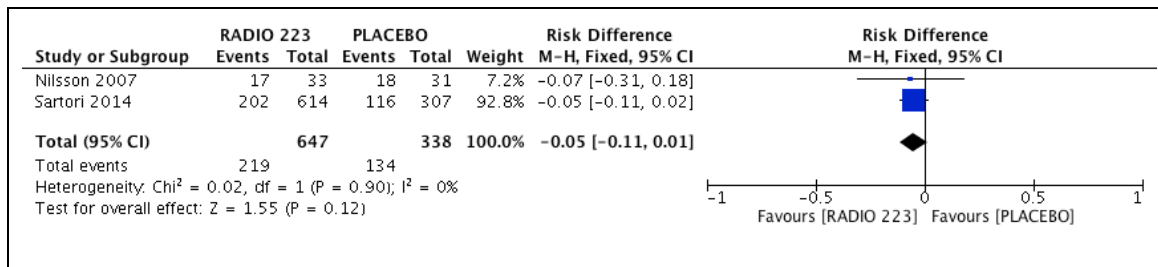


Fig.2: Resumo dos estudos da análise comparativa do uso de Ra223 *versus* placebo no tratamento de mCPRC tendo como desfecho analisado o número de eventos ósseos.

### **RECOMENDAÇÕES:**

O Ra223 é eficaz para tratamento de pacientes com mCPRC, havendo redução da mortalidade de 10%, e aumento da sobrevida média em 3 meses. Não há redução de número de eventos ósseos nestes pacientes e não foi analisada melhora da dor, exceto no aspecto dose resposta.

Outros benefícios foram demonstrados, como melhora da qualidade de vida, aumento do tempo para eventos esqueléticos, redução da hospitalização e efeito sobre marcadores como PSA e FA.

Os eventos adversos mais comuns são tanto hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia) quanto não hematológicos (diarreia, constipação, vômitos, náuseas, fadiga, dor óssea e edema periférico).

Recomenda-se o tratamento com seis doses de 55 kBq/Kg de Ra223 intravenoso a cada 30 dias para pacientes com mCPRC e metástases ósseas.



## **DISCUSSÃO E PERSPECTIVAS**

No momento estão disponíveis, além do Ra223, apenas outras cinco medicações com aumento comprovado da sobrevida em pacientes com mCPRC (docetaxel, cabazitaxel, abiratenora, enzalutamida, sipuleucel-T). Diante deste cenário, o Ra223 destaca-se como um tratamento com poucas contraindicações e efeitos adversos aceitáveis, sendo uma excelente opção para pacientes com mCPRC.

Apesar dos estudos aqui apresentados utilizarem uma dose de 50 kBq/Kg, a dose comercial foi ajustada para 55 kBq/Kg para obedecer aos critérios de padronização<sup>13</sup>(D).

Apenas um estudo realizou o re-tratamento com Ra223 nos pacientes Mcprc<sup>14</sup>(B). Apesar de ser uma possibilidade, uma vez que o estudo mostrou

segurança, até que mais estudos sejam realizados, não recomendamos repetir o tratamento.

Estão sendo realizados estudos para validar o uso concomitante do Ra223 com outras terapias. Destacamos a combinação do tratamento do Ra223 com enzalutamida (estudos fase III), abiraterona (fase II: NCT02097303), denosumab (fase II: NCT02366130), bicalutamida (fase II: NCT02582749) e com radioterapia (fase II: NCT02484339). Ademais, estudos em pacientes assintomáticos estão sendo realizados (NCT03002220).

O Ra223 também está sendo estudado em outras doenças, como osteosarcoma (NCT01833520), mieloma múltiplo (NCT02928029) e câncer de mama (fase II: NCT02258451).

Assim que estes estudos estiverem disponíveis, atualizaremos a diretriz.

# REFERÊNCIAS

1. ANVISA. No Title. <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=170560104>. Accessed April 9, 2017.
2. Nilsson S. Radium-223 Therapy of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):544-556. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.07.007.
3. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8(7):587-594. doi:10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
4. Nilsson S, Franz L, Parker C, 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;11(1):20-26. doi:10.1016/j.clgc.2012.07.002.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755.
6. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: A prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPC. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1397-1406. doi:10.1016/S1470-2045(14)70474-7.

- 7.** Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):738-746. doi:10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
- 8.** Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(5):678-686. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.023.
- 9.** Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):189-197. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.008.
- 10.** Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):868-874. doi:10.1093/annonc/mdw065.
- 11.** Parker C, Zhan L, Cislo P, et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer.* 2017;71:1-6. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.020.
- 12.** Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An Assessment of Clinically Useful Measures of the Consequences of Treatment. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1728-1733. doi:10.1056/NEJM198806303182605.

- 13.** Safety NM. Office of Nuclear Material Safety and Safeguards. 2010;1:1-6.
- 14.** Radium-223 (Ra-223) Re-Treatment (Re-tx): First Experience From an International, Multicenter, Prospective Study in Patients (Pts) With Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases (mCRPC). Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14(4 Suppl 5):10-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167843>.
- 15.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12. doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4.
- 16.** Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm).
- 17.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

# ANEXO I

## 1. Pergunta Estruturada

<b>P</b> – Pacientes com câncer de próstata resistentes a castração e metástases ósseas
<b>I</b> – Terapia intravenosa com rádio-223
<b>C</b> – Placebo
<b>O</b> – Benefício ou dano

## 2. Estratégia de Busca de Evidência

### 2.1. PubMed-Medline

#1 - (Prostate Neoplasms OR Prostate Neoplasm OR Prostatic Neoplasm OR Prostate Cancer OR Prostate Cancers OR Prostatic Cancer OR Prostatic Cancers)

#2 - (radium OR Xofigo OR Ra 223)

#3 - random\*

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 99

### **3. Trabalhos Recuperados**

Foram recuperados 99 artigos. Destes, 19 foram selecionados pelo título e 11 pelo resumo. Após análise crítica de três médicos nucleares, treze trabalhos foram selecionados, utilizando-se como critério de inclusão estudos clínicos

randomizados, maior força de evidência e desfechos pertinentes à dúvida clínica em questão. O motivo de exclusão dos demais textos foi por não tratarem de estudos randomizados.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Foi realizada busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados.

#### **4. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados**

O aumento de sobrevida foi o principal desfecho analisado nesta diretriz, contudo, durante a sua elaboração, foi possível avaliar outros desfechos, que serão também apresentados.



## **5. Segundo os desenhos de estudo**

Os estudos incluídos nesta diretriz foram classificados segundo o escore JADAD<sup>15</sup>. Esta classificação considera que estudos com JADAD menor três são inconsistentes, e aqueles com escore maior que três são consistentes<sup>1</sup>.

## **6. Idioma**

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

### **6.1. Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## **7. Exposição dos resultados**

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

## **8. Recomendações**

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>16</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>17</sup>.