



# ADENOCARCINOMA METASTÁTICO DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

## Sumário

ADENOCARCINOMA METASTÁTICO DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO ...	3
Método de coleta de evidências:.....	4
Dúvida Clínica:.....	5
Grau de recomendação e força de evidência:.....	5
Objetivo:.....	6
Não há conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado autores.	
INTRODUÇÃO.....	6
REFERÊNCIAS.....	17
ANEXO I.....	21

# ADENOCARCINOMA METASTÁTICO DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Urologia

**Participantes:** Pompeo ACL, Archimedes Nardozza Junior, Nardi AC, Faria EF, Guimarães GC, Calixto JRR, Ponte JRT, Nogueira LM, Leal ML, Berger M.

**Elaboração final:** 31 de janeiro de 2017.

## 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 adulto com **Adenocarcinoma metastático de próstata**, **I** de intervenção **resistente à deprivação hormonal em níveis de castração**, **C** de comparação com outras modalidades terapêuticas (quimioterapia, imunoterapia, radioterapia) **se houver**, e **O** de desfecho (progressão, sobrevida câncer específica/global, efeitos adversos).

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed. Assim, 595 foram achados, e destes 13 tiveram seus resumos revisados e após os critérios

de elegibilidade (inclusão e exclusão), foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

### **Dúvida Clínica:**

Qual a orientação terapêutica no câncer metastático da próstata resistente ao tratamento de deprivação hormonal com o qual se obteve níveis séricos de castração da testosterona.

### **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:**

Esta diretriz destina-se a descrever de maneira prática a conduta terapêutica contemporânea do câncer metastático da próstata que progride apesar do tratamento de deprivação em que se obteve níveis séricos de testosterona compatíveis com a castração

## **Conflito de interesse:**

**Não há conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado** **autores.**

## INTRODUÇÃO

Avanços no tratamento do câncer da próstata (CaP) metastático resistente à castração (mCRPC) foram muito significativos nos últimos anos graças ao advento de novos fármacos e do conceito crescente sobre a importância da terapia multimodal. As inovações trouxeram um novo e complexo panorama para os especialistas na busca pela melhor alternativa. Caracteriza a fase inicial do CaP metastático ser sensível à deprivação androgênica (TDA) obtida pela castração cirúrgica ou medicamentosa (agonistas/antagonistas LHRH). Contudo, 2/3 dos pacientes têm progressão da neoplasia em 3 anos e as opções de 2ª linha (anti-androgênios, ketoconazol, estrogênios) associadas ao tratamento inicial apresentam respostas em geral parciais e temporárias e evolução para óbito entre 18 e 48 meses.<sup>1,2</sup>

Admite-se que isto ocorra pela presença de células andrógeno-independentes ou a clones hipersensíveis a baixos níveis de testosterona. Neste contexto os receptores androgênicos (RA) constituem os principais fatores do crescimento neoplásico, justificado por várias razões:

hiperexpressão/mutação/amplificação dos RA; aumento da sua capacidade de “ligação”; presença de ativadores e produção da testosterona pelo tecido tumoral.

Apesar da definição de mCRPC apresentar controvérsias, a mais aceita é aquela que considera a elevação do PSA (repetido) acima do nadir com níveis séricos da testosterona menor que os da castração (<50 ng/ml). Outra definição é o aumento de lesões ósseas (vol./novos sítios) ou viscerais (RECIST).<sup>2,3</sup>



## RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Até 2004 o tratamento buscava apenas palição com destaque para Q<sub>t</sub> com Mitoxantrona que apresenta resposta sintomática, porém sem favorecer sobrevida (SV). Naquele ano outro fármaco – um taxano semi-sintético (Docetaxel) foi avaliado em 2 estudos randomizados de fase III em pacientes sintomáticos e com mCRPC (TAX 327 e SWOG 99167) comparando este agente + prednisona vs. mitoxantrona + prednisona. Em suma, o grupo docetaxel teve SV mais longa (18,9 vs. 16,5 meses; p=0,09) e transformou-se no tratamento de 1ª linha (NE-A).<sup>2,4</sup>(B) Em 2010, outro taxano semi-sintético (Cabazitaxel) foi aprovado pela FDA para mCRPC em pacientes com progressão durante ou após terapia com docetaxel. No estudo cabazitaxel vs. mitoxantrona (TROPIC) houve aumento da sobrevida global (SG) (15,1 vs 12,7 meses; HR = 0,70; p<0,001). Efeitos adversos mais comuns e significantes foram: neutropenia (82%, febril em 7,5%) e diarreia (6%).<sup>5</sup>(B)

Sipuleucel-T é uma vacina terapêutica, capaz de ativar a imunidade celular, produzida com células modificadas do paciente e re-introduzidas. Estudo de fase III (IMPACT, n=512), randomizado (2:1) para sipuleucel-T ou

placebo a cada 2 semanas, sem Qt prévia mostrou redução do risco de morte (22%) com sipuleucel-T (HR=0,78; p=0,03) e aumento de SV (25,8 vs. 21,7 meses). Estes resultados motivaram sua aprovação pelo FDA (2010) para pacientes com mCRPC oligo ou assintomáticos.<sup>6</sup>(B) Custos e indisponibilidade limitam sua utilização no Brasil.

O acetato de abiraterona (AA) é um inibidor da síntese de androgênios (via oral) e age por inibição do citocromo P450 17 (17 $\alpha$ -hydroxylase-17,20-lyase). Estudos pré-clínicos baseados na evidência que tumores avançados continuam dependentes de androgênios oriundos da adrenal ou da síntese intra-tumoral confirmaram sua atividade em mCRPC com respostas entre 40%-60%. Em estudo de fase III (COU-AA-301, n=1196), após falha da quimioterapia, a associação de acetato de abiraterona + prednisona comparada a placebo + prednisona mostrou diminuição do risco de morte (35%; HR=0.65; p<0.0001) e ganho absoluto de 4,6 meses na SG (15,8 vs. 11,2 meses; p<0,001). Efeitos colaterais (leves/moderados) incluíram retenção hídrica, elevação de enzimas hepáticas, hipocalcemia e hipertensão.<sup>7</sup>(B)

Estudo similar (COU-AA-302, n=1088), em pacientes com mCRPC sem

quimioterapia prévia, a acetato de abiraterona proporcionou aumento significativo de SV livre de progressão radiográfica (16,5 meses vs. 8,3 meses com prednisona;  $p < 0,001$ ), com tendência a aumento da SG (35,3 vs. 30,1 meses;  $p = 0,015$ ). Desfechos secundários também favoreceram o grupo da AA (início de Qt,  $\Delta t$  de progressão do PSA, uso de opiáceos). Foi aprovada pelo FDA e pela ANVISA nas fases pré e pós-QT. Pelos efeitos adversos relacionados ao bloqueio da função adrenal deve ser administrada com corticoides e sempre sob TDA.<sup>8(B)</sup>

Este é o primeiro estudo randomizado demonstrando que bloqueio hormonal androgênico mais eficaz antes da Qt pode levar a aumento da SV em pacientes que progridem após castração.

A Enzalutamida (via oral) é um potente inibidor de antiandrogênios com ação múltipla que inclui ligação receptor-hormônios, translocação ao núcleo e incorporação ao DNA. Estudo de fase III (AFFIRM, n=1199) randomizou pacientes com mCRPC em progressão após docetaxel em 2 grupos mantidos sob TDA: enzalutamida (160 mg VO) vs. placebo. A pesquisa foi interrompida pelos resultados significativamente diferentes nos 2 braços: SG superior à do placebo (18,4 vs. 13,6 meses; HR 0,63,  $p < 0,0001$ ).<sup>9,10,11</sup>(**B**)

Estudo semelhante (PREVAIL, n=1717) foi realizado com pacientes com as mesmas características, porém sem docetaxel prévio, com objetivos de avaliar SG e período livre de progressão radiográfica (PLPR). Os resultados mostraram também superioridade no grupo da enzalutamida: PLPR aos 12 meses (65% vs. 14% placebo;  $p < 0,01$ ) e SG de 72% vs. 63% no placebo (redução de 29%; HR: 0,71;  $p < 0,01$ ). Fadiga, hipertensão e diarreia foram os

evento adversos mais comuns com o uso de enzalutamida.<sup>12</sup>(B)

Administração via oral e os resultados nos diferentes cenários dão oportunidade para que se empregue a acetato de abiraterona ou enzalutamida em várias situações clínicas. Marcadores biológicos estão em desenvolvimento buscando prever resistência à terapêutica escolhida. Com esses fármacos, em estudos experimentais, a detecção de células circulantes tumorais associadas ao marcador ARV-7 sugere má resposta terapêutica.<sup>13</sup>(B)

A radioterapia tem indicações no CaP metastático buscando palição sintomática, prevenção de eventos ósseos, destacando-se que técnicas recentes mostraram potencial de aumento da SG. Radioterapia externa é indicada, principalmente em metástases isoladas sintomáticas, em áreas de suporte de peso (coluna, fêmur, tibia) ou, ainda, em casos de compressão medular pelo tumor. A atuação focal protege a medula dos efeitos da irradiação.<sup>14</sup>(B)

Os radioisótopos tem atuação significativa no controle da dor óssea difusa, embora de curta duração. Entre nós os mais empregados são o samário<sup>153</sup> e o estrôncio<sup>89</sup>. Recentemente foram aprovados pelo FDA radioisótopos com

**Quadro 1. Recomendações práticas no tratamento do mCPRC** (adaptado de: Recomendações em Ca Próstata, SBU 2013)<sup>1</sup>

emissão de partículas alfa (radio223 - alfaradin), mais efetivos e com <toxicidade medular e que mostraram, pela primeira vez, aumento da SG (14,9 vs. 11,3 meses;  $p = 0,01$ ) pós-quimioterapia com docetaxel.<sup>14</sup>(**B**)

Não faz parte deste texto o capítulo sobre prevenção de eventos ósseos, que são frequentes e que interferem na QoL e SV. Destaque-se a necessidade da avaliação mineral óssea, mudanças de hábitos (atividade física, suplementação de cálcio e vit. D) e o emprego de medicamentos “protetores” (ácido zoledrônico, denosumabe).

Os fatores preditivos que isoladamente ou em conjunto interferem na progressão e SV incluem: condições clínicas, local das metástases, DHL/fosfatase alcalina elevadas, uso de opióides, níveis diminuídos de albumina e hemoglobina, além da elevação do PSA. Uso de nomogramas é recomendável.<sup>3,4</sup>(**B**)

A síntese deste trabalho é uma adaptação prática das recomendações da SBU para o mCRPC (quadro).

Condições Clínicas	Sintomas	Qt Prévia (docetaxel)	Tratamento proposto
Boas	Ausentes ou mínimos	Não	<ul style="list-style-type: none"> <li>• acetato de abiraterona + prednisona</li> <li>• enzalutamida</li> <li>• sipuleucel (quando disponível)</li> <li>• docetaxel (excepcionalmente)</li> </ul>
Boas	Presentes	Não	<ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaxel + prednisona</li> <li>• acetato de abiraterona + prednisona</li> <li>• enzalutamida</li> <li>• antiandrogênios</li> <li>• ketoconazole, esteróides</li> <li>• radioisótopos</li> <li>• palição</li> </ul>
Más	Presentes	Não	<ul style="list-style-type: none"> <li>• acetato de abiraterona + prednisona</li> <li>• enzalutamida</li> <li>• ketoconazole, esteróides ou radioisótopos</li> <li>• mitoxantrona, especialmente quando a má condição clínica é relacionada ao câncer</li> <li>• palição</li> </ul>
Boas	Presentes	Sim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• acetato de abiraterona + prednisona</li> <li>• enzalutamida</li> <li>• cabazitaxel</li> <li>• docetaxel (re-tratamento) caso tratamento anterior teve resposta satisfatória</li> <li>• palição</li> </ul>
Más	Presentes	Sim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medidas paliativas</li> <li>• acetato de abiraterona + prednisona</li> <li>• enzalutamida</li> <li>• radioisótopos, etc...</li> </ul>
<b>Obs:</b> qualquer que seja a medida terapêutica deve-se manter deprivação hormonal			

## RECOMENDAÇÃO

É inquestionável que as novas opções terapêuticas influenciaram significativamente a QoL e SV câncer-específica/global em pacientes com mCRPC. Contudo, não existe tratamento “padrão” para todos, havendo necessidade de individualização, com destaque para as características das metástases, condições clínicas e sintomas, tratamentos anteriores, custos, disponibilidade das opções e finalmente, a participação dos paciente/responsável na decisão.

É consensual que as novas modalidades terapêuticas (acetato de abiraterona, enzalutamida, quimioterapia, imunoterapia ou radioterapia) sejam administradas aos pacientes mantendo-se a terapêutica de deprivação hormonal com níveis séricos de testosterona compatíveis com castração.

A sequência ideal ainda constitui tema muito controverso. O seguimento periódico é mandatório, dando-se oportunidade para alternâncias terapêuticas e paliativas.



## REFERÊNCIAS

1. Pompeo ACL, Nardi A et al. Recomendações em CaP - SBU, 2013. Cap 15: p.109-116.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med 351:1502-1512, 2004.
3. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al: Prognostic Model for Predicting Survival in Men With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol 21:1232-1237, 2003
4. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, et al: A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX327 Study Analysis. Clinical Cancer Research 13 6396-6403 2007
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al.; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-

- resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
6. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 363:411-422, 2010
  7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
  8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
  9. De Bono JS, Fizazi K, Saad F, et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from the phase III AFFIRM study of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4519)

10. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
11. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1147-56.
12. Beer TM, et al. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; LBA1). PREVAIL. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01212991.
13. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1028-38.
14. Parker C, Sartor O. Radium-223 in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Oct 24;369(17):1659-60.

15. 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).

## ANEXO I

### 1. Pergunta Estruturada

<b>P</b> – Adenocarcinoma metastático de próstata
<b>I</b> – Resistente à deprivação hormonal em níveis de castração
<b>C</b> - Outras modalidades terapêuticas (quimioterapia, imunoterapia, radioterapia)
<b>O</b> – Progressão, sobrevida câncer específica/global, efeitos adversos

### 2. Estratégia de Busca de Evidência

#### 2.1. PubMed-Medline

*(prostate cancer OR prostatic cancer OR prostate neoplasm OR prostatic neoplasm) AND castration resistant AND Random\**

1ª RECUPERAÇÃO = 595 estudos

### **3. Trabalhos Recuperados**

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

Foram revisados artigos nas bases de dados do *MEDLINE (PubMed)* de ensaios randomizados, entre 2002 até dezembro de 2016.

Os artigos recuperados pela busca foram avaliados inicialmente pelos títulos. Os títulos identificados foram reavaliados pelos resumos (*abstracts*) e aqueles selecionados tiveram seus artigos avaliados na íntegra. Dois autores avaliaram independentemente os resultados e as divergências foram resolvidas por discussão entre os mesmos.

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

Estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca<sup>15</sup>.

#### **4.1. Idioma**

Artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

#### **4.2. Segundo a publicação**

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

### **5. Extração dos resultados**

As recomendações foram elaboradas a partir de discussão da literatura escolhida com o grupo de relatores seguindo grau de recomendação de Oxford<sup>15</sup>.