

Câncer de Próstata Metastático: Tratamento e Complicações

Autoria:

Aguinaldo C. Nardi
Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José Ribamar Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Letícia Medeiros
Lucas Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Wanderley M Bernardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A Diretriz foi elaborada a partir da elaboração de questões clínicas relevantes e relacionadas ao tratamento e complicações do câncer de próstata metastático. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD e GRADE para Ensaio Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net), incluindo a evidência disponível de maior força.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DA 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:

Auxiliar a conduta médica e disseminar as principais recomendações do tratamento e complicações do câncer de próstata metastático.

1. QUAIS SÃO AS OPÇÕES TERAPÊUTICAS DE PRIMEIRA LINHA?
2. O TRATAMENTO INTERMITENTE É VÁLIDO? QUANDO?

Estratégia de busca:

(prostate cancer OR prostatic cancer OR prostate neoplasm OR prostatic neoplasm) AND metastatic AND random*= 1538

Principais motivos de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao PICO, força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

Seleção final: 14

O tratamento do câncer metastático da próstata baseia-se no conhecimento de que a atividade funcional/divisão celular das células prostáticas depende significativamente de um delicado equilíbrio entre os hormônios produzidos pelo hipotálamo, hipófise, testículos e, em menor escala, pelas adrenais. Neste contexto, a ablação da produção ou, ainda, o bloqueio da ação da testosterona constitui o tratamento padrão nesta fase da evolução da neoplasia. As respostas iniciais são efetivas com melhora sintomática e laboratorial que inclui a diminuição acentuada dos níveis séricos do PSA em 80% a 90% dos pacientes. Infelizmente, como regra geral, esses resultados são temporários e a maioria dos doentes experimenta progressão da doença tornando-se refratários a manipulação hormonal em 12 a 24 meses (tumores resistentes à castração) e, neste ponto, outras opções terapêuticas devem ser consideradas. Múltiplos fatores prognósticos relacionados aos tumores (grau de anaplasia, número/local das metástases, etc.) e aos pacientes (condições clínicas, imunológicas, etc.) interferem nos resultados¹(B)^{2,3}(D).

ABLAÇÃO ANDROGÊNICA

CASTRAÇÃO CIRÚRGICA OU MEDICAMENTOSA

A monoterapia pela castração química ou cirúrgica e o tratamento de primeira linha para o câncer de próstata metastático¹(D). Orquiectomia bilateral provoca a supressão rápida e sustentada dos andrógenos testiculares, com os níveis de testosterona circulantes <50 ng/dL na maioria dos pacientes. Porém este procedimento tem sido substituído, em grande parte, por castração medicamentosa com agonistas LHRH pela melhor aceitação por pacientes e médicos. Os diferentes agonistas LHRH podem diferir com relação aos níveis e duração da supressão da testosterona. Não existem dados que demonstrem superioridade significativa de um fármaco sobre o outro¹(B)²(D).

AGONISTAS LHRH

Apresentam como vantagens com relação à orquiectomia a possibilidade de reversibilidade, permitir emprego intermitente e evitar os efeitos psicológicos da castração cirúrgica, com resultados oncológicos equivalentes. Deve-se considerar, por outro lado, a necessidade da aderência dos pacientes ao programa terapêutico, além da disponibilidade e custos da medicação. No início da terapêutica deve-se associar com antiandrogênios visando bloqueio da testosterona, que se eleva nesta fase (*flare*). Os controles do efeito terapêutico incluem avaliações clínicas e laboratoriais com ênfase nas dosagens séricas do PSA e da testosterona que devem atingir níveis de castração¹(**B**)^{2,3}(**D**).

ANTIADROGÊNIOS ESTEROIDAIIS

Bloqueiam a elaboração e a ação periférica da testosterona. Em relação à castração química/cirúrgica seus resultados de sobrevida global são inferiores e não devem ser usados como monoterapia. Os efeitos colaterais cardiocirculatórios devem ser considerados¹(**B**)^{2,3}(**D**).

ANTIADROGÊNIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

Competem apenas com a ação periférica da testosterona sem interferir no seu nível sérico. Bicalutamida, nilutamida e flutamida são os antiandrogênios mais empregados e tem resultados menos expressivos que o tratamento convencional¹(**B**)^{2,3}(**D**). Há três estudos prospectivos randomizados comparando bicalutamida 150 mg com castração em câncer de próstata localmente avançado e metastático. Vantagem na sobrevida foi observada nos pacientes com doença metastática submetidos à castração. Tyrrell et al. relataram o efeito de doses mais elevadas de bicalutamida (300, 450 e 600 mg) em relação a tolerância, farmacocinética e eficácia clínica em pacientes M0 e M1. Embora a sobrevida tenha sido comparável com homens que recebem castração, estes dados necessitam de confirmação em estudos bem desenhados e com maiores casuísticas¹(**B**)^{2,3}(**D**). A indicação desses fármacos como monoterapia é limitada a situações especiais, notadamente quando níveis de normalidade androgênica são indispensáveis como a osteoporose severa ou desejo dos pacientes de manter atividade sexual satisfatória.

ANTAGONISTA LHRH

Seu principal mecanismo de ação é ocupação competitiva no receptor LHRH. Diferentemente dos agonistas LHRH, causam supressão imediata da secreção dos hormônios luteinizante e folículo estimulante e, em seguida, da testosterona⁴(**D**). Dispensam o emprego concomitante dos antiandrogênios nas fases iniciais, pois não ocorre pico inicial elevado da testosterona. Dois antagonistas LHRH estão disponíveis: Abarelix e Degarelix. Um estudo fase 3 demonstrou níveis de castração de testosterona mais rapidamente alcançados do que com leuprolide. Degarelix foi testado contra leuprolide em um estudo de fase 3 (estudo CS21), envolvendo 610 homens com câncer de próstata, com doses de 240/80 ou 240/160 mg ou leuprolide mensal (7,5 mg). O objetivo primário de não inferioridade do Degarelix em alcançar e manter testosterona

0,5 ng/dL por 1 ano foi atingido. Além do declínio da testosterona e do PSA, que ocorreram mais cedo com Degarelix ($p < 0,001$), os efeitos colaterais foram semelhantes em ambos os braços⁴⁻⁶(A)⁷(C). Em estudo recente de eficácia e segurança com Degarelix x Leuprolida com cruzamento de esquema terapêutico (seguimento mediano de 27,5 meses) foram encontrados níveis de PSA e testosterona similares nos pacientes que após 1 ano mantiveram Degarelix ou trocaram para Leuprolida. A sobrevida livre de progressão de PSA foi menor quando se trocou Leuprolida por Degarelix. Estes resultados foram vistos também no grupo com PSA >20 ng/mL e os efeitos adversos semelhantes nos dois grupos. Estes achados sugerem que o Degarelix pode ser uma alternativa de tratamento de primeira linha aos análogos LHRH⁴⁻⁶(A)⁷(C). Bloqueio androgênico máximo (BAM) ou completo ou terapia combinada Em câncer de próstata avançado ou metastático a castração medica ou cirúrgica tem sido muitas vezes combinada com um anti-androgênio. Apesar de estudos controlados randomizados comparando bloqueio androgênico completo com monoterapia, o papel do BAM ainda é controverso. Uma meta-análise demonstrou que o BAM reduziu o risco de morte em apenas 2% (8% quando excluídos estudos com acetato de ciproterona; $p = 0,005$), o que constitui argumento contrário ao seu uso rotineiro. Também houve prejuízo na qualidade de vida, na sexualidade, função cognitiva e termorregulação, além do acréscimo de custo. Quando os agonistas LHRH são administrados isoladamente, o aumento sérico da testosterona na 1ª semana pode exacerbar dor em pacientes com alto volume de doença óssea sintomática (4%-10% dos pacientes metastáticos). Isto pode ser contornado com o emprego de um antiandrogênio não esteróide oral administrado uma semana antes e depois do início do agonista LHRH⁸(D).

BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTERMITENTE

Os objetivos do bloqueio Intermitente são a melhoria na qualidade de vida, prevenção de complicações relacionadas à privação androgênica de longo prazo, e retardo do estado de resistência a castração⁹(A). Melhorias na qualidade de vida têm sido avaliadas e mostram vantagem limitada quanto à função sexual. Estudos clínicos randomizados não têm fornecido informações definitivas em relação à eficácia desta abordagem devido a questões metodológicas relacionadas a estudos com pequenas casuísticas (baixo nível de significância) e a esquemas terapêuticos não uniformes. Um estudo fase III mostrou não inferioridade do bloqueio intermitente em doença metastática ou com recorrência bioquímica^{9,10}(A). Outro estudo fase III com 100 pacientes com progressão de PSA após tratamento local mostrou menor taxa de hormônio resistência ($p=0,03$) e maior mortalidade câncer específica com o programa de intermitência ($p=0,04$)¹¹(A). Estudo prospectivo randomizado com 478 pacientes metastáticos (40% M1) ou N(+) com seguimento médio de 50,5 meses não mostrou diferença na sobrevida livre de progressão (16,6 x 15,5 meses). Os resultados do *South European Urooncological Group Trial* com 766 pacientes (seguimento médio de 55 meses) não mostraram alterações significativas na sobrevida ou benefícios na qualidade de vida¹²(A).

O momento de interromper ou de reiniciar o tratamento intermitente e empírico, no entanto deve-se observar⁹⁻¹²(A).

1. O tratamento é baseado em castração intermitente, logo, só drogas que levam a castração devem ser consideradas.

2. O ciclo de indução (inicial) deve durar de 6 a 9 meses e deve ser interrompido quando a resposta dos níveis séricos do PSA for expressiva (empiricamente definido PSA <4 ng/mL em doença metastática ou 0,5 ng/mL para recidiva).

3. O tratamento deve ser retomado se houver progressão clínica ou PSA acima do limiar empiricamente definido (4 ng/mL para não metastáticos e >10-15 ng/mL para metastáticos).

4. Essa conduta deve repetir novo ciclo de indução entre 6 e 9 meses (dependendo do tempo necessário para atingir nadir de PSA) com acompanhamento rigoroso. O estudo PR7 do Instituto Nacional do Câncer do Canadá randomizou 1386 pacientes para terapia hormonal contínua x intermitente. No braço da intermitência o tratamento foi mantido por 8 meses e a reintrodução quando o PSA atingiu níveis >10 ng/mL. Em termos de sobrevida global, o estudo resultou em não inferioridade do bloqueio hormonal intermitente (HR: 1,02; IC 95%, 0,86-1,21; p =0,009) em comparação ao tratamento contínuo. O tempo para atingir resistência à castração foi maior no braço da privação androgênica intermitente (HR: 0,80; 95% CI, 0,67-0,98, p = 0,024) e não houve diferença quanto a efeitos adversos, incluindo eventos do miocárdio ou fraturas osteoporóticas^{3,8}(D)^{4-6,9}(A)⁷(C). No congresso da ASCO (2012) foram apresentados os resultados do *South West Oncology Group Trial 9346* (INT-0162) demonstrando que no grupo submetido a bloqueio androgênico contínuo a mortalidade por câncer de próstata foi de 56% contra 64% do grupo submetido a bloqueio intermitente na doença metastática mínima. Na doença extensa este esquema se mostrou “não inferior” ao bloqueio contínuo. Atualmente o conceito terapêutico da intermitência pode ser empregado em várias situações clínicas e não deve ser mais considerado “experimental”. Comparação: estrogênoterapia x análogo LHRH ou orquiectomia. Uma revisão sistemática da literatura encontrou dois estudos randomizados comparando diretamente o uso de dietilestilbestrol (DES) com orquiectomia. Dados derivados destes estudos não mostraram diferença na sobrevida global, porém a taxa de abandono foi de 14% a 18% no grupo tratado com estrógenos *versus* 4% nos pacientes tratados com análogo LHRH. Estudos demonstram, ainda, aumento da taxa de eventos cardiovasculares com o uso do DES, contribuindo para a sua pouca utilização e a não aprovação nos Estados Unidos como tratamento e primeira linha, apesar do baixo custo¹³(A).

BLOQUEIO ANDROGÊNICO PRECOCE VERSUS TARDIO

O momento ideal para se iniciar a hormonioterapia ainda gera controvérsias. O estudo EORTC 30891 utilizou terapia de deprivação androgênica imediata em homens não passíveis de tratamento local e mostrou impacto positivo na sobrevida livre de progressão, porém não influenciou favoravelmente a sobrevida câncer específica e a qualidade de vida¹³(A). Uma subanálise dos pacientes com PSA inicial >50 ng/mL e/ou tempo de duplicação do PSA <12 meses, portanto, com alto risco de morte por câncer, sugere que

nestas condições estes são candidatos a hormonioterapia imediata para evitar/retardar complicações da doença. Mostrou também sobrevida significativamente maior para o grupo de pacientes com início precoce da terapia em relação aqueles com início do tratamento quando apresentam sintomas¹³(A). Uma revisão Cochrane com ensaios clínicos randomizados incluindo pacientes com câncer de próstata avançado e HT precoce X tardia mostrou que a HT precoce reduz significativamente a evolução da doença e as complicações decorrentes da progressão, porém sem melhora da sobrevida câncer específica e com benefícios pouco expressivos na sobrevida global (redução do risco de 5,5%) evidente apenas após 10 anos¹⁴(A). Indicações de hormonioterapia na doença metastática

Em pacientes sintomáticos com doença metastática a hormonioterapia esta indicada para palição dos sintomas e redução de sequelas graves relacionadas à doença avançada (compressão medular, fraturas patológicas, metástases extra-ósseas e obstrução infravesical). Nestas condições a hormonioterapia e considerada consensualmente como tratamento padrão. Nos pacientes assintomáticos a hormonioterapia imediata tem indicação para evitar progressão para doença sintomática e prevenir complicações relacionadas à evolução. O regime de observação vigilante pode ser considerado em casos selecionados de pacientes motivados e informados quanto a historia natural da doença. Em pacientes com doença metastática linfonodal e recomendável a castração imediata buscando melhora da sobrevida livre de progressão e global. Esta conduta pode ser questionada em casos de metástase única após prostatectomia radical e linfadenectomia estendida que tem potencial de erradicar a doença¹(B)^{2,3}(D).

Recomendações

1. No câncer metastático da próstata o tratamento hormonal com deprivação androgênica constitui a terapêutica de 1ª linha.
2. A castração cirúrgica, o emprego de agonistas ou antagonistas do LHRH tem eficácia equivalente e a escolha deve ser individualizada.
3. O início da terapêutica deve ser imediato ao diagnóstico, levando-se em consideração a disponibilidade dos medicamentos, custos e condições clínicas do paciente.
4. Bloqueio androgênico máximo inicial (BAM) com adição de antiandrogênios não esteróides e recomendável em casos selecionados. Tem recomendação, ainda, em situações de falha da monoterapia.
5. Monoterapia com antiandrogênios não esteróides constituem alternativas a castração em casos individualizados (osteoporose severa, manutenção da função sexual).
6. O bloqueio androgênico intermitente e uma alternativa valida em situações de resposta clinica e laboratorial rápida e significativa do tratamento hormonal.
7. O seguimento (clínico e laboratorial) dos pacientes objetivando o controle evolutivo e eventual troca terapêutica e mandatário. A

periodicidade e os exames complementares a serem realizados devem ser individualizados.

8. A participação do doente e/ou familiares na decisão do tratamento é mandatária.
9. O emprego de medicamentos recentemente aprovados e que tem como base a ação terapêutica hormonal como ex. a abiraterona e a enzalutamida ainda não é recomendável como terapia de 1ª linha sendo reservada para situações de tumores resistentes a castração.

REFERÊNCIAS

1. Heidenreich A. et al. Guideline on Prostate Cancer. Disponível em http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf. Acesso em 19 de outubro de 2013.
2. Damião R, Sarkis AS, Jacobino AO, Carrerette FB, Rocha G, et al. Cancer de Prostata Metastático: tratamento e complicações, 2006. Disponível em http://www.projodiretrizes.org.br/5_volume/06-Cancertrat.pdf. Acesso em 19 de outubro de 2013.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegand T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-83.
4. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531-8.
5. Iversen P, Karup C, van der Meulen E, Tanko LB, Huhtaniemi I. Hot flushes in prostatic cancer patients during androgen-deprivation therapy with monthly dose of degarelix or leuprolide. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:184-90.
6. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-97.
7. Raddin RS, Walko CM, Whang YE. Response to degarelix after resistance to luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for metastatic prostate cancer. *Anticancer Drugs* 2011;22:299-302.
8. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3376-8.
9. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57:49-59.
10. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-90.
11. Yu EY, Gulati R, Telesca D, Jiang P, Tam S, Russell KJ, et al. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a

prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol* 2010;28:2668-73.

12. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-77.

13. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868-76.

14. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.