

Câncer de Próstata: Doença Hormônio-Independente

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 24 de junho de 2006

Participantes: Arap S, Snitcovsky I, Vasconcelos CA,
Pompeo ACL

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

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:

Descrever as principais recomendações nas diversas modalidades de tratamento do câncer de próstata hormônio-independente.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Estima-se que portadores de câncer de próstata estadio IV, que falharam ao tratamento hormonal, tenham expectativa de vida mediana de 13 meses, com variação de 7,5 a 27,2 meses, dependendo dos fatores prognósticos, escala de desempenho ECOG, níveis de hemoglobina e presença de doença visceral¹(B).

O principal problema clínico nesta fase da doença é a dor óssea, secundária a metástases, e as várias abordagens propostas são de natureza paliativa. As alternativas terapêuticas incluem quimioterapia e bifosfonatos. Opióides, radiofarmacêuticos, radioterapia localizada e manobras endoscópicas podem ser usadas para alívio sintomático.

QUIMIOTERAPIA

O tratamento quimioterápico para o câncer de próstata foi avaliado pela primeira vez em um estudo randomizado, no ano de 1976, comparando ciclofosfamida ou fluorouracil versus hormônios²(A). Houve apenas 7% de respostas objetivas. Ao longo dos anos, várias estratégias de quimioterapia, isoladas ou em combinação, foram tentadas, entre elas – doxorubicina³(A), estramustina⁴(A)⁵(B)⁶(C), mitomicina^{7,8}(A) e outras⁹⁻¹³(A)¹⁴⁻¹⁶(B). Os resultados de todos estes estudos, sejam com medicação única ou combinada, foram desapontadores. Na década de 1990, foram realizados estudos randomizados com uso de mitoxantrona combinada com outros agentes, principalmente com a prednisona, que mostraram melhora de qualidade de vida, porém sem efeito em sobrevida¹⁷⁻¹⁹(A). Desde então, o tratamento com mitoxantrona e prednisona é usado em vários locais como o padrão para o câncer da próstata metastático resistente às manipulações hormonais¹⁷⁻¹⁹(A). Estudos randomizados recentes, avaliando novos agentes como doxorubicina lipossomal²⁰(B) e oxaliplatina²¹(B), têm sido feitos, porém ainda não há resultados conclusivos nem em relação à sobrevida nem quanto à qualidade de vida.

O uso de mitoxantrona no tratamento do câncer de próstata foi avaliado em pelo menos quatro estudos randomizados^{17-19,22}(A). Dois destes^{18,19}(A) randomizaram pacientes com neoplasia de próstata avançada hormônio-independente, para receberem a combinação

de mitoxantrona 12 mg/m², a cada 21 dias, com prednisona ou prednisona apenas. Na comparação, não houve ganho de sobrevida em nenhum dos dois estudos. Em estudo foi avaliada a qualidade de vida em 161 destes pacientes^{18(A)}. Todos tinham dor no início do estudo. O resultado favoreceu o grupo que recebeu mitoxantrona com prednisona em termos de melhora de dor e uso de analgésicos. Outro estudo incluiu 121 homens, todos assintomáticos^{19(A)}. Não fez avaliação de qualidade de vida, mas detectou diferenças significativas em termos de resposta, medida pelo antígeno prostático específico (PSA). Os outros dois estudos publicados sobre uso de mitoxantrona não avaliaram o câncer de próstata metastático hormônio-independente^{17,22(A)}.

Dois estudos randomizados, apresentados no congresso da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO-2004)^{23,24(B)}, compararam a eficácia do docetaxel com a da mitoxantrona, em pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-independente. Pela primeira vez, houve clara demonstração de ganho de sobrevida com o uso de quimioterapia nestes pacientes. Em estudo, foi comparada a combinação de docetaxel com estramustina contra mitoxantrona e prednisona^{24(B)}. Setecentos e setenta pacientes foram incluídos. Diferenças significativas do ponto de vista estatístico favoreceram os pacientes que receberam docetaxel com estramustina: melhor sobrevida e melhor sobrevida livre de doença. A sobrevida mediana foi de 18 meses para os pacientes que receberam docetaxel e estramustina contra 15 meses para os pacientes que receberam mitoxantrona e prednisona. Os pacientes que receberam docetaxel apresentaram toxicidade relacionada ao tratamento significativamente superior aos que receberam mitoxantrona.

Em outro estudo, foram randomizados 1.006 pacientes para receberem três diferentes esquemas de quimioterapia^{23(B)}, todos com prednisona, mais: a) Docetaxel a cada três semanas; b) Docetaxel semanal; c) Mitoxantrona a cada três semanas. Os pacientes que receberam docetaxel a cada três semanas tiveram melhor sobrevida, melhor controle da dor e melhor resposta, medida pelo PSA, comparados aos que receberam mitoxantrona. A sobrevida mediana foi de 18,9 meses para os pacientes que receberam docetaxel contra 16,4 meses para os que receberam mitoxantrona. Não houve diferenças entre o grupo que recebeu docetaxel semanal e o grupo que recebeu mitoxantrona. A toxicidade do tratamento foi maior e mais grave nos pacientes que receberam docetaxel, a cada três semanas.

BIFOSFONATOS

Em relação aos bifosfonatos, o papel desses agentes no câncer de próstata tem sido objeto de discussão. Ensaios clínicos não evidenciaram papel convincente no controle da dor ou prevenção de eventos esqueléticos para nenhum dos bifosfonatos de primeira e segunda geração, notadamente o pamidronato ou o clodronato. No caso do pamidronato, uma análise combinada de dois estudos randomizados de pamidronato contra placebo, envolvendo 378 pacientes com câncer de próstata metastático para o esqueleto, não mostrou quaisquer diferenças em número de eventos ósseos, dor e qualidade de vida^{25(A)}. O mesmo ocorreu com o clodronato, conforme estudo randomizado envolvendo 209 pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-refratários, tratados com quimioterapia isoladamente ou quimioterapia associada a clodronato. Não houve benefícios no tratamento com clodronato^{22(A)}.

Bifosfonatos de terceira geração, especificamente o ácido zolendrônico 4 mg e 8 mg, a cada três semanas endovenoso, foram comparados com placebo, tendo como objetivo avaliar taxa de eventos esqueléticos, aqui considerados como fratura patológica, compressão de medula espinal, cirurgias ósseas, radioterapia e mudança de quimioterapia devido à dor. Houve um problema neste estudo que foi a toxicidade renal no grupo que recebeu 8 mg, isto levou à suspensão deste grupo, que recebia 8 mg. O grupo que recebeu 4 mg de zoledronato apresentou 33,2% de eventos esqueléticos versus 44,2% no grupo placebo ($p = 0,02$), sem melhora de sobrevida, *performance status* ou qualidade de vida. Esses resultados foram mantidos na reavaliação com 24 meses de seguimento²⁶(A).

TRATAMENTOS COMPLEMENTARES

O uso sistêmico de radioisótopos tem sido preconizado nos últimos anos como forma terapêutica da dor em metástases ósseas de difícil controle medicamentoso ou com radioterapia externa²⁷⁻²⁹(D). Esta modalidade terapêutica apresenta dois fortes argumentos: tem ação em todos os locais envolvidos e a absorção preferencial seletiva nas lesões diminui o dano aos tecidos normais.

As contra-indicações mais destacadas ao seu emprego como modalidade única são os casos de fraturas, compressão medular ou em pacientes cujas lesões têm componente significativo de infiltração neoplásica extra-óssea. Nestas situações, sua eficácia é muito reduzida²⁷(D).

Vários radioisótopos são empregados no tratamento de metástases ósseas e dados da literatura sugerem que todos têm eficácia e efeitos adversos equivalentes²⁹(D). Existem dois

grupos principais: isótopos de elementos com tropismo ósseo (estrôncio - 89 Sr; fósforo - 32 P) e aqueles que têm essa propriedade quando conjugados (samário - 153Sm; rênio - 186 Re)²⁹(D).

O uso de radioisótopos deveria ser a última indicação terapêutica, visto que induz mielossupressão, que impediria quimioterapia subsequente.

A radioterapia externa em pontos dolorosos específicos, totalizando 30 - 40Gy, fornece os melhores resultados e permanece um dos pilares do tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-independente. Mais de 70% dos pacientes assim tratados podem apresentar longos períodos de remissão. A irradiação de meio corpo pode ser utilizada excepcionalmente^{30,31}(A).

RECOMENDAÇÕES

Pacientes com neoplasia de próstata metastática hormônio-independente, principalmente aqueles que apresentam sintomas, podem receber quimioterapia com intuito de paliar sintomas e obter um aumento de sobrevida estimado em dois meses. Os estudos que incluíram docetaxel a cada três semanas foram os que mostraram ganho de sobrevida. As combinações de mitoxantrona continuam como uma opção, particularmente quando há preocupações quanto à toxicidade. Considerações quanto às condições clínicas do paciente e custos do tratamento devem influir nesta indicação. Os bifosfonatos podem ser utilizados nestes pacientes, sua indicação, contudo, permanece controversa devido à pequena magnitude do benefício e aos altos custos.

REFERÊNCIAS

1. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1232-7.
2. Schmidt JD, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Scott WW, Murphy GP. Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. *Urology* 1976;7:602-10.
3. Chlebowski RT, Hestorff R, Sardoff L, Weiner J, Bateman JR. Cyclophosphamide (NSC 26271) versus the combination of adriamycin (NSC 123127), 5-fluorouracil (NSC 19893), and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer: a randomized trial. *Cancer* 1978;42:2546-52.
4. Andersson L, Berlin T, Boman J, Collste L, Edsmyr F, Esposti PL, et al. Estramustine versus conventional estrogenic hormones in the initial treatment of highly or moderately differentiated prostatic carcinoma. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980;55:143-5.
5. Edsmyr F, Esposti PL, Johansson B, Strindberg B. Clinical experimental randomized study of 2.6-cis-diphenylhexamethylcyclotetrasiloxane and estramustine-17-phosphate in the treatment of prostatic carcinoma. *J Urol* 1978; 120:705-7.
6. Murphy GP, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Schmidt JD, Soloway MS, et al. The use of estramustine and prednimustine versus prednimustine alone in advanced metastatic prostatic cancer patients who have received prior irradiation. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1978;70:69-71.
7. Boel K, Van Poppel H, Goethuys H, Derluyn J, Vandenbroucke F, Popelier G, et al. Mitomycin C for metastatic prostate cancer: final analysis of a randomized trial. *Anticancer Res* 1999;19:2157-61.
8. de Reijke TM, Keuppens FI, Whelan P, Kliment J, Robinson MR, Rea LA, et al. Orchiectomy and orchiectomy plus mitomycin C for metastatic prostate cancer in patients with poor prognosis: the final results of a European Organization for Research in Cancer Therapy Genitourinary Group Trial. *J Urol* 1999;162:1658-65.
9. Pummer K. Epirubicin plus flutamide and orchidectomy in previously untreated advanced prostatic cancer. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 6):26-8.
10. Rangel C, Matzkin H, Soloway MS. Experience with weekly doxorubicin (adriamycin) in hormone-refractory stage D2 prostate cancer. *Urology* 1992;39:577-82.
11. Newling DW, Fossa SD, Tunn UW, Kurth KH, de Pauw M, Sylvester R. Mitomycin C versus estramustine in the treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer: the final analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, genitourinary group prospective randomized phase III study (30865). *J Urol* 1993;150:1840-4.

12. Vandenbroucke F, Van Poppel H, Derluyn J, Popelier G, Casselman J, Billiet I, et al. Interim results on a randomized trial of mitomycin C in combination with orchidectomy for newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1995;18:263-6.
13. Sagaster P, Flamm J, Micksche M, Fritz E, Donner G, Ludwig H. Maximal androgen blockade in combination with methotrexate for treatment of metastatic prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:171-6.
14. Kasimis BS, Miller JB, Kaneshiro CA, Forbes KA, Moran EM, Metter GE. Cyclophosphamide versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM) in the treatment of hormone-resistant metastatic carcinoma of the prostate: a preliminary report of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1985;3:385-92.
15. Page JP, Levi JA, Woods RL, Tattersall MN, Fox RM, Coates AS. Randomized trial of combination chemotherapy in hormone-resistant metastatic prostate carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:105-7.
16. Torti FM, Shortliffe LD, Carter SK, Hannigan JF Jr, Aston D, Lum BL, et al. A randomized study of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in endocrine-unresponsive metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* 1985;56:2580-6.
17. Wang J, Halford S, Rigg A, Roylance R, Lynch M, Waxman J. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:675-80.
18. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
19. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002;168:2439-43.
20. Harris KA, Harney E, Small EJ. Liposomal doxorubicin for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:37-41.
21. Droz JP, Muracciole X, Mottet N, Ould Kaci M, Vannetzel JM, Albin N, et al. Phase II study of oxaliplatin versus oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil in hormone refractory metastatic prostate cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14:1291-8.
22. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/ prednisone and clodronate versus mitoxantrone/ prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335-42.
23. Eisenberger MA, Wit RD, Berry W, Bodrogi I, Pluzanska A, Chi K, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) +

- prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). In: ASCO Annual Meeting; 2004; New Orleans, LA-USA: American Society of Clinical Oncology. 2004. p. Ab#4.
24. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M, Lara PN, Jones J, Talpin ME, et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine (E) versus mitoxantrone (M)/ prednisone(p) in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). In: ASCO Annual Meeting; 2004; New Orleans, LA-USA: American Society of Clinical Oncology. 2004. p. Ab#3.
25. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277-84.
26. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
27. Ben-Josef E, Porter AT. Radioisotopes in the treatment of bone metastases. *Ann Med* 1997;29:31-5.
28. Brundage MD, Crook JM, Lukka H. Use of strontium-89 in endocrine-refractory prostate cancer metastatic to bone. Provincial Genitourinary Cancer Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998;2:79-87.
29. Porter AT, Ben-Josef E, Davis L. Systemic administration of new therapeutic radioisotopes, including phosphorus, strontium, samarium, and rhenium. *Curr Opin Oncol* 1994;6:607-10.
30. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, et al. Strontium (89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519-26.
31. Arcangeli G, Giovinozzo G, Saracino B, D'Angelo L, Giannarelli D, Arcangeli G, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1119-26.