

2022

## Próstata: doença avançada

### AUTORES

#### Coordenação

Comitê de Tumores Genitourinários SBOC

Dr. Daniel Herchenhorn  
Dr. Fernando Nunes Galvão de Oliveira  
Dr. Igor Alexandre Protzner Morbeck  
Dr. José Maurício Segundo Correia Mota  
Dr<sup>a</sup>. Mariane Sousa Fontes Dias  
Dr. Oren Smaletz

### Publicação

30/03/2022

### Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

## Lista de abreviaturas

AA	Antiandrógeno
ALT	Alanina transaminase
AST	Aspartato transaminase
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i> (antígeno carcinoembrionário)
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
DHL	Desidrogenase láctica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FALC	Fosfatase alcalina
FR	Força de recomendação
GETUG	<i>Genitourinary Group (French Federation of Cancer)</i>
LFN	Linfonodo(s)
LHRH	<i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i>
NE	Nível de evidência
PARP	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PSMA	<i>Prostate-specific membrane antigen</i>
PSA	<i>Prostate-specific antigen</i> (antígeno prostático específico)
QT	Quimioterapia
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TDA	Terapia de deprivação androgênica
TP	Tempo de protrombina
TTPa	Tempo de tromboplastina ativada
VO	Via oral

## Estadiamento

### AJCC<sup>1</sup>

#### Tumor primário

##### Clínico

cT	Definição
cTx	Não avaliável
cT0	Sem evidência de tumor primário
cTis	Carcinoma <i>in situ</i>
cT1	Tumor clinicamente indetectável/não-palpável
cT1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos da amostra de tecido
cT1b	Achado histológico incidental em 5% ou mais da amostra de tecido
cT1c	Tumor identificado por biópsia por agulha em um ou ambos os lobos, mas não palpável
cT2	Tumor palpável e confinado à próstata
cT2a	Tumor envolve metade ou menos de 1 lobo
cT2b	Tumor envolve mais da metade de 1 lobo, mas não acomete ambos os lobos
cT2c	Tumor envolve ambos os lobos
cT3	Tumor com extensão extraprostática sem fixação ou não invade estruturas adjacentes
cT3a	Extensão extraprostática
cT3b	Tumor invade vesículas seminais
cT4	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica

## Patológico

pT	Definição
pT2	Tumor palpável e confinado à próstata
pT3	Tumor com extensão extraprostática sem fixação ou não invade estruturas adjacentes
pT3a	Extensão extraprostática (uni- ou bilateral) ou invasão microscópica do colo vesical
pT3b	Tumor invade vesículas seminais
pT4	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e/ou parede pélvica

\*Não há classificação pT1

## Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástases em LFN regionais
N1	Metástase em LFN regionais

## Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástases em LFN não-regionais
M1b	Metástases em ossos
M1c	Metástases em outros sítios com ou sem doença óssea

## Grupos histológicos

Grupo	Gleason score	Padrão Gleason
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5 ou 5+3
5	≥ 9	4+5, 5+4 ou 5+5

## Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M	PSA	Grupo histológico
I	cT1a-cT2a ou pT2	N0	M0	< 10	1
IIA	cT1a-cT2a ou pT2	N0	M0	≥ 10 e < 20	1
	cT2b/cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1/T2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1/T2	N0	M0	< 20	3 ou 4
IIIA	T1/T2	N0	M0	≥ 20	1-4
IIIB	T3/T4	N0	M0	Qualquer	1-4
IIIC	Qualquer	N0	M0	Qualquer	5
IVA	Qualquer	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

## Estratificação de risco<sup>2</sup>

A estratificação de risco é ferramenta útil para estimativa de risco de recorrência ou progressão, auxiliando na definição de estratégias de tratamento.

Grupo de risco	Critérios
Muito baixo	<ul style="list-style-type: none"><li>- Estádio T1c</li><li>- Gleason <math>\leq 6</math></li><li>- PSA <math>&lt; 10\text{ng/mL}</math></li><li>- Menos de 3 fragmentos de biopsia positivos com <math>\leq 50\%</math> de comprometimento em cada um</li><li>- Densidade de PSA <math>&lt; 0,15\text{ng/mL/g}</math></li></ul>
Baixo	<ul style="list-style-type: none"><li>- Estádio <math>\leq T2a</math></li><li>- Gleason <math>\leq 6</math></li><li>- PSA <math>&lt; 10\text{ng/mL}</math></li><li>- Excluídos os pacientes de risco muito baixo (acima)</li></ul>
Intermediário favorável	<ul style="list-style-type: none"><li>- Gleason <math>\leq 7 (3+4)</math></li><li>- Somente 1 critério de risco intermediário (estádio T2b ou T2c ou Gleason 7 ou PSA 10-20ng/mL)</li><li>- Menos de 50% dos fragmentos de biopsia positivos</li></ul>
Intermediário desfavorável	<ul style="list-style-type: none"><li>- Gleason <math>\leq 7 (4+3)</math></li><li>- Mais de 1 critério de risco intermediário (estádio T2b ou T2c ou Gleason 7 ou PSA 10-20ng/mL)</li><li>- Mais de 50% dos fragmentos de biopsia positivos</li></ul>
Alto	<ul style="list-style-type: none"><li>- Estádio <math>\geq T3</math></li><li>- Gleason <math>\geq 8</math></li><li>- PSA <math>\geq 20\text{ng/mL}</math></li></ul>

## Exames para estadiamento

Laboratoriais	<p>Hemograma completo</p> <p>Função renal (ureia, creatinina)</p> <p>Função hepática (AST, ALT, bilirrubinas, albumina)</p> <p>FALC</p> <p>PSA</p> <p>Testosterona</p> <p>Coagulograma (TP, TTPa)</p>
Imagem	<p>Mapeamento ósseo (cintilografia óssea com Tc-99)</p> <p>TC de tórax, abdome e pelve</p> <p>RM pode substituir TC de abdome e pelve se contraindicação ao uso do contraste</p> <p>Exames direcionados a sintomas do paciente (por exemplo: TC ou RM de coluna em caso de suspeita de compressão medular, dor, etc.)</p>
Exames disponíveis em centros de referência, entretanto sem evidência nível I para uso	<p>PET/CT Fluoreto de Sódio</p> <p>PET/CT Gálio68-PSMA</p> <p>RM de corpo inteiro com protocolo de difusão</p>

## Tratamento

# Doença metastática sensível à castração

### Todos os pacientes

Terapia de deprivação androgênica (TDA) com objetivo de supressão dos níveis séricos de testosterona (NE I/FR A) através de uma das seguintes opções

Orquiectomia bilateral (castração cirúrgica);

Análogos LHRH

- Agonista LHRH;
- Antagonista LHRH.

#### Considerações e bases científicas para recomendações

A TDA é o principal tratamento dos pacientes com doença metastática e promove redução dos níveis de PSA, melhora clínica e redução tumoral na maior parte dos pacientes (NE I/FR A)<sup>3,4</sup>.

O uso intermitente da TDA em pacientes com declínio adequado do PSA (PSA < 4ng/mL após cerca de 6 meses de TDA) pode ser discutida, especialmente em pacientes selecionados com pequeno volume de doença e assintomáticos, entretanto, não está claro na literatura se esta estratégia é não-inferior à TDA contínua (NE I/FR A)<sup>5,6</sup>, sendo a terapia contínua a estratégia preferencial. É importante enfatizar que a estratégia intermitente não deve ser indicada na presença de doença óssea de grande volume e/ou sintomática.

Evidência suporta equivalência de resultados com orquiectomia bilateral e análogos de LHRH e também com uso de agonistas ou antagonistas LHRH (NE I/FR A).

Deve-se utilizar antagonistas do receptor de andrógeno (por exemplo, a bicalutamida 50mg/dia) por cerca de 15 dias antes do início do uso de agonistas LHRH para prevenção de aumento dos níveis de testosterona (*flare*), o que não é necessário com os antagonistas LHRH (NE I/FR A)<sup>4,7</sup>.

Antiandrógeno em monoterapia não é recomendado pois foi associado a sobrevida inferior quando comparado à TDA (NE I/FR A)<sup>8</sup>.

Nos casos em que há urgência no início da castração, como, por exemplo, em quadro de compressão medular, dor de difícil controle, obstrução urinária de causa tumoral, ou coagulação intravascular disseminada, deve-se favorecer o uso de antagonista do LHRH ou castração cirúrgica como tratamento inicial preferencial. Esta medida consegue castrar o paciente em 24-36 horas (NE V/FR C)<sup>9</sup>.

Entende-se por supressão dos níveis de testosterona valores inferiores a 50ng/dL.

## Deve ser discutido intensificação de tratamento sistêmico com uso de QT ou novo agente inibidor do eixo de sinalização androgênica (opções a seguir)

Abiraterona 1.000mg/dia, VO + Prednisona 5mg, VO, 1x/dia, continuamente, enquanto houver benefício (NE I/FR A);

Enzalutamida 160mg/dia, VO, continuamente, enquanto houver benefício (NE I/FR A);

Apalutamida 160mg/dia, VO, continuamente, enquanto houver benefício (NE I/FR A);

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas, 6 ciclos, para pacientes com boa performance clínica e candidato à QT (NE I/FR A);

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas, 6 semanas + Abiraterona 1000mg/dia, VO + Prednisona 5mg, VO, 12/12 horas, continuamente, enquanto houver benefício;

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas, 6 semanas + Darolutamida 600mg, VO, 12/12 horas, continuamente, enquanto houver benefício.



### Considerações e bases científicas para recomendações

Base científica para o uso de docetaxel em combinação com TDA vem de dois estudos randomizados de fase III e metanálise, que demonstraram aumento significativo de sobrevida com esta estratégia quando comparada à TDA isolada, além de aumento no tempo para evoluir com doença resistente a castração, com toxicidade manejável (NE I/FR A)<sup>10-12</sup>.

Ainda há controvérsia quanto à indicação de tratamento quimio-hormonal com docetaxel em pacientes com baixo volume de doença, definido por ausência de metástases viscerais e doença óssea confinada ao esqueleto axial, ou menos de 4 lesões caso metástases ósseas extra-axiais. Apesar de haver evidência de ganho de sobrevida em todos os pacientes metastáticos com base no estudo STAMPEDE<sup>11</sup>, inclusive com análise recente com estratificação por volume de doença, além de dados de meta-análise<sup>12</sup>, no estudo CHARTED<sup>10</sup> a mediana de sobrevida deste subgrupo ainda não havia sido atingida e não foi reportado diferença estatisticamente significativa na sobrevida (NE I/FR C). Além disto, o estudo GETUG-15, que incluiu predominantemente pacientes com baixo volume de doença, não demonstrou ganho de sobrevida com associação de docetaxel com TDA<sup>13</sup>.

Base científica para uso de novos agentes hormonais em associação à TDA vem de estudos de fase III com ganho de sobrevida e aumento no tempo para progressão com doença resistente à castração com abiraterona/prednisona, (estudos STAMPEDE<sup>14</sup> e LATITUDE<sup>15</sup>) enzalutamida (estudo ENZAMET<sup>16</sup>) e apalutamida (estudo TITAN<sup>17</sup>) e darolutamida (estudo ARASENS<sup>18,19</sup>).

Estudos publicados até o momento não sugerem benefício de associação de docetaxel com um dos novos agentes hormonais (abiraterona, enzalutamida ou apalutamida).

O estudo PEACE-1 e o estudo ARASENS demonstraram ganho de SG, SLP radiológica e tempo de progressão para doença resistente a castração com a associação

de TDA + docetaxel + novo agente hormonal (abiraterona ou darolutamida, respectivamente)<sup>20,21</sup>. O PEACE-1 incluiu exclusivamente pacientes com doença de novo metastática e o benefício da terapia tríplice foi mais evidente na população com doença de alto volume<sup>20</sup>. Por outro lado, o estudo ARASENS tinha critérios de inclusão mais amplos e incluiu pacientes com doença recorrente e com doença de novo metastática<sup>21</sup>. O benefício foi observado na população geral, os dados de avaliações de subgrupos específicos não foram apresentados.

Não há estudos publicados comparando a terapia tríplice com TDA + novos agentes hormonais (abiraterona, apatulamida, darolutamida e enzalutamida) que demonstrem superioridade de uma das estratégias.

## Bisfosfonatos

Não devem ser utilizados de rotina com objetivo de prevenção de eventos ósseos esqueléticos na doença sensível a castração (NE I/FR A).



### Considerações e bases científicas para recomendações

Em pacientes com doença sensível a castração metastática para ossos não foi demonstrado benefício da associação de bisfosfonados para prevenção de eventos esqueléticos (NE I/FR A)<sup>12,22</sup>.

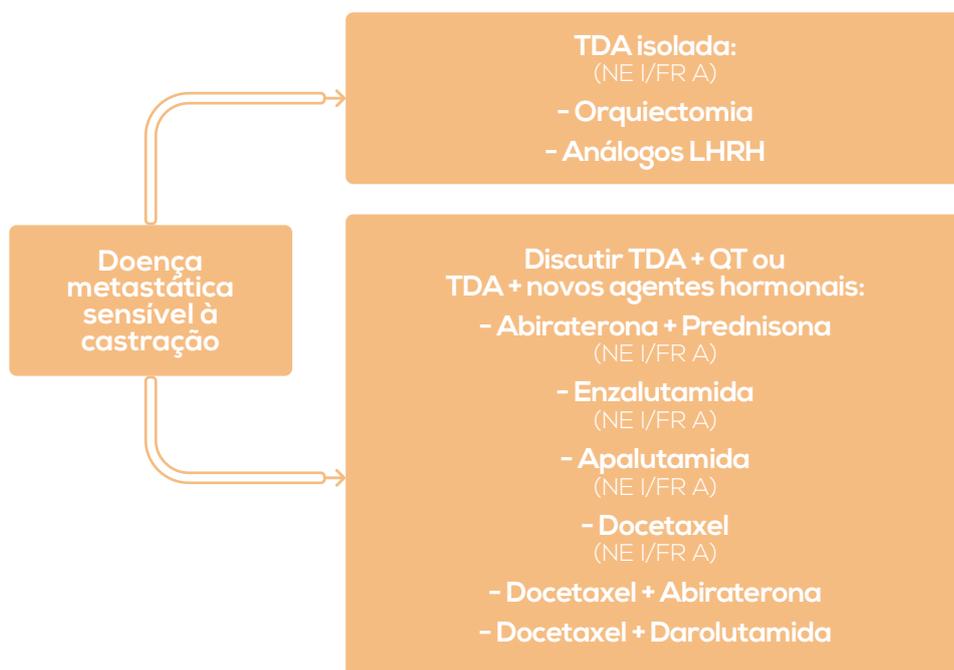
## Seguimento

Exame clínico e PSA a cada 3 meses;

Outros exames laboratoriais e exames de imagem a depender da evolução clínica do paciente e do valor de PSA (NE V/FR B);

Pacientes tratados com QT associada a TDA devem ser seguidos de acordo com os protocolos de QT, com exames laboratoriais e avaliação clínica antes de cada ciclo.

## Fluxograma para tratamento da doença metastática sensível à castração



# Doença não-metastática resistente à castração

## Definição

O câncer de próstata não-metastático resistente à castração (nmCPRC) é definido como progressão do PSA, apesar de níveis de testosterona de castração e na ausência de doença metastática por exames de imagem convencionais.

## Todos os pacientes

Manter TDA contínua.

## Modalidades de terapia sistêmica

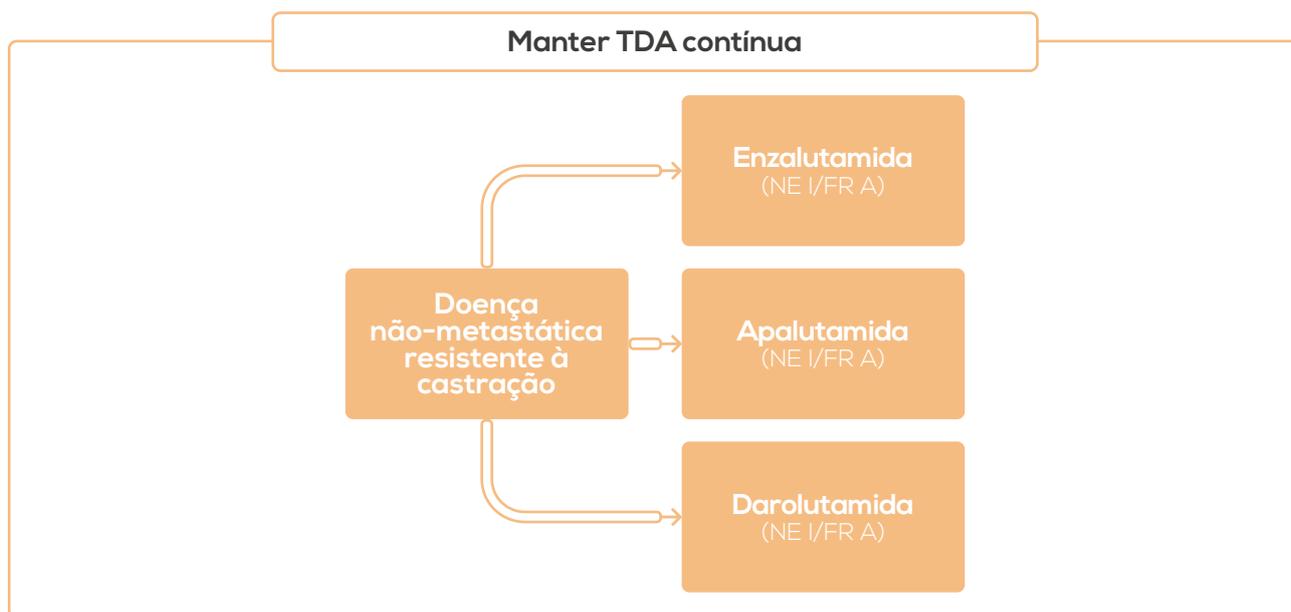
- Enzalutamida 160mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE I/FR A);
- Apalutamida 240mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE I/FR A);
- Darolutamida 300mg, VO, 2 comprimidos, 2x/dia, continuamente (NE I/FR A).



### Considerações e bases científicas para recomendações

A base científica para o uso dos três novos antagonistas dos receptores de andrógenos (enzalutamida, apalutamida e darolutamida) para tratamento do câncer de próstata resistente à castração não-metastático deve-se a três estudos randomizados de fase 3 que compararam cada uma destas drogas com placebo e foram positivas no desfecho primário de sobrevida livre de metástases. Estes estudos incluíram pacientes com PSA em rápida elevação (PSA *doubling time* < 10 meses). Recentemente foram reportado os dados de análise de sobrevida global desses estudos. No estudo PROSPER, os pacientes em uso de enzalutamida alcançaram benefício significativo de SG (HR 0,73; p=0,001), com SG mediana de 67 meses *versus* 53 meses com placebo<sup>23,24</sup>. No estudo SPARTAN houve uma redução de 22% no risco de morte com o uso da apalutamida<sup>25,26</sup>. E o estudo ARAMIS mostrou que a SG em 3 anos foi de 83% para darolutamida e 77% para o placebo com uma redução de 31% no risco de morte (HR 0,69; IC 95% 0,53 a 0,88; p=0,003)<sup>27,28</sup>.

### Fluxograma para tratamento da doença não-metastática resistente à castração



# Doença metastática resistente à castração

## Definição

Pacientes com progressão de doença metastática com aumento do PSA em vigência de nível sérico de testosterona menor que 50ng/dL (< 1,7 nmol/L) (NE V/FR C).

## Todos os pacientes

Manter TDA contínua<sup>29,30</sup>;  
Lutécio-PSMA (NE I/FR A).

## Modalidades de terapia sistêmica

### Hormonioterapia

- Bloqueio androgênico
  - 1ª geração:  
Bicalutamida 50mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE III/FR C).
  - 2ª geração:  
Enzalutamida 160mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE I/FR A).
- Inibidores da CYP17
  - Abiraterona 1000mg, VO, 1x/dia, em jejum + Prednisona 5mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE I/FR A).
- Estrógenos
  - Destilbenol 1 mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE III/FR C).
- Corticosteróides
  - Dexametasona 0,5 mg, VO, 1x/dia, continuamente (NE III/FR C);
  - Prednisona 5mg, VO, 2x/dia, continuamente (NE III/FR C).

### Quimioterapia

- Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas + Prednisona 5mg, VO, 12/12h (NE I/FR A);
- Cabazitaxel 20mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas + Prednisona 5mg, VO, 12/12h (NE I/FR A);
- Mitoxantrona 12mg/m<sup>2</sup>, EV, a cada 3 semanas + Prednisona 5mg, VO, 12/12h (NE I/FR C).

### Outros

- Ciclofosfamida oral 100mg, VO, 1x/dia, por 21 dias, a cada 4 semanas (NE IV/FR C);
- Olaparibe 300mg, VO, 2x/dia, continuamente.

### Radiofármacos

- Radium-223 50kB/Kg, EV, a cada 4 semanas, 6 ciclos (NE I/FR A);
- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (Lutécio-PSMA) 7,4 GBq, a cada 6 semanas, 4 a 6 ciclos (para pacientes com doença PSMA positiva no PET-PSMA)

### Pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos

1ª linha: Hormonioterapia, preferencialmente com agente de 2ª geração (Abiraterona ou Enzalutamida) (NE I/FR A).

2ª linha: Docetaxel (NE I/FR A).

Linhas subsequentes

- Cabazitaxel (NE I/FR A).
- Radium-223 (em pacientes sintomáticos com doença óssea predominante) (NE I/FR A).
- Olaparibe 300mg (para pacientes com alteração de genes de reparo do DNA) (NE I/FR A);
- Lutécio-PSMA (NE I/FR A).



#### Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com doença resistente a castração assintomáticos ou levemente sintomáticos, e que não haviam sido tratados com QT, foram incluídos em estudos de fase III randomizados que demonstraram aumento de SG, SLP radiográfica e qualidade de vida com uso de abiraterona + prednisona<sup>31</sup> ou enzalutamida<sup>32</sup>, quando comparados a placebo. Não existem estudos randomizados de fase III que comparam abiraterona + prednisona com enzalutamida, e desta forma, a escolha deve levar em conta características dos pacientes e perfil de toxicidades das drogas, como por exemplo: história de epilepsia (contraindicação à enzalutamida), diabetes de difícil controle ou situações que se deve evitar uso de corticosteróides (contraindicação relativa ao uso de prednisona), além de avaliação de interação de drogas com medicações de uso crônico do paciente. Estudo de fase II que comparou abiraterona e enzalutamida sugere taxa de resposta mais elevada com enzalutamida, mas dados de SLP radiográfica e SG semelhantes.

Deve-se ressaltar que, apesar de hormonioterapia de 1ª geração ter demonstrado historicamente atividade antitumoral e controle de doença medida por PSA, não há estudos clínicos que demonstrem benefício em SG com uso destas medicações. Portanto, deve-se dar preferência ao uso de hormonioterapia de 2ª geração como abiraterona ou enzalutamida (NE I/FR A). Entretanto, de acordo com a disponibilidade destas medicações, pode-se considerar uso das drogas de 1ª geração, como por exemplo bicalutamida, cetoconazol ou dexametasona em dose (NE III/FR C). Uma alternativa que tem sido discutida recentemente em cenários de limitação de recursos é o uso de abiraterona em dose reduzida (250mg por dia) após alimentação, com base em estudo de fase II que sugere controle de PSA semelhante desta posologia modificada em relação à dose habitual de 1.000mg/dia em jejum.

Para pacientes que apresentam progressão de doença após abiraterona + prednisona ou enzalutamida, estudos têm demonstrado que o uso sequencial destas drogas promove pequena chance de benefício, sugerindo resistência cruzada. Desta forma, não se recomenda o uso sequencial de enzalutamida após progressão a abiraterona + prednisona ou vice-versa (NE III/FR C). Sendo assim, as opções de tratamento após falha a estas drogas são:

- Docetaxel (NE I/FR A), Radium-223 em pacientes com doença óssea e sintomáticos (NE I/FR A) ou Olaparibe para pacientes com alterações em genes de reparo de DNA (NE I / FR A).

- Em pacientes que apresentaram progressão de doença após docetaxel, estudo de fase III randomizado demonstrou aumento de SG e SLP com uso de cabazitaxel em comparação com mitoxantrona (NE I/FR A).

- Estudo de fase III demonstrou eficácia do inibidor de PARP olaparibe em pacientes com doença metastática resistente à castração após progressão com abiraterona ou enzalutamida, que apresentem alteração em genes de reparo de DNA. Neste estudo, em comparação com abiraterona ou enzalutamida, olaparibe demonstrou maior taxa de resposta, SLP e SG<sup>33</sup> (NE I/FR A).

- Os resultados do estudo CARD demonstram que a melhor opção de tratamento para os pacientes que progrediram a um novo agente hormonal e docetaxel é o cabazitaxel. O cabazitaxel prolongou a SLP radiológica e SG em comparação com novos agentes hormonais. E não houve deterioração dos parâmetros de qualidade de vida ao longo do tratamento com cabazitaxel em relação a abiraterona/enzalutamida<sup>34,35</sup>.

- O estudo de fase III, VISION, randomizou pacientes com doença castração resistente que progrediram a um novo agente hormonal e uma ou duas linhas de quimioterapia baseada em taxanos e que tinham doença PSMA-positiva no PET PSMA para <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ou tratamento padrão. Lutécio PSMA prolongou a SLP radiológica e SG em comparação ao tratamento padrão<sup>36</sup>.

## Pacientes sintomáticos

### 1ª linha

- Docetaxel (NE I/FR A);
- Radium-223 (NE I/FR A).

### 2ª linha

- Hormonioterapia, preferencialmente com agente de 2ª geração (Abiraterona ou Enzalutamida) (NE I/FR A).

### Linhas subsequentes

- Cabazitaxel (NE I/FR A);
- Olaparibe 300mg (para pacientes com alteração de genes de reparo do DNA) (NE I/FR A);
- Lutécio-PSMA (NE I/FR A).

### Considerações e bases científicas para recomendações

Para pacientes com câncer de próstata resistente à castração e sintomáticos, recomenda-se preferencialmente o uso de QT com docetaxel (NE I/FR A), ou o uso do radiofármaco Radium-223 em pacientes com doença óssea predominante, sem doença visceral e linfonodomegalia < 3 cm (NE I/FR A). Esta recomendação é baseada em estudos de fase III que demonstraram aumento de SG e qualidade de vida com docetaxel<sup>37</sup> e radium-223<sup>38</sup>, quando comparadas a mitoxantrone e placebo, respectivamente. Após falha a um destes agentes, pode-se utilizar hormonioterapia de 2ª geração com abiraterona + prednisona ou enzalutamida, ou QT com cabazitaxel após falha a docetaxel, com base em estudos de fase III com aumento de sobrevida com abiraterona mais prednisona<sup>39</sup>, enzalutamida<sup>40</sup> e cabazitaxel<sup>41</sup> neste cenário (NE I/FR A).

Naqueles pacientes que tiverem doença PSMA positiva no PET-PSMA e que progrediram a terapia com um novo agente hormonal e 1-2 linhas de QT, pode-se utilizar <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 com base em estudo de fase 3 que demonstrou ganho de SLP radiológica e SG<sup>36</sup>.

Importante enfatizar que até o momento não foram realizados estudos para avaliar a melhor sequência de tratamento e também ainda não foram identificados biomarcadores preditivos de resposta às terapias disponíveis. Desta forma, deve-se avaliar características individuais dos pacientes para a definição da linha subsequente de tratamento, como por exemplo a avaliação de sintomas, performance clínico (ECOG), presença de doença visceral, eventos adversos prévios, entre outros.

Na ausência de disponibilidade das medicações com benefício em sobrevida demonstrada em estudos de fase III, podem-se utilizar drogas que tem atividade antitumoral conhecida, mas sem ganho de sobrevida demonstrada até o momento, como hormonioterapia de 1ª geração (cetoconazol, bicalutamida, dexametasona em dose baixa) ou quimioterapia (por exemplo, ciclofosfamida oral) (NE IV/FR C).

## Pacientes com variantes histológicas agressivas (anaplásico ou pequenas células)

QT com combinação baseada em platina (NE III/FR B);

- Carboplatina AUC 5, EV, D1 + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, EV, D1, a cada 3 semanas;
- Cisplatina 25mg/m<sup>2</sup>, EV, D1 a D3 + Etoposídeo 120mg/m<sup>2</sup>, EV, D1 a D3, a cada 3 semanas.

### Considerações e bases científicas para recomendações

O uso de QT baseada em platina para pacientes com variantes agressivas de câncer de próstata resistente a castração baseia-se em estudos de fase II que demonstraram atividade antitumoral neste cenário. Variantes agressivas de câncer de próstata podem ser definidas por vários critérios, como por exemplo o critério de Aparicio et al<sup>42</sup>, que requer pelo menos um dos seguintes fatores: histologia com carcinoma de pequenas células, metástases viscerais exclusivas, lesões ósseas predominantemente líticas, linfonodomegalia acima de 5 cm ou massa pélvica bulky, PSA < 10ng/mL ao diagnóstico com > 20 lesões ósseas, marcadores de tumor neuroendócrino (CEA elevado, hipercalcemia, DHL elevado), e intervalo < 6 meses de resposta à TDA<sup>42</sup>.

## Terapia óssea com objetivo de redução do risco de eventos esqueléticos

- Ácido zoledrônico 4mg, EV, a cada 3 meses (NE I/FR A);
- Denosumabe 120mg, SC, a cada 4 semanas (NE I/FR A).



### Considerações e bases científicas para recomendações

O uso de ácido zoledrônico com objetivo de prevenção de eventos esqueléticos foi estabelecido com base em estudo randomizado demonstrando benefício na redução do risco de fratura óssea, compressão medular e necessidade de RT ou cirurgia relacionadas a eventos ósseos em pacientes com câncer de próstata resistente a castração<sup>43</sup>. Estudo recente de fase III comparando administração de ácido zoledrônico a cada 4 semanas *versus* a cada 12 semanas demonstrou a não-inferioridade da administração com intervalo maior em pacientes com câncer de próstata, câncer de mama e mieloma múltiplo<sup>44</sup>, dando embasamento para seu uso a cada 12 semanas.

Em relação ao uso de denosumabe, um anticorpo que tem como alvo o RANKL, inibindo a formação e função dos osteoclastos, foi realizado um estudo de fase III em comparação com ácido zoledrônico, com aumento discreto, porém significativo, do tempo para ocorrência de evento esquelético em pacientes com câncer de próstata resistente a castração com metástases ósseas<sup>45</sup>. Deve-se enfatizar que, apesar deste pequeno benefício em comparação com ácido zoledrônico, deve ser considerado que o risco de hipocalcemia foi o dobro com denosumabe (13%) em comparação com ácido zoledrônico (6%), além da necessidade da administração a cada 4 semanas<sup>45</sup>.

## Reposição oral de vitamina D e cálcio

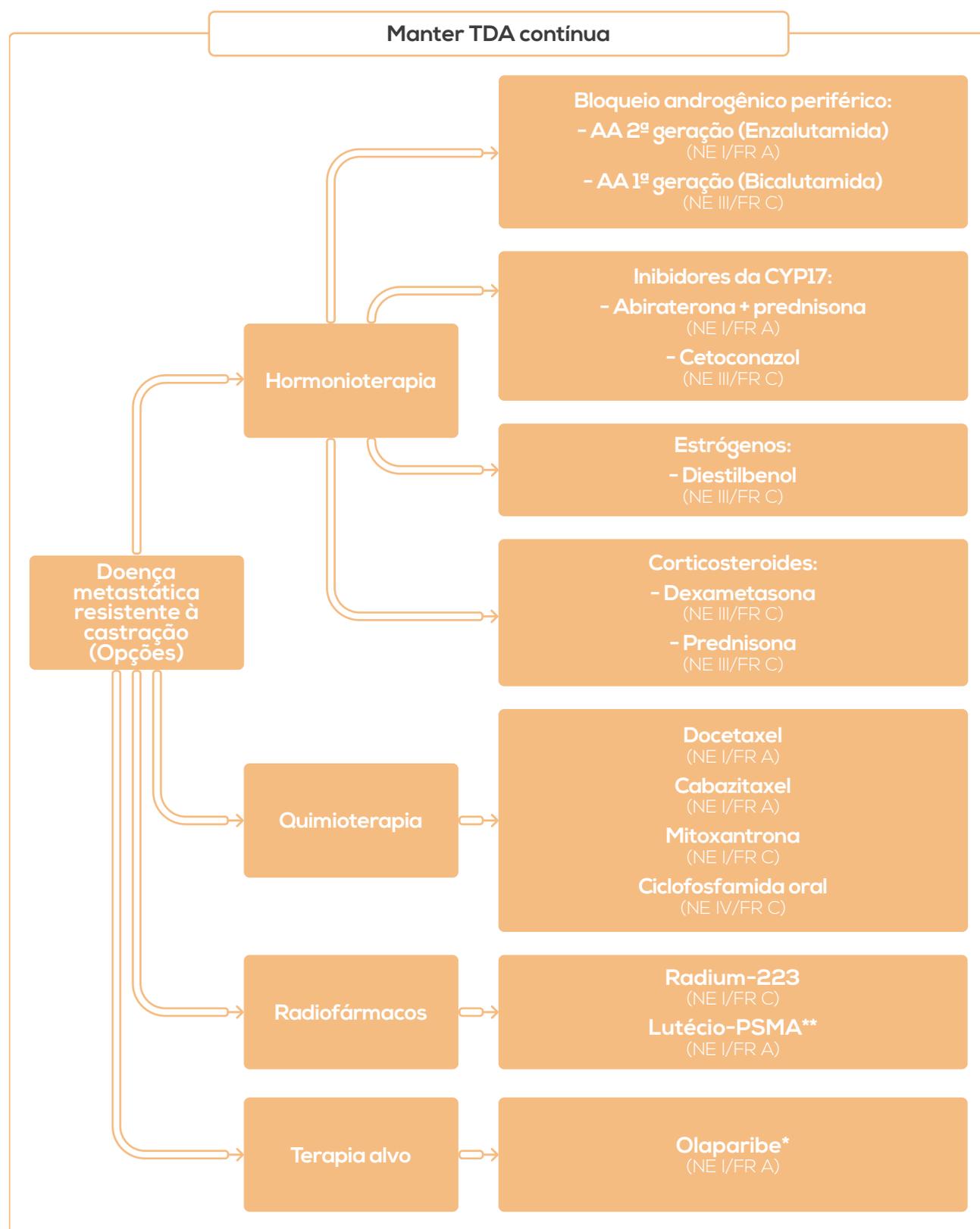
- Vitamina D 1.000 a 2.000 unidades por dia para manter o nível sérico  $\geq 30\text{ng/mL}$  (NE III/FR C);
- Cálcio 1.000mg/dia (NE III/FR C).



### Considerações e bases científicas para recomendações

Redução da densidade mineral óssea (DMO) é um efeito colateral comum em homens submetidos a TDA de pelo menos 1 ano de duração, colaborando para o aumento do risco de fratura óssea. Um estudo prospectivo de braço único mostrou que o uso de vitamina D em doses de suplementação aumentou a DMO da coluna lombar no primeiro ano. Não há estudo prospectivo randomizado, mas estas medidas parecem ser consensuais na prática médica<sup>46</sup>.

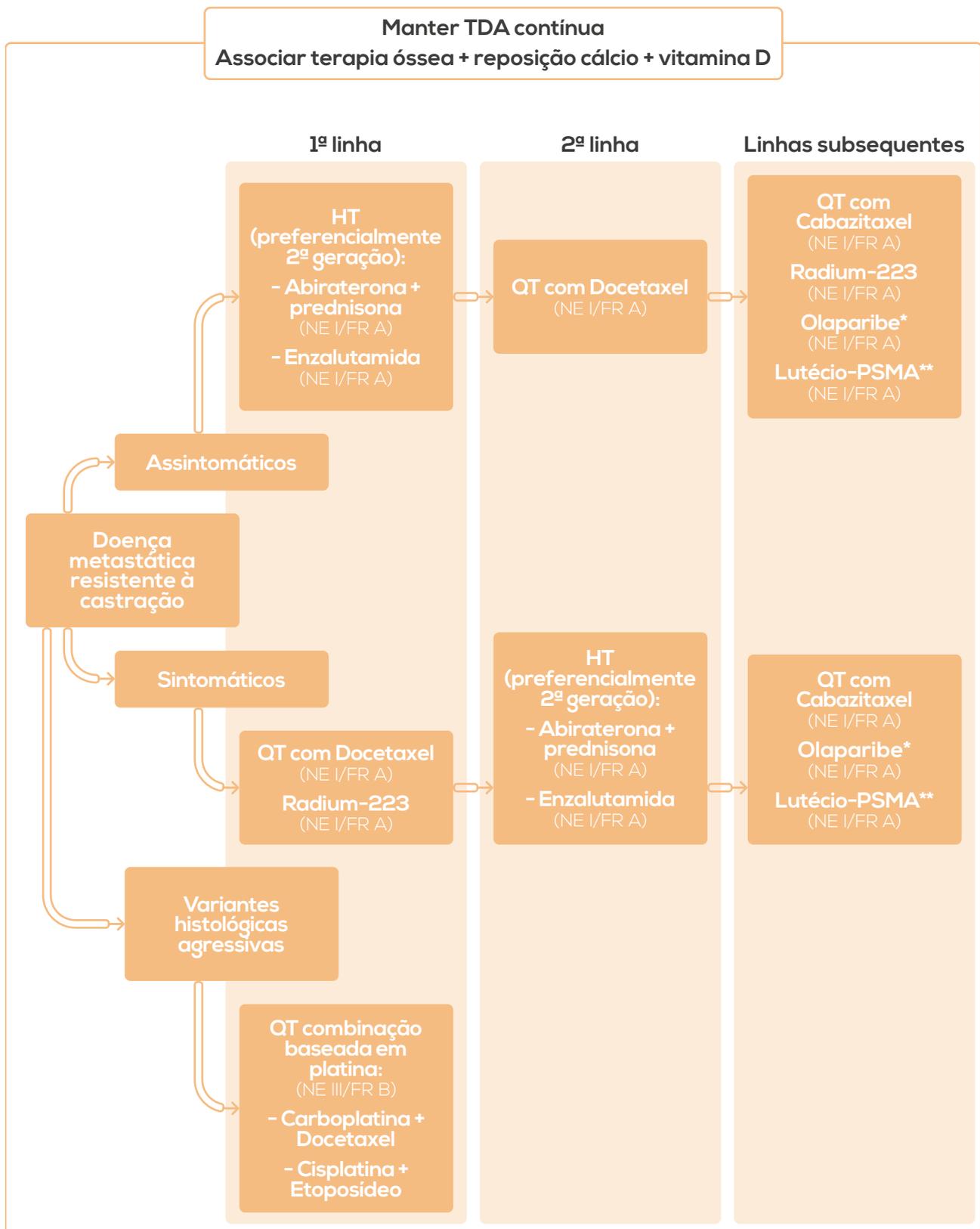
## Fluxograma para tratamento da doença metastática resistente à castração (opções)



\*Para pacientes com alterações nos genes de reparo do DNA

\*\*Para pacientes com doença PSMA positivo no PET-PSMA

## Fluxograma para tratamento da doença metastática resistente à castração (cenários)



\*Para pacientes com alterações nos genes de reparo do DNA

\*\*Para pacientes com doença PSMA positivo no PET-PSMA

## Referências

- 1.** Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 2.** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):168–72.
- 3.** Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 2):948–51; discussion 952.
- 4.** Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol.* 2009 Oct;10(10):981–91.
- 5.** Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1314–25.
- 6.** Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):2029–36.
- 7.** Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1984 15;311(20):1281–6.
- 8.** Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 4;132(7):566–77.
- 9.** Lowe FC, Somers WJ. The use of ketoconazole in the emergency management of disseminated intravascular coagulation due to metastatic prostatic cancer. *J Urol.* 1987 May;137(5):1000–2.
- 10.** Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737–46.
- 11.** James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1163–77.

- 12.** Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):243–56.
- 13.** Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):149–58.
- 14.** James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338–51.
- 15.** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352–60.
- 16.** Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121–31.
- 17.** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13–24.
- 18.** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 22;37(32):2974–86.
- 19.** Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Villers A, et al. LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol.* 2021 Sep;32:S1300–1.
- 20.** Fizazi K, Carles Galceran J, Foulon S, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. LBA5 A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32:S1299.
- 21.** Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1132–42.

- 22.** Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10;32(11):1143–50.
- 23.** Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465–74.
- 24.** Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jun 4;382(23):2197–206.
- 25.** Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408–18.
- 26.** Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):150–8.
- 27.** Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 28;380(13):1235–46.
- 28.** Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1040–9.
- 29.** Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 20;32(30):3436–48.
- 30.** Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1589–604.
- 31.** 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 Jan 10;368(2):138–48.
- 32.** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424–33.

- 33.** de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2020 May 4]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911440>
- 34.** de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2506–18.
- 35.** Fizazi K, Kramer G, Eymard J-C, Sternberg CN, Bono J de, Castellano D, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2020 Nov 1;21(11):1513–25.
- 36.** Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091–103.
- 37.** Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502–12.
- 38.** Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213–23.
- 39.** de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995–2005.
- 40.** Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
- 41.** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. 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.
- 42.** Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu S-M, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3621–30.
- 43.** Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458–68.

**44.** Himmelstein AL, Qin R, Novotny PJ, Seisler DK, Khatcheressian JL, Roberts JD, et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *J Clin Oncol.* 2015 May 20;33(15\_suppl):9501–9501.

**45.** Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):813–22.

**46.** Alibhai SMH, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, Panju AH, Breunis H, Timilshina N, et al. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D. *Osteoporos Int.* 2013 Oct;24(10):2571–9.

## Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse  
[www.sbo.org.br/board-review-sbo-2021](http://www.sbo.org.br/board-review-sbo-2021)