

# Câncer de Próstata Resistente à Castração: Definição e Tratamento Inicial

Lucas Nogueira\*, Renato Corradi, Luís Felipe Piovesan, Ari Adamy Júnior.

## ABSTRACT

Prostate cancer (PCa) remains as the most prevalent malignant neoplasm in man. Despite screening policies aimed at early diagnosis and treatment, advanced and metastatic disease still encompasses an important part of the affect men in Brazil. Androgen deprivation therapy (ADT) is the treatment of choice in this setting. However, after a period of response, the disease evolves and progress with resistance to castration.

Despite the recent advanced scientific and technological knowledge and the availability of new therapies, there are still considerable heterogeneity in the therapeutic conduits for metastatic PCa. Lack of scientific studies with a satisfactory level of evidence regarding the monitoring, selection and sequencing of therapies explain a great heterogeneity of recommendations in the current medical literature.

This paper aims to identify key development points that may help in choosing the best form of management, follow-up, and conduct in patients with CPRC.

Excetuando-se os tumores de pele, o câncer de próstata (CaP) permanece como a neoplasia maligna mais prevalente no sexo masculino, sendo estimados 61.200 e 180.890 novos casos no ano de 2016 no Brasil e nos Estados Unidos, respectivamente<sup>(1,2)</sup>. Em 2015 foram estimados 335.643 óbitos pela doença em todo o mundo<sup>(3)</sup>. Apesar da migração para o diagnóstico em estágios mais precoces da doença decorrente de políticas de rastreamento e maior conscientização da população, estima-se que cerca de 20% dos pacientes com CaP são diagnosticados ou evoluem para fase avançada, sem possibilidade de terapia curativa<sup>(4)</sup>.

A terapia de privação androgênica (TPA) é o tratamento de escolha nos casos de CaP metastático, podendo ser instituída através da inibição da produção de androgênios com análogos

ou antagonistas de LHRH ou orquiectomia bilateral, associada ou não ao bloqueio periférico com anti-androgênicos (bloqueio androgênico completo). Apesar do CaP avançado ser uma doença heterogênea, a história natural destes pacientes é bem conhecida. Após uma fase inicial com resposta à TPA, a doença tende a progredir mesmo em ambiente com baixos níveis de androgênios, fase essa denominada de resistente à castração. Estudo realizado em pacientes do braço controle do STAMPEDE (*Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*), demonstrou que nessa população, o tempo mediano para falha à TPA foi de 11 meses e a sobrevida global de 42 meses<sup>(5)</sup>. Até recentemente, a quimioterapia citotóxica com Docetaxel representava a única opção capaz de apresentar ganho de sobrevida nesta fase da doença.

## INFORMAÇÕES

### Correspondência\*:

Rua da Paisagem, 480  
10º Andar  
Nova Lima, MG  
E-mail: lucasnog@globo.com

### Palavras-Chave:

Therapeutics, Advanced Prostate Cancer, Androgen Deprivation, Imaging.

Avanços importantes no conhecimento da doença avançada na última década, como a descoberta de novas vias moleculares envolvidas na síntese androgênica e dos mecanismos envolvidos na resistência à TPA, proporcionaram o desenvolvimento de várias terapias com aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida no câncer de próstata resistente à castração (CPRC). Cabazitaxel, Sipuleucel T, Abiraterona, Enzalutamida e Radium 223 são exemplos destas novas opções terapêuticas.

Apesar das recentes publicações demonstrando avanços no conhecimento científico e tecnológico e da disponibilidade de novas terapias, ainda há considerável heterogeneidade nas condutas terapêuticas para o câncer de próstata metastático. Ausência de estudos científicos com nível de evidência satisfatório a respeito do acompanhamento, seleção e sequenciamento de terapias explicam a grande heterogeneidade de recomendações sobre o tema na literatura médica atual.

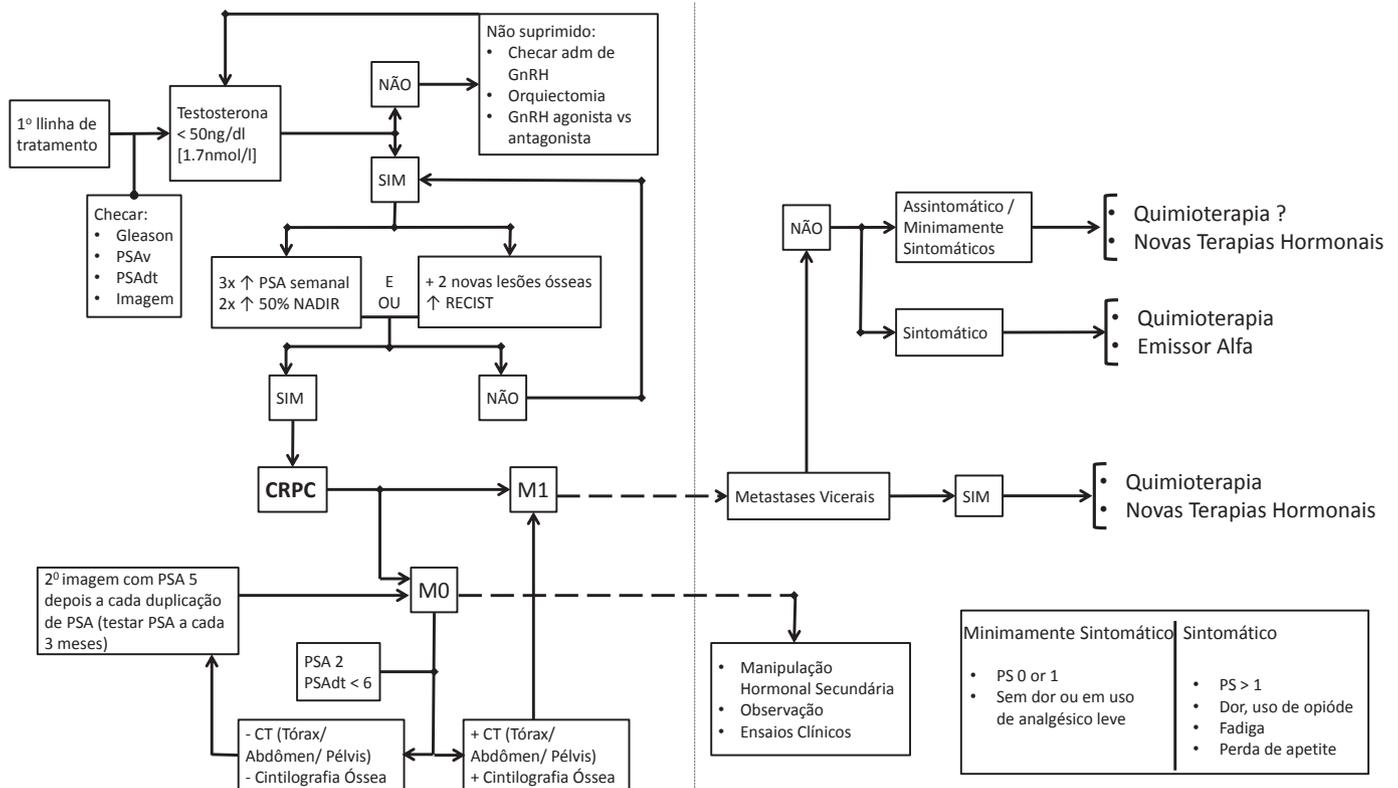
Desta forma, este texto objetiva a identificação de pontos chave no desenvolvimento da doença que podem ajudar na escolha da melhor forma de acompanhamento e conduta em pacientes com CPRC.

## DEFINIÇÃO DE RESISTÊNCIA À CASTRAÇÃO

A resistência à castração no CaP é definida como progressão bioquímica, radiológica ou clínica da doença em pacientes tratados com TPA e com a testosterona em níveis de castração. Dentre os vários critérios, o da Associação Européia de Urologia é um dos mais empregados e consiste em três aumentos consecutivos nos níveis séricos de PSA (acima de 2,0 ng/ml) dosados semanalmente, ambos resultando em aumento de 50% em relação ao nadir E/OU o aparecimento de 2 novas lesões ósseas (cintilografia) ou tecidos moles de

FIGURA 1

Fluxograma de avaliação e decisão terapêutica inicial em pacientes com câncer de próstata resistente à castração



acordo com o RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)<sup>(6)</sup>. É fundamental para a definição da resistência à castração que os níveis de testosterona sérico estejam abaixo de 50 ng/dl. Cerca de 25% dos pacientes submetidos a TPA apresentam níveis acima deste limiar, sendo sempre necessária sua dosagem<sup>(7)</sup>. Pacientes que não atingirem níveis séricos de castração devem ser investigados e sua terapia readequada.

## RESISTÊNCIA À CASTRAÇÃO COM PROGRESSÃO BIOQUÍMICA ISOLADA

O benefício dos novos agentes terapêuticos em pacientes com CPRC apresentando progressão isolada nos níveis de PSA sem evidência de doença metastática (M0) ainda não está definido. Alguns estudos avaliando os resultados neste cenário estão em andamento com resultados esperados para um futuro próximo. Desta forma, a inclusão desses pacientes em ensaios clínicos deve ser estimulada. Na indisponibilidade, estes pacientes devem ser manejados com observação ou manipulação hormonal secundária, apesar de não haver evidência de melhora da sobrevida com o uso destas medicações.

O seguimento neste cenário deve ser realizado através de exames bioquímicos (PSA, fosfatase alcalina, LDH), de imagem (cintilografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e avaliação clínica. A periodicidade ideal destas avaliações deve ser individualizada, sendo a dosagem e o tempo de duplicação do PSA (TDPSA) bons parâmetros neste sentido. Painel de especialistas recomendou a primeira avaliação radiológica quando PSA 2,0 ng/ml, a segunda após 5,0 ng/ml e posteriormente a cada duplicação em seus níveis<sup>(8)</sup>. A Associação Canadense de Urologia recomenda que avaliações radiológicas sejam feitas a cada 3-6 meses em pacientes com TDPSA abaixo de 8 meses e a cada 6-12 meses naqueles acima de 12 meses.

## CRPC METASTÁTICO: LOCALIZAÇÃO, SINTOMATOLOGIA E CONDIÇÃO CLÍNICA

Como relatado anteriormente, Cabazitaxel, Abiraterona, Enzalutamida e Radium 223 demonstraram benefício de sobrevida e qualidade de vida em pacientes com CPRC metastático. A escolha do melhor agente a ser utilizado em primeira linha deve ser individualizada e levar em consideração vários

parâmetros, em especial a presença e intensidade de sintomas, a condição clínica do paciente (*status performance*) e a presença de metástases viscerais.

Nos pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos, terapias hormonais de segunda geração (Enzalutamida e Abiraterona) e quimioterapia citotóxica com Docetaxel apresentaram benefício, com melhora da sobrevida. Entretanto, preferência tem sido dada para a utilização de agentes hormonais em primeira linha devido ao melhor perfil de toxicidade. Nos pacientes com sintomatologia mais pronunciada e com presença de metástases ósseas, a utilização do Radium 223 também mostrou benefícios e pode ser opção terapêutica.

A presença de metástases viscerais em geral está associada a pior prognóstico, e também deve ser considerada na decisão da conduta. Nesses pacientes, quimioterapia com docetaxel é considerada terapia padrão, sendo que a enzalutamida também demonstrou benefício e pode ser alternativa. Apesar de não avaliado em pacientes que não receberam tratamento quimioterápico, a utilização de Abiraterona nestes pacientes parece justificada pelo benefício demonstrado no cenário pós quimioterapia. Por outro lado, o Radium 223 não demonstrou benefício em pacientes com metástases viscerais não havendo indicação do seu uso neste cenário.

A condição clínica do paciente é fator determinante na escolha terapêutica, devido a toxicidade associada à terapia.

## CONCLUSÕES

O câncer de próstata ainda permanece com importante causa de morbidade e mortalidade globalmente. Recentes avanços no conhecimento da evolução da doença permitiram o desenvolvimento de novas terapias com benefício de sobrevida e qualidade de vida nos pacientes com doença avançada. A forma ideal de avaliação e seguimento, bem como a escolha do melhor tratamento deve ser individualizada e levar em consideração além de parâmetros bioquímicos e radiológicos, as condições e características clínicas de cada paciente.\

Os autores agradecem ao Dr. Helio Costa Júnior o apoio na concepção e desenvolvimento deste texto.

## REFERÊNCIAS

1. INCa. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil 2016 [Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>].
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
3. WHO. Globocan Statistics: WHO; 2016 [Available from: [http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection\\_pop=224900&Text-p=World&selection\\_cancer=24191&Text-c=Prostate&pYear=3&type=1&window=1&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=224900&Text-p=World&selection_cancer=24191&Text-c=Prostate&pYear=3&type=1&window=1&submit=%C2%A0Execute)].
4. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(10):1551-60; discussion 60-3, 67-8.
5. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015;67(6):1028-38.
6. Urology EAo. Guidelines on Prostate Cancer 2016 [Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>].
7. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 1):1290-5.
8. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*. 2014;83(3):664-9.