Uso e Indicações de Bloqueadores Hormonais no Câncer de Próstata

Melhores evidências para a decisão clínica

COBEU
COMITE BRASILEIRO DE ESTUDOS EM URO-ONCOLOGIA

Ubirajara Ferreira
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Bretas
Marcus Sadi
Otávio Clark
Walter Koff

1ª Reunião do COBEU em Campinas, 29 de novembro de 2002.

INTRODUÇÃO

O bloqueio hormonal para o tratamento de doenças da próstata tem sido testado desde 1895, quando 100 homens foram tratados com castração[1]. A descoberta da testosterona em 1935 levou à realização de um estudo que avaliou os resultados do tratamento do câncer da próstata através da privação androgênica por castração. Este estudo publicado em 1941 mostrou resultados melhores que a prática comum de observação[1, 2].

Para diminuir os níveis de testosterona ou interferir com sua função, diferentes abordagens têm sido testadas, dentre elas o uso de bloqueadores hormonais centrais e periféricos[2]. Estas intervenções são indicadas em momentos, combinações e vias de administração diversas. Vários estudos randomizados têm abordado essa questão, objetivando determinar qual o melhor esquema e quando deve ser instituído[2].

O bloqueio hormonal pode ser obtido pela castração cirúrgica[2] ou química, através do uso de análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante[3]. A combinação de duas estratégias para bloquear a ação da testosterona – castração cirúrgica ou química mais um antiandrogênico não esteróide, é chamada de bloqueio hormonal completo e tem sido testada em vários estudos para determinar se é superior ao bloqueio simples[2].

O tempo de início do bloqueio hormonal também vem sendo estudado e nos últimos anos novas abordagens surgiram na tentativa de melhorar os desfechos clínicos dos pacientes com câncer de próstata.

A hormonioterapia neoadjuvante, empresada antes do tratamento principal- cirurgia[4] ou radioterapia[3]-, tem mostrado resultados interessantes, porém ainda há considerável controvérsia sobre a duração[3, 5] e a estratégia[4, 6] da hormonioterapia.

O tratamento adjuvante, isto é, instituído após o tratamento principal – cirurgia[7] e radioterapia[8]-, também tem sido usado com resultados promissores[2].

O bloqueio hormonal para o tratamento da doença avançada é utilizado desde os anos 1940[2]. Em 1967 foi publicado o primeiro estudo randomizado comparando diferentes estratégias de hormonioterapia. O resultado mostrou superioridade dos grupos tratados – orquiectomia versus dietilbestrol versus dietilbestrol mais orquiectomia- quando comparados ao quarto grupo, o placebo[2]. Desde então o uso de bloqueadores hormonais se tornou o padrão no tratamento do câncer da próstata avançado. Controvérsias relacionadas ao tipo de bloqueio (monoterapia ou completo) existem e mesmo estudos de meta-análise[9-11] não atingiram ainda um consenso.

O objetivo deste painel é responder da melhor maneira possível às perguntas clínicas pertinentes sobre o bloqueio hormonal em câncer da próstata, lançando mão das melhores evidências científicas disponíveis.

Uma revisão da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequados para responder às questões de tratamento. Para os quesitos cujas respostas não puderam ser encontradas em tais estudos, foi permitido o uso de outros desenhos.

Para cada questão, um sumário dos estudos foi elaborado e apresentado por um dos participantes. Uma proposta de recomendação foi feita por este participante. Após discussão dos membros e avaliação das evidências disponíveis, uma recomendação foi emitida com base na força das evidências e na concordância entre os membos do painel, segundo a classificação modificada do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford[12], reproduzida na tabela 1. Para cada situação foi emitida uma recomendação graduada, também de acordo com o Centre for Evidence Based Medicine de Oxford[12], e a Associação Médica Brasileira.

Coordenadores:

Ubirajara Ferreira
Nelson Rodrigues Netto Jr.

Membros:

Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Bretas
Marcus Sadi
Otávio Clark
Walter Koff

ÍNDICE

Introdução 3

Perguntas respondidas 7

Tabela 1 - Níveis de evidência 7

1. Há indicação de terapia hormonal neoadjuvante (THN) à cirurgia? 9

2. Há indicação de tratamento hormonal neoadjuvante (THN) à radioterapia? 12

3. Há indicação de terapia hormonal adjuvante (THA) à cirurgia? 14

4. Há indicação de terapia hormonal adjuvante (THA) à radioterapia? 17

5. Há indicação de tratamento hormonal na doença avançada? 21

6. Há indicação de tratamento hormonal de segunda linha na doença avançada? 25

Esquemas terapêuticos mais utilizados 33

Perguntas respondidas:

Sobre a hormonioterapia em câncer de próstata:

1) Há indicação de tratamento hormonal neoadjuvante à cirurgia?
2) Há indicação de tratamento hormonal neoadjuvante à radioterapia?
3) Há indicação de tratamento hormonal adjuvante à cirurgia?
4) Há indicação de tratamento hormonal adjuvante à radioterapia?
5) Há indicação de tratamento hormonal para doença avançada (localmente avançada e/ou metastática)?
6) Há indicação de tratamento hormonal de segunda linha para doença avançada?

Tabela 1 - Níveis de evidências (NE) e grau de recomendação para estudos de terapia

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	Meta-Análise ou Estudo randomizado com casuística grande	**A**- Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
2	Estudo randomizado com casuística pequena	**A**- Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises
3	Prospectivos	**B**- Estudos clínicos e observacionais bem desenhados
4	Retrospectivos	**C**- Relatos e séries de casos clínicos
5	Relatos de casos e opiniões	**C**- Relatos e séries de casos clínicos **D**- Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Referências

1. Denis L, Murphy GP Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. Cancer 1993;72(12 Suppl):3888-95.
2. Hellerstedt BA, Pienta KJ The current state of hormonal therapy for prostate cancer. Ca 2002;52(3):154-79.
3. Gleave ME et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. J Urol. 2001;166(2):500-6; discussion 506-7.
4. Bono AV et al. Effect of complete androgen blockade on pathologic stage and resection margin status of prostate cancer: Progress pathology report of the Italian PROSIT study. Urology 2001;57(1):117-21.
5. Horwitz EM et al. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Physics 2001;49(4):947-56.
6. Klotz LH et al. CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. Canadian urologic oncology group. Urology 1999;53(4):757-63.
7. Lawton CA et al. Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Physics 2001;49(4):937-46.
8. Bolla M Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Eur Urol. 1999;35 (Suppl 1):23-5; discussion 26.
9. Seidenfeld J et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Annals Int Med 2000;132(7):566-77.
10. Schmitt B et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: A systematic review. Urology 2001;57(4):727-32.
11. Samson DJ et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002;95(2):361-76.
12. Centre for evidence based medicine. Oxford University. Levels of evidence and degrees of recommendation. http://Minerva.minervation.com/cebm/docs/levels.htm (10 Oct 2002).

1. Há indicação de terapia hormonal neoadjuvante (THN) à cirurgia?

O diagnóstico e tratamento precoces do câncer órgão-confinado é um dos principais objetivos no câncer da próstata. Esses pacientes, tratados pela prostatectomia radical, apresentam expectativa de vida comparável aos homens não portadores de câncer prostático[1, 2].

Entretanto, a principal limitação do tratamento curativo, em pacientes com o diagnóstico clínico de câncer localizado, é que, em aproximadamente 50% dos casos o tumor apresenta extensão extraprostática ao exame anatomopatológico da peça cirúrgica. Dessa forma, o valor da prostatectomia radical torna-se questionável.

Um possível recurso para melhorar a proporção dos pacientes com doença órgão-confinada e margens cirúrgicas negativas à cirurgia seria a THN. Sendo o câncer localizado da próstata altamente sensível à andrógeno-supressão, seria lógico associar a THN à prostatectomia radical.

Quais são os efeitos histológicos da THN?

Há, segundo Prezioso e Vaillancourt[3-5]:

a. Diminuição de margem positiva;
b. Alterações histológicas que podem impossibilitar o diagnóstico e o uso da classificação de Gleason e, portanto, do prognóstico;
   Em 1/3 dos casos há redução do volume tumoral de 30 - 50%;
c. Diminui consideravelmente o peso prostático;
d. Margens positivas, invasão de vesículas seminais e/ou linfonodos positivos, ocorrem em 57% dos pacientes tratados somente por cirurgia e em 29% quando associadas à THN.

Como definir "diminuição do estadiamento anatomopatológico" após THN?

Considera-se como diminuição do estadiamento anatomopatológico, quando na última avaliação histológica o estadiamento for menor que o estadiamento clínico inicial[6].

Nos tumores T2 ou T3 a redução do estadiamento ocorre igualmente?

Redução mais acentuada no T3 segundo Selli[7]. Entretanto, todos os demais trabalhos não obtiveram melhora no T3[8-13].

O PSA nadir tem influência nas margens positivas ou negativas?

Não[4, 5, 14].

O PSA nadir é um parâmetro adequado para avaliação da THN?

O PSA diminui em aproximadamente 100% dos casos, não sendo um parâmetro adequado para avaliação[4, 5, 8-14].

Qual o tempo indicado de utilização da THN?

Não existem evidências que orientem o tempo de uso da THN[4, 5].

Qual é a influência da THN na cirurgia?

Não há consenso. Alguns trabalhos admitem aumento da dificuldade e maior tempo cirúrgico[14]. Por outro lado, diversos artigos não constataram a influência no tempo, sangramento ou dificuldades cirúrgicas[15].

Fenômenos tromboembólicos são mais freqüentes com THN?

Não[15].

Recomendação do CoBeu

Os dados da literatura são conflitantes e não há consenso quanto à relação entre THN e cirurgia. Em especial, não há concordância quanto ao grau de redução do estadiamento nos tumores T2 ou T3.

Apesar de alguns trabalhos serem favoráveis ao uso da THN, a maioria dos autores considera recomendável somente em protocolos clínicos experimentais.

A ausência de dados a longo prazo quanto à sobrevivência desses pacientes reforça a recomendação clínica de não se usar tratamento hormonal neoadjuvante à cirurgia.

Nível de evidência 1, grau de recomendação A.

Referências

1. Jewett HJ et al.The palpable nodule of prostatic cancer. Results 15 years after radical excision. JAMA 1968;203(6):403-6.
2. Walsh PC, Jewett HJ. Radical surgery for prostatic cancer. Cancer 1980 Apr 15;45 (7 Suppl):1906-11.
3. Vailancourt L et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. Am J Surg Pathol 1996;20(1):86-93.
4. Prezioso D et al. Leuprorelin 1-month depot as neoadjuvant therapy for prostate cancer. Takeda NHT Italian Group. Urol Int 1998;60 Suppl 2:11-7; discussion 35.
5. Prezioso D et al. Role of neoadjuvant treatment in clinically confined prostate cancer. Takeda NHT Italian Group. Eur Urol 1999;35 Suppl 1:17-21; discussion 22.
6. Witjes WP et al. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. Urology 1997;49 (3A Suppl):65-9.
7. Selli C et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. J Clin Pathol 2002;55(7): 508-13.
8. Labrie F et al. Neoadjuvant hormonal therapy: The Canadian experience. Urology 1997;49(3A Suppl):56-64.
9. Labrie F et al. Downstaging by combination therapy with flutamide and an LHRH agonist before radical prostatectomy. Cancer Surv. 1995;23:149-56.
10. Labrie F et al. Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival.J Steroid Biochem1985;23(5B):833-41.

11. Labrie F et al. Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in previously untreated patients with clinical stage D2 prostate cancer: today's therapy of choice. J Steroid Biochem 1988;30(1-6):107-17.
12. Labrie F et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and lupron: the first controlled and randomized trial. Clin Invest Med. 1993;16(6):499-509.
13. Labrie F et al. Combination therapy with flutamide and medical (LHRH agonist) or surgical castration in advanced prostate cancer: 7-year clinical experience. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990;37(6):943-50.
14. Solloway MS et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. J Urol 2002 ;167(1):112-6.
15. Hugosson J et al. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. Eur Urol 1996;29(4):413-9.

2. Há indicação de tratamento hormonal neoadjuvante (THN) à radioterapia?

O estudo RTOG 86-10 analisou 456 pacientes com adenocarcinoma de próstata estágios T2-4N0M0 em dois grupos. Os pacientes do grupo I (226 pacientes), foram tratados com Goserelina 3,6 mg cada 4 semanas e Flutamida 250 mg/dia por 2 meses antes da radioterapia externa. Ao grupo II (230 pacientes) somente foi aplicada radioterapia. O grupo com THN mostrou menor percentagem de progressão local, melhor sobrevida sem progressão da doença e menos incidência de metástases a distância. Porém, não havia diferença na sobrevida global após 5 anos[1]. Uma avaliação mais recente destes pacientes mostrou uma melhora significativa da sobrevida global em 8 anos para pacientes com tumores Gleason 2 a 6 e para os portadores de estadiamento T3[2].

Um estudo Canadense relatou incidência de biópsias positivas em 65% de pacientes submetidos à radioterapia em 2 anos comparado a 28% apenas quando a radioterapia foi precedida de hormonioterapia[3]. Além de demonstrar o grande número de biópsias positivas após radioterapia em doença localmente avançada, detectou vantagens da THN à radioterapia.

O estudo EORTC com bloqueio hormonal um mês antes e durante a radioterapia mostrou melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença e na sobrevida global[4].

Não há na literatura estudos randomizados de THN nos pacientes com linfonodos positivos e nem somente para pacientes com tumor de alto grau, Gleason 8-10. Quando se comparou THN em curto prazo (3 meses antes e durante a radioterapia) com THN mais adjuvante o tempo todo, esta última mostrou-se superior em todos os parâmetros incluindo progressão local, tempo de aparecimento das metástases, sobrevida sem doença e sobrevida global[5].

Os esquemas usados têm sido análogo LH-RH (Goserelina principalmente) por 2 a 3 meses, precedida por Flutamida ou acetato de ciproterona por 30 dias, ou então bloqueio completo com análogo LH-RH e antiandrógeno por 3 meses. O bloqueio hormonal deve ser continuado durante todo o tempo de radioterapia.

Recomendação do CoBeu

A THN à radioterapia em estudos multicêntricos e randomizados melhora o controle local, aumenta o tempo de aparecimento das metástases e prolonga a sobrevida livre de metástases. Há controvérsias sobre seu efeito na sobrevida global.

Nível de evidência 1, grau de recomendação A.

Referências

1) Pilepich MV et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation therapy oncology group. Urology 1995;45(4):616-23.
2) Pilepich MV et al. Androgen ablation adjuvant to definitive radiotherapy in carcinoma of the prostate: year 2000 update of RTOG phase III studies 86-10 and 85-31. Int J Radiat Oncol, Biol, Physics 2000;48(3 Suppl S):169.
3) Laverdiere J et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. Int J Rad Oncol, Biol, Physics 1997;37(2):247-52.
4) Bolla M et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997;337(5):295-300.
5) Horwitz EM et al. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer treated with radiation therapy. Int J Rad Oncol, Biol, Physics 2001;49(4):947-56.

3. Há indicação de terapia hormonal adjuvante (THA) à cirurgia?

O envolvimento das vesículas seminais (T3) e linfonodal (N1-N3) é acompanhado de extensão sistêmica da doença em incidência significativa. Nessas condições, inúmeros autores recomendam terapia hormonal sistêmica adjuvante[1-4,15].

Estudos controlados, prospectivos, avaliando tratamento adjuvante para tais pacientes, mostraram benefícios quanto à sobrevida livre de doença com o emprego de programas de hormonioterapia que incluem estramustine[2], goserelina[16], goserelina e acetato de ciproterona[17] e LH-RH associado a antiandrogênios[5, 18]. Alguns destes trabalhos que utilizaram grupos placebo como controle e antiandrogênios não esteróides como monoterapia devem ser destacados. Wirth et al.[3] reportaram que em 365 homens, o tempo de recorrência da doença pode ser retardado com o uso adjuvante de flutamida. Em 1995, um estudo multiinstitucional, de larga escala, foi iniciado comparando bicalutamida 150 mg/dia versus placebo em tumores localizados ou localmente avançados (estádios T1b-T4, NO-NX, M0)[6, 13], no qual os pacientes foram randomizados para tratamento convencional (prostatectomia radical, radioterapia ou "observação") com ou sem bicalutamida (>2 anos) ou placebo adjuvante. Até 1998, 8.113 pacientes foram envolvidos. A evolução, no período mediano de acompanhamento de 3 anos, mostrou que a bicalutamida reduziu significativamente o risco de progressão tumoral baseada em dados clínicos, laboratoriais (PSA) e de imagem. A análise de sobrevida, contudo, necessita de um período de seguimento maior para que se possa afirmar a eficácia dos antiandrogênios, neste quesito. Em tais estudos, a qualidade de vida mostra-se expressivamente melhor no grupo dos antiandrogênios não esteróides, comparada aos bloqueios convencionais, principalmente quanto ao interesse sexual e à capacidade física[8, 13, 20, 21].

Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados pelos doentes foram ginecomastia (50%) e algia mamária (40%), enquanto naqueles submetidos à castração cirúrgica ou hormonal o desinteresse sexual, fraqueza muscular, ondas de calor e maior tendência à osteoporose e estados depressivos foram os achados mais evidentes. As fraturas secundárias à osteoporose, nesse último grupo, são expressivamente mais freqüentes[13, 19].

Entre os antiandrogênios não-esteróides as alterações gastrintestinais (diarréia, náuseas, vômitos) e a elevação de enzimas hepáticas (aminotransferases) são mais comuns durante o tratamento com flutamida, o que ocasiona um percentual expressivo de interrupção ou alteração terapêutica[22, 23]. Efeitos adversos relatados com o uso da nilutamida incluem alterações da acomodação visual e intolerância alcoólica.

Recomendação do CoBeu

Pacientes portadores de tumores loco-regionalmente avançados (T3-T4 e N1-N3) ou com PSA detectável no pós-operatório podem beneficiar-se com a THA. Embora constitua tema polêmico, o emprego de antiandrogênios não-esteróides, como monoterapia, oferece uma alternativa atraente, principalmente quando se avalia a qualidade de vida. Quanto à duração, a hormonioterapia deve ser contínua, embora conceitos recentes de tratamento intermitente devam ser considerados individualmente. A vantagem em termos de "sobrevida livre de progressão" deve ser cotejada com os potenciais efeitos adversos da terapia. Somente um seguimento a longo prazo poderá determinar se a redução do risco de progressão irá traduzir-se em benefício quanto à sobrevida.

Nível de evidência 1, grau de recomendação A.

Referências

1. Stein A et al. Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. J Urol. 1992;147 (3 Pt 2):942-6.
2. Schmidt JD et al. Adjuvant therapy for clinical localized prostate cancer treated with surgery or irradiation. Eur Urol 1966;29: 425-33.
3. Wirth M et al. Randomized multicenter trial on adjuvant flutamide therapy in locally advanced cancer after radical prostatectomy. Br J Urol 1997;80(suppl 2): Abs 263
4. Chodak GW, Kolvenbag GJCM. Will the experience with tamoxifen in breast cancer help define the role of antiandrogens in prostate cancer? Prostate Cancer and Prostatic Dis 2001;4(2):72-80.
5. Wirth M, Froehner M A Review of Studies of Hormonal Adjuvant Therapy in Prostate Cancer. Eur Urol 1999;36(Suppl):14-19.
6. Wirth M et al.Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as immediate or adjuvant therapy in 8113 men with localized or locally advanced prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20(Pt 1):177a, Abs 705.
7. Tyrrell CJ et al. A randomised comparison of 'Casodex' (Bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998;33(5):447-56.
8. Iversen P et al. Bicalutamide (casodex) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer:6.3 years follow-up. J Urol 2001;164:1579-82.

9. Homma Y et al. Early results of radical prostatectomy and adjuvant endocrine therapy for prostate cancer with or without preoperative androgen deprivation. The prostate cancer study group. Int J Urol 1999;6(5):229-37; discussion 238-9.
10. Lundgren R et al. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: A randomized multicenter study with 15 years of follow-up. J Urol 1995;153:1580-6.
11. Schmidt JD et al. Adjuvant therapy for localized prostate cancer. Cancer 1993;71 (3 Suppl):1005-13.
12. Schmidt JD et al. Evaluation of adjuvant estramustine phosphate, cyclophosphamide, and observation only for node-positive patients following radical prostatectomy and definitive irradiation. Investigators of the National Prostate Cancer Project. Prostate. 1996;28(1):51-7.
13. See WA et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: First analysis of the early prostate cancer program. J Urol 2002;168(2):429-35.
14. Schmidt JD et al. Adjuvant therapy for clinical localized prostate cancer treated with surgery or irradiation. Eur Urol 1996;29(4):425-33.
15. Tetu B. Adjuvant hormonotherapy in patients with clinically-localized prostate cancer treated by radical prostatectomy: pathological results. Can J Oncol 1994;4 Suppl 1:33-4.
16. Pilepich MV et al. Phase III trial of androgen suppression using Goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of radiation therapy oncology group protocol 85-31. J Clin Oncol 1997;15(3):1013-21.
17. Bolla M et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997;337(5):295-300.
18. Laverdiere J et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol, Biol, Physics 1997;37(2):247-52.
19. Iversen P et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: Results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. Urology 1998;51(3):389-96.
20. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. Eur Urol 1999;36(Suppl):20-6.
21. Kolvenbag GJCM, Iversen P, Newling DWW. Antiandrogen monotherapy: A new form of treatment for patients with prostate cancer. Urology 2001;58(2A Suppl S):16-23.
22. McLeod DG, Iversen P. Gynecomastia in patients with prostate cancer: A review of treatment options. Urology 2000;56(5):713-20.
23. Wysowski DK, Fourcroy JL Flutamide Hepatotoxicity. J Urol 1996;155(1):209-12.

4. Há indicação de terapia hormonal adjuvante (THA) à radioterapia?

Muitos estudos já foram realizados empregando-se a THA em pacientes com tumor localizado ou localmente avançado. A grande dificuldade que existe na análise destes estudos reside no fato de muitos iniciarem a terapia antes do início da radioterapia, configurando-se portanto em terapia neoadjuvante, porém estendendo sua utilização durante e após, impedindo uma análise da utilidade da THA isoladamente. Em nossa avaliação incluiremos apenas trabalhos que a hormonioterapia foi iniciada durante ou após a radioterapia.

Um estudo randomizado clássico é o de Zagars e cols.[1], em que 40 pacientes portadores do antigo estágio C (T3) submeteram-se à radioterapia apenas, com grupo controle formado por 38 pacientes que se submeteram à radioterapia e hormonioterapia com dietilestilbestrol (DES). O seguimento médio foi de 14,5 anos. Diferença estatisticamente significante (p= 0,008) de sobrevida sem evidência de doença em favor do grupo com THA foi encontrada , 63% vs. 35% , em comparação com o grupo submetido apenas à radioterapia. Entretanto, críticas feitas a este trabalho ressaltaram o grande número de óbitos relacionados ao uso de DES, o que não resultou em melhora da sobrevida global, bem como a falta de grupo controle formado por pacientes que realizaram apenas bloqueio hormonal. Não foram realizadas biópsias pós-radioterapia, e o trabalho foi conduzido na época pré-PSA , o que impediu a observação de falha bioquímica.

Um outro estudo clássico é o de Bolla e cols.[2], da EORTC, que randomizou prospectivamente 415 pacientes com câncer de próstata localmente avançado para receber 7.000 cGy de radioterapia apenas vs. radioterapia e goserelina iniciada no 1º dia de tratamento, mantida até o 3º. ano. Embora o seguimento médio dos pacientes tenha sido considerado curto - 45 meses, observou-se melhora na sobrevida global (79% vs. 62%), no índice de recidiva local (97% vs. 76%), no tempo de progressão (4,4 vs. 6,6 anos) e na sobrevida livre de doença (48% vs.85%) . Uma atualização deste estudo EORTC 22863 foi publicada posteriormente[3], e manteve os mesmos achados acima, com melhora da sobrevida global estatisticamente significativa ($p<0,001$). Neste mesmo trabalho[3], são publicados os resultados do estudo EORTC 85-10,em que pacientes são randomizados para receber radioterapia vs. radioterapia e bloqueio hormonal iniciado na última semana de aplicação, e mantido até a recidiva. Esta estratégia melhorou a sobrevida global apenas dos pacientes com tumores de escore de Gleason 8-10 (p=0,03). Como em todos os estudos que usam THA e radioterapia, entretanto, falta também a estes um grupo controle com pacientes que usam hormonioterapia apenas.

Outros dois interessantes estudos foram os de Wirth e cols.[4] e See e cols.[5], que analisaram o uso de 150 mg de Bicalutamida em 3.063 e 8.113 pacientes portadores de câncer de próstata T1b-T4 NXM0, que receberam tratamento padrão (prostatectomia radical ou radioterapia) ou observação apenas, associado ou não ao bloqueio hormonal. Os estudos foram feitos de forma prospectiva e randomizada, com controle duplo-cego com placebo. Embora o seguimento tenha sido curto, de 2,6 e 3,0 anos, notou-se diminuição no risco de progressão da doença no grupo da bicalutamida, comparando se com o grupo placebo. O curto período de seguimento não permite conclusões acerca da sobrevida global.

Vicini e cols.[6] realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre pacientes submetidos à radioterapia e THA, no período de 1980 a 1998. Seis estudos prospectivos randomizados foram localizados e mostraram melhor controle local e loco-regional do câncer de próstata, bem como da sobrevida livre de doença, mas apenas dois deles mostraram melhora na sobrevida global. Um dos estudos indicou sobrevida câncer-específica estatisticamente significativa maior no grupo com THA, e outro conferiu um menor número de biópsias de controle negativas com uso de THA. Três de 4 estudos concluíram existir melhora significativa do índice de falha bioquímica com o uso de THA.

Lawton e cols.[7] publicaram atualização do estudo RTOG 85-31, com randomização de 945 pacientes portadores de câncer de próstata T3, dos quais 468 foram submetidos à radioterapia apenas (bloqueio hormonal na recidiva) e 477 a radioterapia e agonista de LHRH, iniciado na última semana de radioterapia, e mantido indefinidamente. Também aqui o seguimento médio foi considerado curto (5,6 anos). A recidiva local em 8 anos foi maior no grupo de radioterapia apenas (37% vs. 23%; $p< 0,0001$), bem como a taxa de metástases a distância (37% vs. 27%; $p< 0,0001$). A sobrevida livre de doença e a falha bioquímica (PSA < 1,5 ng/ml), ambas com $p< 0,0001$, foram melhores no grupo com THA. A sobrevida global em 8 anos, entretanto, não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, exceto nos pacientes portadores de tumores com escore de Gleason 8-10, que mostraram melhor sobrevida global ($p= 0,036$) e câncer específica ($p=0,019$).

Um estudo procurou analisar a contribuição potencial do bloqueio hormonal no tratamento combinado. O Medical Research Council, em interessante trabalho publicado em 1992, por Fellows e cols.[8], randomizou 277 pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado a receber radioterapia, hormonioterapia, ou tratamento combinado. Neste estudo, a sobrevida global e progressão local foram melhores no grupo com bloqueio hormonal e tratamento combinado, comparados ao grupo de radioterapia apenas e a diferença foi estatisticamente significativa se analisada a taxa de progressão para metástases.

Embora neste estudo tenha faltado poder estatístico para os dados de sobrevida, ele documentou o efeito substancial do bloqueio hormonal no tratamento combinado e a necessidade de estudos similares.

Um último trabalho merece menção, o de Zietman e cols.[8], que analisou dados do Massachussetts General Hospital, de pacientes submetidos a radioterapia como monoterapia e estabeleceu como grupos de pior prognóstico para recidiva aqueles com PSA inicial maior que 15 ng/ml (independente do estágio), escore de Gleason 8-10 e estágios T2b / T2c.

Recomendação do CoBEU

Deve ser realizada a THA associada à radioterapia em portadores de câncer de próstata clinicamente localizado ou localmente avançado, como se segue:

- T1-2, escore de Gleason 7-10, e/ou PSA > 15,0 ng/ml
- T1-2, N+
- T3-4

O esquema indicado seria o uso de LHRH, com início no 1º dia de radioterapia, continuando até o 3º ano. Encontra-se em avaliação o uso de monoterapia com anti-androgênico, que manteria a libido dos pacientes em tratamento. O benefício esperado seria verificado com o melhor controle local, diminuição da taxa de metástases a distância, sobrevida livre de doença e mortalidade causa-específica. Não há evidências de vantagens em relação à sobrevida global.

Nível de evidência 1, grau de recomendação A.

Referências

1) Zagars GK et al. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988;14(6):1085-91.
2) Bolla M et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997;337(5):295-300.
3) Bolla M. Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Eur Urol. 1999;35 Suppl 1:23-5; discussion 26.
4) Wirth M et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. Urology 2001;58(2):146-51.
5) See WA et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: First analysis of the early prostate cancer program. J Urol 2002;168(2):429-35.
6) Vicini FA et al. The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol, Biol, Physics 1999;43(4):707-13.
7) Lawton CA et al. Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol, Biol, Physics 2001;49(4):937-46.
8) Zietman AL et al. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. J Urol. 1994;151(3):640-5.

5. Há indicação de tratamento hormonal na doença avançada?

Qual a melhor monoterapia no bloqueio androgênico?

Não existe diferença estatisticamente significante na sobrevida global, sobrevida livre de doença nem sobrevida livre de progressão, entre a orquidectomia bilateral, os análogos LHRH e o dietilestilbestrol (DES) 3mg/dia, para o tratamento do câncer de próstata metastásico.

Mesmo não existindo estudos que comparem diretamente as diferentes moléculas de análogos da LHRH, a evidência indireta sugere que não existem diferenças significativas entre elas[1].

Recomendação do CoBEU

Aos pacientes com câncer de próstata metastásico que iniciam terapia hormonal de primeira linha, deve-se oferecer a orquiectomia, os análogos LHRH ou o DES (3mg/dia) como opções de monoterapia igualmente eficazes.

Nível de evidência 1, grau de recomendação A.

Existe tendência para uma menor sobrevida global ao comparar a monoterapia com antiandrogênicos não esteróides e a castração cirúrgica ou médica com análogos LHRH. Três de oito estudos comparativos desfavorecem o uso de monoterapia com antiandrogênicos enquanto que os 5 restantes não encontram diferenças significativas. Os estudos que comparam a monoterapia com acetato de ciproterona vs. orquiectomia ou DES não apresentam diferenças. A suspensão do tratamento por efeitos secundários é de 4-10%, com o uso de antiandrogênicos (principalmente por intolerância gastrointestinal) vs 0-4% com o uso de análogos LHRH[2, 3].

Recomendação do CoBEU

Os pacientes que iniciam terapia hormonal de primeira linha com antiandrogênicos não esteróides como monoterapia devem conhecer a tendência para uma sobrevida menor na comparação com a castração cirúrgica ou médica com análogos LHRH.

Nível de evidência 1, grau de recomendação A.

Bloqueio androgênico: máximo ou monoterapia?

Duas revisões sistemáticas avaliam a evidência disponível sobre 18 estudos (5.485 pacientes) e 20 estudos (6.320 pacientes) respectivamente. Não existe diferença estatisticamente significante na sobrevida global a 1 nem a 2 anos entre os pacientes tratados com bloqueio androgênico máximo (castração cirúrgica ou médica com análogos da LHRH + antiandrogênicos associados). Três estudos de 13 que reportam sobrevida global a 5 anos informam uma diferença significativa em favor do bloqueio máximo que chega a 5%. A suspensão do tratamento por efeitos secundários ocorre em mais que 10% na terapia combinada em comparação com 0 – 4% na monoterapia. Só um estudo fornece dados sobre a qualidade de vida favorecendo a monoterapia. O significado clínico desta diferença estatisticamente significante a 5 anos em favor do bloqueio máximo é questionável, pela magnitude da mesma, a baixa proporção de estudos com dados a 5 anos e a evidente desvantagem em termos de efeitos secundários e custo[1, 4, 5].

Recomendação do CoBEU

Com base na evidência disponível não se recomenda o uso rotineiro do bloqueio androgênico máximo como terapia hormonal de primeira linha.

Nível de evidência 1, grau de recomendação A.

Bloqueio androgênico: precoce ou tardio?

Três estudos, dois de Veterans Administration Cooperative Urological Research Group e um da Medical Research Council, fornecem informação sobre bloqueio androgênico precoce vs tardio em pacientes com câncer localmente avançado e metastásico.
A meta-análise não encontra diferença na sobrevida global a 5 anos mesmo que o intervalo de confiança 95% aproxima-se da significância estatística. O Estudo do MRC informa diferenças significativas na incidência de eventos esqueléticos agudos em pacientes com metástases em favor do tratamento precoce (ou seja, pacientes assintomáticos) vs o tratamento tardio (ou seja, pacientes sintomáticos)[6].

Recomendação do CoBEU

Em pacientes com doença metastásica óssea detectada (sintomática ou não sintomática), recomenda-se o início do bloqueio androgênico no momento do diagnóstico.

Nível de evidência 3, grau de recomendação B.

Esquema contínuo ou intermitente?

O efeito da morte celular programada (apoptose) induzido pela supressão hormonal é temporário e não elimina completamente a carga tumoral do carcinoma prostático. Não está claro se a geração de um estado de hormono-independência ocorre por mecanismo de diferença e adaptação celular e por seleção de clones originalmente refratários. Diversos modelos experimentais (carcinoma mamário Shionogi, carcinoma prostático na rata Dunning R 3327, o human LNCAP) têm estudado o efeito da ablação e restituição celular dos androgênios (intermitência), mostrando um aumento no tempo da progressão do tumor até a hormônio-independência. A evidência disponível hoje sobre ablação androgênica intermitente (AAI) provém de séries de casos não aleatorizados, com um escasso número de pacientes, que sugerem a viabilidade da intermitência de induzir múltiplas respostas clínicas e de PSA consecutivas, assim como um evidente benefício na qualidade de vida dos pacientes e nos custos. Não existe, no entanto, evidência sobre o efeito da AAI no tempo de progressão clínica, nem na sobrevida, quando comparado com o bloqueio contínuo. Na atualidade encontra-se em curso um protocolo de fase III nº 9346 do SWOG, comparando orquiectomia ou bloqueio androgênico máximo vs bloqueio androgênico máximo intermitente com goserelina mais bicalutamina[7].

Recomendação do CoBEU

Apesar das vantagens na qualidade de vida e nos custos, a ablação androgênica intermitente deve ser considerada como uma modalidade de tratamento em investigação nos pacientes com carcinoma de próstata metastásico.

Nível de evidência 4, grau de recomendação C.

Referências

1. Seidenfeld J et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Int Med 2000;132(7):566-77.
2. Evidence report technology assessment 4. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. http://www.ahcpr.gov/clinic/index.html//evidence (Jan. 1999)
3. Hedlund PO et al. Treatment of high-grade, high-stage prostate cancer with estramustine phosphate or diethylstilbestrol. A double-blind study. The SPCG-1 study group Scandinavian prostate cancer group. Scand J Urol Nephrol. 1997;31(2):167-72.

4. Schmitt B et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: A systematic review. Urology 2001;57(4):727-32.
5. Tyrrell CJ et al. Comparison of an LH-RH analogue (Goserelin Acetate 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: Final survival results of an international multicentre randomized-trial. Eur Urol 2000;37(2):205-11.
6. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the medical research council trial. The medical research council prostate cancer working party investigators group. Br J Urol. 1997;79(2):235-46.
7. Bruchovsky N, Akakura K, Goldenberg SL Intermitente androgen suppression in the treatment of prostate cancer.Fundamental approaches to the diagnosis and treatment of prostate cancer and BPH. Proceedings of the fifth Tokyo Symposium.Eds Kyoichi Iami, Jun Shimazaki, James Karr. Adenine Press, 1994.

6. Há indicação de tratamento hormonal de segunda linha na doença avançada?

O câncer da próstata hormônio-refratário (CAPHR) tem prognóstico adverso, pois não é passível de uma cura efetiva. A sobrevida mediana destes pacientes é de 18 meses. Manipulações hormonais secundárias são procedimentos utilizados há várias décadas. Entretanto, essa abordagem terapêutica modificou-se nos últimos anos devido a importantes avanços no conhecimento da biologia do câncer da próstata. Hoje sabe-se que o câncer da próstata é composto por um grupo heterogêneo de células tumorais, com a possibilidade de muitas destas ainda reterem o seu fenótipo original e poderem responder a diversas manipulações hormonais alternativas apesar dos níveis mínimos de testosterona circulante. Estas informações promoveram uma definição de sensibilidade hormonal para o câncer da próstata em:

a) Andrógeno dependente ou sensível (responde a supressão do andrógeno);
b) Andrógeno independente ou insensível (resistente a supressão do andrógeno, mas sensível a manipulações hormonais);
c) Hormônio resistente (resistente a qualquer manipulação hormonal).

Esta classificação é de utilidade para comparações terapêuticas futuras, pois representam grupos de pacientes diversos[1].

As opções de tratamento atuais são: manipulações secundárias de antiandrógenos; terapia estrogênica e terapêutica contra a formação de esteróides das supra-renais. Um dos problemas na interpretação dos resultados de estudos antigos é que mais de 70% dos pacientes com CAPHR inicialmente não apresentam doença bidimensional mensurável, informação necessária segundo os critérios do NPCP (National Prostate Cancer Project) e EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) utilizados pelos estudos no passado. Devido ao fato destes tratamentos serem paliativos, a queda do PSA, usualmente maior ou menor de 50% do valor original, é considerada hoje o parâmetro mais adequado para avaliar objetivamente a resposta terapêutica.

Em geral, indica-se a terapia hormonal secundária para pacientes com câncer da próstata andrógeno dependente que apresentam elevação do PSA após o bloqueio androgênico clássico[2].

Deve-se suspender o bloqueio androgênico nos casos de CAPHR?

Algumas poucas evidências sugerem que mesmo tumores considerados resistentes ao tratamento hormonal podem permanecer sensíveis aos andrógenos e crescer se expostos a qualquer aumento da testosterona.

Fowler e Whitmore[3] relataram progressão em 87% dos pacientes com CAPHR tratados com testosterona exógena antes de quimioterapia. O Eastern Cooperative Oncology Group[4, 5] em estudos retrospectivos analisou 55 (16%) pacientes de um total de 341 nos quais se retirou o bloqueio androgênico antes do início de nova abordagem terapêutica e a maioria dos pacientes apresentou resultados clínicos muito adversos comparados com aqueles que mantiveram o bloqueio androgênico. O Southwest Oncology Group estudou 32 (16%) pacientes de um total de 205 e não documentou ganho de sobrevida nesta situação. Entretanto, neste último estudo a sobrevida mediana do grupo foi de somente 6 meses, sugerindo casos extremamente desfavoráveis.

Recomendação do CoBEU

Os dados sugerem que, apesar dos seus custos e complicações, o bloqueio hormonal deve ser mantido nos pacientes com CAPHR.

Nível de evidência 3, grau de recomendação B.

Deve-se retirar o antiandrógeno (AA) nos casos de CAPHR com bloqueio androgênico completo (BAC)?

Seis estudos selecionados com cerca de 220 pacientes documentam que a retirada do AA nos pacientes em uso de BAC como tratamento inicial do câncer da próstata metastático, promove queda do PSA (>50%) em cerca de 15-30% dos casos[1,6-9]. Em média a duração da resposta é de 3-5 meses, mas pode variar até dois anos. Não existem fatores prognósticos conhecidos que prevêem quais os pacientes que irão responder a esta manipulação hormonal, incluindo status Karnofsky, hemoglobina, PSA, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina e albumina. Uma das possibilidades sobre o mecanismo fisiopatológico envolvido nesta abordagem terapêutica baseia-se na mutação do receptor androgênico, que se tornaria estimulado por drogas antiandrogênicas, similares ao hormônio natural[10].

Recomendação do CoBEU

A retirada do AA seja a primeira medida a ser instituída nos casos de CPHR com BAC.

Nível de evidência 3, grau de recomendação B.

Há benefício na adição de um AA nos pacientes com CAPHR tratados com bloqueio androgênico incompleto?

Fowler et al.[11] adicionaram flutamida em 50 pacientes com câncer da próstata metastático castrados cirurgicamente que evoluíram com elevação do PSA. Em 54% dos pacientes houve redução do PSA. Scher et al.[1] documentou queda do PSA com 200 mg de bicalutamida em 2/13 pacientes com câncer da próstata metastático com progressão. Este fenômeno também foi descrito com outros AA e estrógenos[12]. Entretanto não está claro se há aumento global da sobrevida.

Recomendação do CoBEU

Pode-se adicionar um AA nos pacientes que não utilizaram esta classe de droga previamente. O aumento da sobrevida é incerto.

Nível de evidência 4, grau de recomendação C.

Há benefício na troca do AA nos casos de CAPHR com BAC?

A vida média da bicalutamida é de 7 dias, enquanto que a flutamida, com menor afinidade bioquímica pelo receptor androgênico, é de 6 horas[13]. Laboratorialmente, sabe-se que enquanto a flutamida e a nilutamida estimulam o receptor das células LNCAP (que tem uma mutação puntiforme na região do domínio de ligação com o esteróide), a bicalutamida bloqueia a sua atuação e o crescimento celular. Assim, é provável que os diferentes AA tenham diferentes relações funcionais com o receptor androgênico. Scher et al.[1] utilizou 200 mg/dia de bicalutamida em 26 pacientes com CAPHR trata- dos previamente com flutamida. 10/26 (38%) tiveram queda significativa do PSA (> 50%). As respostas foram semelhantes nos pacientes com (5/12) e sem (5/14) queda anterior do PSA quando da retirada da flutamida. Joyce et al.[14] uti- lizaram 150 mg/dia de bicalutamida em 31 pacientes com CAPHR, 7/31 (23%) apresentaram queda significante do PSA. Destes sete, seis haviam utilizado flutamida previamente. Há somente um relato de eficácia da nulitamida em substituição à flu tamida[15].Não foram encontrados relatos da efetividade da substituição da bicalu- tamida por flutamida ou nilutamida.

Recomendação do CoBEU

Pode-se trocar a flutamida por bicalutamida nas doses de 150mg/dia com possibilidade de resposta. O inverso não foi estudado adequadamente. Não se sabe se isto deve ser feito após a observação da retirada da flutamida ou imediatamente.

Nível de evidência 4, grau de recomendação C.

Qual o papel do acetato de megestrol?

O acetato de megestrol é um AA esteróide com atividade progestacional utilizado há vários anos para pacientes com CAPHR. Dois estudos[16, 17] documentaram menos de 10% de respostas objetivas. Um estudo recente randomizou 149 pacientes para altas e baixas doses de acetato de megestrol e evidenciou queda do PSA em 8% dos casos[18]. Efeitos colaterais incluíram tromboflebites e retenção hídrica.
Não é recomendado.

Recomendação do CoBEU

Os efeitos do acetato de megestrol no CAPHR são limitados e não há evidências para recomendar seu uso rotineiro.

Nível de evidência 2, grau de recomendação B.

Qual o papel atual dos estrógenos no CAPHR?

O tratamento com estrógenos pode produzir respostas clínicas em pacientes que falham o bloqueio androgênico, sugerindo um mecanismo tóxico celular além daquele simplesmente obtido pelo bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-testicular. Três estudos recentes com 281 pacientes tratados com dietilestilbestrol (DES) 1-3 mg/dia documentaram queda significativa do PSA em 26 a 66% dos casos [19-21]. Ferro[22] utilizou difosfato de estilbestrol (Honvan‰) ~ 1gr endovenoso duas vezes ao dia em 29 pacientes. 13/29 (45%) obtiveram queda significativa do PSA.

Recomendação do CoBEU

DES promove queda do PSA em pacientes com CAPHR. Não é claro em que momento deve-se utilizá-los.

Nível de evidência 2, grau de recomendação B.

Qual o papel da aminoglutetamida?

É postulado que alguns tumores de pacientes com CAPHR podem ser estimulados pelos 5-10% de andrógenos produzidos pelas supra-renais. A aminoglutetamida, droga que bloqueia a hidroxilação dos hormônios esteróides e induz a um estado de adrenalectomia química, tem sido usada, há anos, em conjunto com glicocorticóides, para estes casos. Embora respostas clínicas de até 30% tenham sido relatadas, Dawson[23] revisou 13 ensaios clínicos do uso de aminoglutetamida (250mg/dia até um máximo de 1000 mg/dia) mais hidrocortisona e encontrou respostas parciais em 9% dos casos.

Recomendação do CoBEU

Aminoglutetamida pode promover queda pequena do PSA, mas seu benefício clínico não é claro. Além da toxicidade da droga, sugere-se que as respostas obtidas devem-se ao uso concomitante do glicocorticóide.

Nível de evidência 1, grau de recomendação B.

Qual o papel do cetoconazole?

O cetoconazole também bloqueia a produção de hormônios esteróides. Três estudos randomizados com 221 pacientes demonstraram queda significativa do PSA em 27 a 63%[25-27]. No estudo CALGB 9583[26] o grupo de pacientes que recebeu cetoconazole concomitante à retirada do AA apresentou 27% de queda do PSA e 13% de diminuição das lesões mensuráveis, resultados significativamente superiores ao grupo que só foi submetido à retirada dos AA. O problema do seu uso refere-se a alta toxicidade da droga nas doses habitualmente empregadas (400 mg/3x/dia), embora haja sugestão que metade desta dose possa ser efetiva[28].

Recomendação do CoBEU

O cetoconazole promove queda do PSA nos pacientes com CAPHR. As respostas clínicas parecem ser melhores quando o cetoconazole é utilizado concomitante à retirada dos AA. A toxicidade da droga nas doses habituais é muito alta, o que limita seu uso.

Nível de evidência 2, grau de recomendação B.

Quando usar glicorticóides?

Doses baixas de corticóides inibem o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e diminuem a produção de andrógenos adrenais. Tannock et al.[29] trataram 37 pacientes portadores de CAPHR com 10 mg de prednisona e referiram que 40% melhoraram a qualidade de vida após 1 mês, mas somente 20% deles mantiveram as respostas por período mediano de 4 meses. Em um estudo randomizado comparando prednisona contra prednisona mais mitoxantrona, o mesmo grupo evidenciou que[17/18] (21%) dos pacientes no braço com prednisona somente haviam obtido uma queda significativa do PSA[24]. Kantoff et al.[30] encontraram resultados similares: 22% de queda do PSA em 123 pacientes randomizados para 40 mg/dia de prednisona. Em ambos os estudos as respostas clínicas foram de curta duração e os pacientes que utilizaram mitoxantrona mais prednisona obtiveram melhores resultados. Não está claro se existe diferença de resultados quando o esteróide é utilizado após a falha da retirada do AA ou concomitante à retirada do AA nos casos com BAC.

Recomendação do CoBEU

Corticóides são de baixo custo, bem tolerados e com respostas objetivas no CAPHR, mas de curta duração. Seu uso deve ser reservado para a falha das manipulações hormonais secundárias com AA e associado à mitoxantrona.

Nível de evidência 2, grau de recomendação B.

Há papel para combinação de hormônios de segunda linha?

Farrugia et al.[31] relatou uma série de 34 pacientes com CAPHR tratados com uma associação de DES 1mg/dia mais hidrocortisona 40 mg/dia. Para 19/34 pacientes este tratamento foi utilizado como segunda linha e para 15/34 como terceira ou quarta linhas. 13/34 obtiveram queda do PSA > 50% e a média de tempo para progressão foi de 4-6 meses.

Recomendação do CoBEU

Existem poucos estudos clínicos, nenhum randomizado, que analisaram uma combinação de ações.

Nível de evidência 5, grau de recomendação C.

Recomendações Gerais no tratamento CAPHR, após a falência de bloqueio hormonal de primeira linha, por ordem de uso.

1. Retirar AA nos pacientes com bloqueio completo.
2. Introduzir AA nos pacientes com bloqueio incompleto.
3. Manter o bloqueio androgênico na indicação de terapias secundárias
4. Trocar o AA quando houver falha.
5. Estrógenos, cetoconazole e corticóides podem ser de utilidade.
6. Momento da introdução e indicações de estrógenos, cetoconazole e corticóides: não conhecida.
7. Valor das associações: não conhecido.

Referências

1. Scher HI et al. Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer: The natural versus treated history of disease. J Clin Oncol 1997;15(8):2928-38.
2. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: Current standards and future prospects. J Urol 1998;160(4):1220-9.
3. Fowler JE et al. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. Cancer. 1982 ;49(7):1373-7.
4. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11(11):2167-72.
5. Silver RI et al. Response to orchiectomy following 'Zoladex' therapy for metastatic prostate carcinoma. Urology 1991;37(1):17-21.
6. Figg WD et al. Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. Am J Med 1995;98(4):412-4.
7. Nieh PT. Withdrawal phenomenon with the antiandrogen 'Casodex'. J Urol 1995;153(3):1070-2.
8. Herrada J, Dieringer P, Logotheis CJ. Characterization of patients with androgen-independent prostatic carcinoma whose serum prostate specific antigen decreased following flutamide withdrawal. J Urol 1996 ;155(2):620-3.
9. Schellhammer PF et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicentre trial. Urology 1997;50(3):330-6.
10. Taplin ME et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N Engl J Med 1995;332(21):1393-8.
11. Fowler JE et al. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. J Urol 1995;154(2 Pt 1):448-53.
12. Gomella LG, Ismail M, Nathan FE. Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. J Urol. 1997;157(4):1366.
13. Furr BJA et al. Casodex : preclinical studies. Eur Urol 1993;18:22-5.
14. Joyce R et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. J Urol 1997;159:149-53
15. Eastham Já, Sartor O. Nilutamide response after flutamide failure in post-orchiectomy progressive prostate cancer. J Urol 1998;159(3):990.
16. Crombie C et al. Phase II study of megestrol acetate for metastatic carcinoma of the prostate. Br J Urol 1987;59(5):443-6.
17. Patel SR et al. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in the treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. Cancer 1990;66(4):655-8.
18. Dawson NA et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181. Cancer. 2000;88(4):825-34.

19. Shahidi M et al. Prospective review of diethylstilbestrol in advanced prostate cancer no longer responding to androgen suppression. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20: Abs 2455.
20. Smith DC et al. A phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. Urology. 1998;52(2):257-60.
21. Rosenbaum E et al. Diethylstilbestrol is an active agent in prostatic cancer patients after failure to complete androgen blockade. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19: Abs 1372.
22. Ferro MA. Use of intravenous stilbestrol diphosphate in patients with prostatic carcinoma refractory to convenctional manipulation. Urol Clin N Am 1991;18:139-43.
23. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer [published erratum of serious dosage error appears in Oncology 1993 Jun;7(6):2 Oncology 1993 May;7(5):17-24, 27; discussion 27-9.
24. Tannock IF 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(6):1756-64.
25. Small EJ, Yogelzang NJ Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm.J Clin Oncol 1997;15(1):382-8.
26. Small EJ et al. A prospective randomized trial of antiandrogen withdrawal alone or antiandrogen withdrawal in combination with high-dose ketoconazole in androgen in androgen independent prostate cancer patients:results of CALGB 9583. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20: Abs 695
27. Millikan R et al. Randomized phase 2 trial of ketoconazole and ketoconazole/doxorubicin in androgen independent prostate cancer. Urol Oncol 2001;6(3):111-15.
28. Harris KA et al. Prospective trial of low dose ketoconazole (LDK) therapy in patients (pts) with androgen-independent prostate cancer (aipc). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20: Abs 2419.
29. Tannock I et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. J Clin Oncol 1989;7(5):590-7.
30. Kantoff PW et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol1999;17(8):2506-13.
31. Farrugia D et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. BJU Int 2000 Jun.85(9):1069-73.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS MAIS UTILIZADOS

Agente	Produto	Dose	Principais efeitos colaterais
Dietilestilbestrol	Destilbenol	1-3 mg/dia	Ginecomastia, impotência osteoporose, fenômenos tromboembólicos, ondas de calor
Análogos LH-RH	Zoladex Suprefact-Depot Lupron	3,6 mg/28 dias 6,6 mg/60 dias 7,5 mg/28 dias	Impotência, osteoporose, aumento de peso, ondas de calor
Ciproterona	Androcur	200 a 300 mg/dia	Ginecomastia, impotência, fenômenos tromboembólicos
Antiandrogênicos periféricos	Eulexin Anandron Casodex	750 mg/dia 150 mg/dia 50 mg/dia	Ginecomastia, diarréia, hepatotoxicidade, pneumonia, intersticial
Cetaconazol	Cetonax	400 mg - 2a3X/dia	Dispepsia, náusea Obs.: não usar antiácido
Estrógeno EV	Ronvan	1.200 mg EV/dia 2X por semana	Retenção hidrossalina, edema agudo do pulmão, ginecomastia, impotência, fenômenos tromboembólicos.