



Tratamento do câncer de próstata metastático

Melhores evidências para a decisão clínica

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

Convidado da 3ª reunião do CoBEU
Álvaro Sarkis

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	PÁG. 03
MÉTODO.....	PÁG. 04
PERGUNTAS RESPONDIDAS.....	PÁG. 05
1. HÁ INDICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À HORMONIOTERAPIA?.....	PÁG. 08
2. HÁ INDICAÇÃO DE USO DE RADIOISÓTOPOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO? SE SIM, ESTES DEVEM SER ADMINISTRADOS ANTES, APÓS OU AO MESMO TEMPO DA QUIMIOTERAPIA?.....	PÁG. 11
3. QUAIS SÃO OS EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE METÁSTASES VISCERAIS E ÓSSEAS NO CÂNCER DA PRÓSTATA? QUAL O INTERVALO DE SOLICITAÇÃO?.....	PÁG. 13
4. HÁ INDICAÇÃO DE USO DE BISFOSFONATOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À HORMONIOTERAPIA? SE SIM, QUAIS ESQUEMAS E DOSES E QUAL BENEFÍCIO DEVE-SE ESPERAR; SE NÃO, POR QUE NÃO.....	PÁG. 17
5. HÁ INDICAÇÃO DE VACINAS OU OUTRAS MODALIDADES DE IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO? SE SIM, QUAIS ESQUEMAS E DOSES, E QUAL BENEFÍCIO DEVE-SE ESPERAR; SE NÃO, POR QUE NÃO?.....	PÁG. 20
6. QUANDO INDICAR INTERVENÇÃO EM CASO DE METÁSTASE EM COLUNA VERTEBRAL? QUAL A INTERVENÇÃO PREFERIDA (CIRURGIA OU RADIOTERAPIA)? QUAIS INTERVENÇÕES DE SUPORTE DEVEM SER USADAS(CORTICÓIDES,ETC.)?.....	PÁG. 23
ALGORÍTMOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO.....	PÁG. 25
AUTORES.....	PÁG. 26

INTRODUÇÃO

O câncer da próstata (CaP) continua sendo a segunda causa mais comum de morte por câncer em homens nos EUA, com uma estimativa de 30.200 mortes atribuídas à doença em 2002⁽¹⁾. Metástases para os ossos ocorrem em aproximadamente 80% dos homens com doença avançada e a maioria desses pacientes experimenta dor óssea importante⁽²⁾. Analgésicos opióides, radioterapia e radiofármacos são as bases do controle da dor nessa população. Entretanto, mesmo com estas modalidades, o controle da dor geralmente não é satisfatório. Além disso, pacientes que desenvolvem metástase óssea têm alto risco de apresentar complicações esqueléticas, incluindo fraturas patológicas e compressão do canal medular, resultando em morbidade significativa e queda da qualidade de vida^(3,4).

O bloqueio hormonal administrado por longo tempo diminui a densidade mineral óssea e aumenta o risco de fraturas⁽⁵⁾. Por sua vez, as fraturas esqueléticas em homens com CaP estão associadas negativamente com a sobrevida global desses pacientes, independente de outros fatores prognósticos, incluindo estágio, escore de Gleason e PSA pré-tratamento⁽⁶⁾.

Metástases ósseas constituem complicações frequentes no adenocarcinoma da próstata que, comumente, se acompanham de morbidade significativa. Aproximadamente 50% dos pacientes com acometimento ósseo queixam-se de sintomas dolorosos, por vezes de difícil controle com analgésicos, o que representa problema que interfere na qualidade de vida⁽⁷⁾. Às complicações esqueléticas que resultam das lesões ósseas metastáticas acrescenta-se a perda óssea associada à idade e ao tratamento do câncer como causas comuns de morbidade esquelética em pacientes submetidos à terapia hormonal prolongada para CaP avançado⁽³⁾.

O tratamento hormonal andrógeno-supressor é efetivo em 70%-80% desses casos, porém a duração média da resposta é de 12 a 18 meses e a sobrevida de dois a três anos⁽⁸⁾. Nos

pacientes que apresentam falha terapêutica, a hormonioterapia de 2ª linha tem respostas em geral efêmeras em 15%-25% dos casos⁽⁹⁾.

Analgésicos narcóticos podem ser empregados visando palição dos sintomas, mas são frequentemente associados a efeitos colaterais e a desenvolvimento de dependência, o que restringe suas indicações^(9,10).

Radioterapia externa em geral é efetiva em pacientes com número limitado de metástases, porém em enfermos com lesões disseminadas seu emprego é limitado pela toxicidade sistêmica e a tecidos vizinhos, quando doses efetivas são necessárias^(7,10).

Bisfosfonatos têm se mostrado úteis na redução da morbidade óssea, diminuindo a perda da sua densidade. Esses efeitos podem oferecer, secundariamente, alívio de sintomas ósseos. Alguns estudos comprovam estes benefícios no controle da dor ou na diminuição do uso e quantidade de analgésicos^(4,11).

O CoBEU se reuniu em junho de 2004 para, de forma sistemática, mapear as informações científicas de melhor qualidade sobre o câncer da próstata metastático e realizar uma compilação útil à prática clínica cotidiana.

COMITÊ BRASILEIRO DE ESTUDOS EM URO-ONCOLOGIA (COBEU)

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU] - Presidente
Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Secretário
Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]
Francisco Bretas [TiSBU]
Marcus Sadi [TiSBU]
Walter Koff [TiSBU]
Otávio Clark [Oncologista]

CONVIDADO DO III COBEU

Álvaro Sarkis

MÉTODO

Para uma visão esquemática do método utilizado pelo CoBEU, ver figura.

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos. Mais de 3.000 referências foram recuperadas pelas estratégias de busca, que foram filtradas e 263 foram inicialmente selecionadas. A estas, foram adicionadas mais 38 referências de conhecimento do especialista e que não haviam sido recuperadas nas buscas em bases de dados, totalizando 301 artigos estudados.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões. Durante o encontro cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho e foi feita uma discussão entre os membros, que fizeram as modificações que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros. Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida

com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*⁽¹²⁾, reproduzido na Tabela 1, com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente⁽¹³⁾. Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*⁽¹²⁾ (Tabela 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não. Este e os outros trabalhos do COBEU podem ser vistos na home page www.evidencias.com.br/cobeu.htm. O CoBEU pode ser contatado pelo e-mail cobeu@evidencias.com.br. Críticas e sugestões são muito bem-vindas.

Apesar de contarmos com o apoio da indústria farmacêutica, esta não teve qualquer influência sobre as informações apresentadas, na discussão nem na redação do texto, formal ou informal.

PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Há indicação de quimioterapia para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à hormonioterapia? Se sim, quais esquemas e doses, e qual benefício deve-se esperar?
2. Há indicação de uso de radioisótopos no tratamento do

câncer de próstata metastático? Se sim, qual o benefício que se deve esperar? Se sim, estes devem ser administrados antes, após ou concomitantes à quimioterapia?

3. Quais são os exames laboratoriais e de imagem necessários para o diagnóstico e acompanhamento de metástases viscerais e ósseas do câncer da próstata? Qual



intervalo de solicitação?

4. Há indicação de uso de bisfosfonatos para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à hormonioterapia? Se sim, quais esquemas e doses e qual benefício deve-se esperar?

5. Há indicação de vacinas ou outras modalidades de

imunoterapia no câncer de próstata metastático? Se sim, quais esquemas e doses, e qual benefício deve-se esperar?

6. Quando indicar intervenção em caso de metástase em coluna vertebral? Qual a intervenção preferida (cirurgia ou radioterapia)? Quais as intervenções de suporte devem ser usadas (corticóides, etc.)?

Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises
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

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acúria <u>ou</u> ao menos um estudo de acúria bem desenhado, com tamanho de amostra adequado	A
2	Revisão sistemática de estudos de corte <u>ou</u> ao menos um estudo comparativo duplo-cego	B
3	Estudos de acúria onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes	B
4	Estudos de acúria onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas	D

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52(1):23-47.
2. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2989-94.
3. Saad F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 21):19-27.
4. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4277-84.
5. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167(5):1952-6.
6. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1005-7.
7. Campa JA, 3rd, Payne R. The management of intractable bone pain: a clinician's perspective. *Semin Nucl Med* 1992;22(1):3-10.
8. Porter AT, Ben-Josef E, Davis L. Systemic administration of new therapeutic radioisotopes, including phosphorus, strontium, samarium, and rhenium. *Curr Opin Oncol* 1994;6(6):607-10.
9. Goodman A, Gilman L, Rall T, Murad F, Nies A. The pharmacological basis of therapeutics. New York: MacMillan Publishing 1991.
10. Glover D, Grabelsky S, Glick J. Oncological emergencies and special complications. In: Calabresi P SP, editor. *Medical Oncology*. New York: McGraw Hill 1993;1021-72.
11. Saad F. Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):145-52.
12. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford University <http://minerva.inervation.com/cebm/docs/levels.html>. In: 2002.
13. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: COBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia 2002.

1. HÁ INDICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À HORMONIOTERAPIA?

O tratamento quimioterápico para o câncer da próstata foi avaliado pela primeira vez em um estudo randomizado no ano de 1976, quando Schmidt et al. publicaram os resultados de um estudo comparando ciclofosfamida ou fluorouracil vs. hormônios⁽¹⁾. Houve apenas 7% de respostas objetivas. Ao longo dos anos, várias estratégias de quimioterapia, isoladas ou em combinação, foram tentadas, entre elas - doxorubicina⁽²⁾, estramustina⁽³⁻⁵⁾, mitomicina^(6,7) e outras⁽⁸⁻¹⁵⁾. Os resultados de todos estes estudos, seja com medicação única ou combinada, foram desapontadores. Na década de 1990 foram realizados estudos randomizados com uso de mitoxantrona combinada com outros agentes, principalmente com a prednisona, que mostraram melhora de qualidade de vida, porém sem efeito na sobrevida⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ (NE 2). Desde então, o tratamento com mitoxantrona e prednisona é usado em vários locais como o padrão para o câncer da próstata metastático resistente às manipulações hormonais⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Estudos randomizados recentes, avaliando novos agentes, como doxorubicina lipossomal⁽¹⁹⁾ e oxaliplatina⁽²⁰⁾ têm sido feitos, porém ainda não há resultados conclusivos nem em relação à sobrevida nem quanto à qualidade de vida.

O uso de mitoxantrona no tratamento do câncer da próstata foi avaliado em pelo menos quatro estudos randomizados^(16-18,21). Dois destes^(17,18) randomizaram pacientes com neoplasia de próstata avançada hormônio-independente para receberem a combinação de mitoxantrona 12 mg/m² a cada 21 dias com prednisona ou prednisona apenas. Na comparação, não houve ganho de sobrevida em nenhum dos dois estudos (NE 2). O estudo de Tannock⁽¹⁷⁾ avaliou a qualidade de vida em 161 destes pacientes. Todos tinham dor no início do estudo. O resultado favoreceu o grupo que recebeu mitoxantrona com prednisona em termos de melhora de dor e uso de analgésicos (NE 2). O estudo de Berry⁽¹⁸⁾ incluiu 121 homens, todos assintomáticos. Não fez avaliação de qualidade de vida, mas detectou diferenças significativas em termos de resposta, medida pelo antígeno prostático

específico (PSA) (NE 2). Os outros dois estudos publicados sobre uso de mitoxantrona não avaliaram o carcinoma de próstata metastático hormônio-independente^(16,21).

Dois estudos randomizados, apresentados no congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO-2004)^(22,23), compararam a eficácia do docetaxel com a da mitoxantrona em pacientes com câncer da próstata metastático hormônio-independente. Pela primeira vez houve clara demonstração de ganho de sobrevida com o uso de quimioterapia nesses pacientes. O estudo de Petrylak⁽²³⁾ comparou a combinação de docetaxel com estramustina contra mitoxantrona e prednisona. Setecentos e setenta pacientes foram incluídos. Diferenças significativas do ponto de vista estatístico favoreceram os pacientes que receberam docetaxel com estramustina: melhor sobrevida e melhor sobrevida livre de doença. A sobrevida mediana foi de 18 meses para os pacientes que receberam docetaxel e estramustina contra 15 meses para os pacientes que receberam mitoxantrona e prednisona (NE 1). Os pacientes que receberam docetaxel apresentaram toxicidade relacionada ao tratamento significativamente superior aos que receberam mitoxantrona.

O estudo de Eisenberger⁽²²⁾ randomizou 1.006 pacientes para receberem três diferentes esquemas de quimioterapia, todos com prednisona mais:

- a. docetaxel a cada três semanas;
- b. docetaxel semanal ou
- c. mitoxantrona a cada três semanas.

Os pacientes que receberam docetaxel a cada três semanas tiveram melhor sobrevida, melhor controle da dor e melhor resposta, medida pelo PSA, comparados aos que receberam mitoxantrona. A sobrevida mediana foi de 18,9 meses para os pacientes que receberam docetaxel contra 16,4 meses para os que receberam mitoxantrona (NE 1). Não houve diferenças entre o grupo que recebeu docetaxel semanal e o grupo que recebeu mitoxantrona (NE 1). A toxicidade do

tratamento foi maior e mais grave nos pacientes que receberam docetaxel a cada três semanas (NE 1).

RECOMENDAÇÃO DO COBEU

Pacientes com neoplasia de próstata metastática hormônio-independente, principalmente aqueles que apresentam sintomas, devem preferencialmente receber quimioterapia com intuito de paliar sintomas e obter um aumento de sobrevida estimado em dois meses (nível de evidência 1; grau de recomendação A). Os estudos que incluíram docetaxel a cada três semanas foram os que mostraram ganho de sobrevida. As combinações de mitoxantrona continuam como uma opção, particularmente quando há preocupações quanto à toxicidade.

REFERÊNCIAS

1. Schmidt JD, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Scott WW, Murphy GP. Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. *Urology* 1976;7(6):602-10.
2. Chlebowski RT, Hestorff R, Sardoff L, Weiner J, Bateman JR. Cyclophosphamide (NSC 26271) versus the combination of adriamycin (NSC 123127), 5-fluorouracil (NSC 19893), and cyclophosphamide in the treatment of metastatic prostatic cancer: a randomized trial. *Cancer* 1978;42(6):2546-52.
3. Edsmyr F, Esposti PL, Johansson B, Strindberg B. Clinical experimental randomized study of 2.6-cis-diphenylhexamethylcyclotetrasiloxane and estramustine-17-phosphate in the treatment of prostatic carcinoma. *J Urol* 1978;120(6):705-7.
4. Murphy GP, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Schmidt JD, Soloway MS et al. The use of estramustine and prednimustine versus prednimustine alone in advanced metastatic prostatic cancer patients who have received prior irradiation. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1978;70:69-71.
5. Andersson L, Berlin T, Boman J, Collste L, Edsmyr F, Esposti PL et al. Estramustine versus conventional estrogenic hormones in the initial treatment of highly or moderately differentiated prostatic carcinoma. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980;55:143-5.
6. Boel K, Van Poppel H, Goethuys H, Derluyn J, Vandembroucke F, Popelier G et al. Mitomycin C for metastatic prostate cancer: final analysis of a randomized trial. *Anticancer Res* 1999;19(3B):2157-61.
7. de Reijke TM, Keuppens FI, Whelan P, Kliment J, Robinson MR, Rea LA et al. Orchiectomy and orchiectomy plus mitomycin C for metastatic prostate cancer in patients with poor prognosis: the final results of a European Organization for Research in Cancer Therapy Genitourinary Group Trial. *J Urol* 1999;162(5):1658-64; discussion 1664-5.
8. Kasimis BS, Miller JB, Kaneshiro CA, Forbes KA, Moran EM, Metter GE. Cyclophosphamide versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM') in the treatment of hormone-resistant metastatic carcinoma of the prostate: a preliminary report of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1985;3(3):385-92.
9. Page JP, Levi JA, Woods RL, Tattersall MN, Fox RM, Coates AS. Randomized trial of combination chemotherapy in hormone-resistant metastatic prostate carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69(1):105-7.
10. Torti FM, Shortliffe LD, Carter SK, Hannigan JF, Jr., Aston D, Lum BL et al. A randomized study of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in endocrine-unresponsive metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* 1985;56(11):2580-6.
11. Pummer K. Epirubicin plus flutamide and orchidectomy in previously untreated advanced prostatic cancer. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 6):26-8.
12. Rangel C, Matzkin H, Soloway MS. Experience with weekly doxorubicin (adriamycin) in hormone-refractory stage D2 prostate cancer. *Urology* 1992;39(6):577-82.
13. Newling DW, Fossa SD, Tunn UW, Kurth KH, de Pauw M, Sylvester R. Mitomycin C versus estramustine in the treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer: the final analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, genitourinary group prospective randomized phase III study (30865). *J Urol* 1993;150(6):1840-4.
14. Vandembroucke F, Van Poppel H, Derluyn J, Popelier G, Casselman J, Billiet I et al. Interim results on a randomized trial of mitomycin C in combination with orchidectomy for newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1995;18(3):263-6.
15. Sagaster P, Flamm J, Micksche M, Fritz E, Donner G, Ludwig H. Maximal androgen blockade in combination with methotrexate for treatment of metastatic prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(3):171-76.
16. Wang J, Halford S, Rigg A, Roylance R, Lynch M, Waxman J. Adjuvant mitozantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86(6):675-80.
17. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-64.
18. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002;168(6):2439-43.
19. Harris KA, Harney E, Small EJ. Liposomal doxorubicin for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(1):37-41.
20. Droz JP, Muracciole X, Mottet N, Ould Kaci M, Vannetzel JM, Albin N et al. Phase II study of oxaliplatin versus oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil in hormone refractory metastatic prostate cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14(8):1291-8.
21. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno

L, Moore MJ et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3335-42.

22. Eisenberger MA, Wit RD, Berry W, Bodrogi I, Pluzanska A, Chi K et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) + prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC).

In: ASCO Annual Meeting; 2004; New Orleans, LA-USA: American Society of Clinical Oncology 2004;Ab#4.

23. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M, Lara PN, Jones J, Talpin ME et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine (E) versus mitoxantrone (M)/prednisone(p) in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). In: ASCO Annual Meeting; 2004; New Orleans, LA-USA: American Society of Clinical Oncology 2004;Ab#3.

2. HÁ INDICAÇÃO DE USO DE RADIOISÓTOPOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO? SE SIM, ESTES DEVEM SER ADMINISTRADOS ANTES, APÓS OU AO MESMO TEMPO DA QUIMIOTERAPIA?

O uso sistêmico de radioisótopos tem sido preconizado nos últimos anos como forma terapêutica da dor em metástases ósseas de difícil controle medicamentoso ou com radioterapia externa⁽¹⁻³⁾.

As contra-indicações mais destacadas ao seu emprego como modalidade única são os casos de fraturas, compressão medular ou em pacientes cujas lesões têm componente significativo de infiltração neoplásica extra-óssea. Nestas situações sua eficácia é muito reduzida⁽³⁾ (NE 2).

Enfermos com alterações hematológicas, função renal deficiente ou expectativa de vida muito curta (< 6 semanas) têm, igualmente, indicação limitada. Uma vez que o cálcio compete na captação com os radioisótopos, medicações que contenham esse elemento devem ser interrompidas pelo menos duas semanas antes do tratamento⁽⁴⁾.

Vários radioisótopos são empregados no tratamento de metástases ósseas e dados da literatura sugerem que todos têm eficácia e efeitos adversos equivalentes. Existem dois grupos principais: isótopos de elementos com tropismo ósseo (estrôncio - ⁸⁹Sr; fósforo - ³²P) e aqueles que têm essa propriedade quando conjugados (samário - ¹⁵³Sm; rênio - ¹⁸⁶Re)⁽¹⁾.

HÁ INDICAÇÃO DE USO DE RADIOISÓTOPOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO?

Existem evidências de que os radioisótopos mostram eficácia quando consideramos melhora das dores ósseas e qualidade de vida que constituem, na atualidade, o principal foco da terapia na doença metastática, principalmente após a falha do tratamento hormonal, como veremos a seguir.

Esta modalidade terapêutica apresenta dois fortes argumentos:

- a. tem ação em todos os locais envolvidos;
- b. a absorção preferencial seletiva nas lesões diminui o dano aos tecidos normais^(2,5).

Estudo prospectivo, randomizado, comparando radioisótopos com ⁸⁹Sr em pacientes com dor óssea e portadores de câncer metastático hormônio-independente mostrou melhora significativa da dor com o uso de radioisótopos em comparação com placebo. Estes resultados são semelhantes aos obtidos com radioterapia externa, com duração de resposta > três meses⁽³⁾ (NE 1). Estudo semelhante com 111 pacientes comparando radioisótopos (¹⁸⁶Re) com placebo demonstrou efeito significativo no controle da dor no grupo tratado⁽⁶⁾ (NE 2). O ⁸⁹Sr pode causar mielodpressão, cujas seqüelas são incomuns, porém podem interferir com quimioterapia sistêmica quando indicada^(3,6) (NE 1).

Outra pesquisa randomizada com 49 pacientes com mesmo quadro clínico tratados com ⁸⁹Sr ou placebo não mostrou eficácia analgésica expressiva dos radioisótopos⁽⁷⁾ (NE 2). Uma revisão da literatura concluiu que não há diferenças entre os diversos radioisótopos usados na prática, quanto a sua eficácia e segurança⁽⁸⁾ (NE 4).

Um estudo randomizado mostrou que a indicação de reaplicações de radioterapia externa em metástases múltiplas com sintomas dolorosos pode ser postergada com o emprego complementar de radioisótopos (⁸⁹Sr) (35 x 20 semanas, p = 0,006)⁽⁹⁾ (NE 2). Este mesmo estudo mostrou que em metástases ósseas clinicamente localizadas os efeitos paliativos da radioterapia local e radioisótopos são semelhantes, porém os custos menores da radioterapia favorecem sua indicação⁽⁹⁾ (NE 2).

RECOMENDAÇÃO DO COBEU

O uso de radioisótopos é recomendável em pacientes portadores de carcinoma metastático hormônio-refratário da próstata que tenham lesões ósseas múltiplas e queixas dolorosas que não respondem aos analgésicos convencionais (nível de evidência 1; grau de recomendação A).

HÁ INDICAÇÃO DO USO DE RADIOISÓTOPOS COM QUIMIOTERAPIA? SE SIM, ESTES DEVEM SER ADMINISTRADOS ANTES, APÓS OU AO MESMO TEMPO?

Em estudo fase 2 uniinstitucional, 103 pacientes receberam quimioterapia de indução com cetozonazol, doxorubicina, estramustina e vimblastina. Destes, 72 demonstraram resposta inicial efetiva com estabilização da moléstia ou mesmo regressão clínica e foram randomizados para receber apenas doxorubicina ou doxorubicina + ⁸⁹Sr. Observou-se que a média global de sobrevida foi de 17,5 meses contra 27 meses no grupo da combinação doxorubicina + ⁸⁹Sr⁽¹⁰⁾. Este estudo, porém, apresenta problemas metodológicos que impedem conclusões definitivas.

Outro trabalho não randomizado relata os resultados do uso de ⁸⁹Sr associado a estramustina e vimblastina em 40 pacientes. Estes agentes, além do efeito citostático, mostraram propriedades radiosensibilizadoras. A queda do PSA ocorreu em 48% dos pacientes e apenas 22% destes requereram subsequente radiação paliativa, sugerindo benefício significativo na resposta aos radioisótopos. Estes efeitos necessitam de estudos randomizados para permitir uma melhor interpretação⁽¹¹⁾ (NE 3).

Estes estudos^(10,11) sugerem que a associação de radioisótopos e quimioterápicos tem efeito sinérgico no tratamento do câncer metastático após o escape à hormonioterapia.

Quanto ao momento para emprego da quimioterapia, não existem estudos de boa qualidade que possam indicar com certeza a melhor abordagem. Entretanto, a mielossupressão que a aplicação de radioisótopos provoca pode impedir a subsequente aplicação de quimioterapia. Assim, não havendo contra-indicações, a quimioterapia deve preceder o uso de radioisótopos.

RECOMENDAÇÃO DO COBEU

Para pacientes com metástases ósseas sintomáticas, refratárias ao tratamento hormonal, e que não respondem às medidas antiálgicas convencionais, recomenda-se radioisótopos após a falha da quimioterapia (nível de evidência 3; grau de recomendação B).

REFERÊNCIAS

1. Porter AT, Ben-Josef E, Davis L. Systemic administration of new therapeutic radioisotopes, including phosphorus, strontium, samarium, and rhenium. *Curr Opin Oncol* 1994;6(6):607-10.
2. Ben-Josef E, Porter AT. Radioisotopes in the treatment of bone metastases. *Ann Med* 1997;29(1):31-5.
3. Brundage MD, Crook JM, Lukka H. Use of strontium-89 in endocrine-refractory prostate cancer metastatic to bone. Provincial Genitourinary Cancer Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998;2(2):79-87.
4. Robinson RG, Blake GM, Preston DF, McEwan AJ, Spicer JA, Martin NL et al. Strontium-89: treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *Radiographics* 1989;9(2):271-81.
5. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4277-84.
6. Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186) Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002;43(9):1150-6.
7. Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, Schnorr D, Lips H, Sydow K. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1988;14(7-8):349-51.
8. Carrol PR, Altwen J, Cockett M, Cooperberg Y, Label B, McLeod D et al. Management of Disseminated Prostate Cancer. In: 3rd International Consultation on Prostate Cancer. Paris 2003;251-84.
9. Malmberg I, Persson U, Ask A, Tennvall J, Abrahamsson PA. Painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer: economic costs of strontium-89 and/or external radiotherapy. *Urology* 1997;50(5):747-53.
10. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Pagliaro LC et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357(9253):336-41.
11. Akerley W, Butera J, Wehbe T, Noto R, Stein B, Safran H et al. A multiinstitutional, concurrent chemoradiation trial of strontium-89, estramustine, and vinblastine for hormone refractory prostate carcinoma involving bone. *Cancer* 2002;94(6):1654-60.

3. QUAIS SÃO OS EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE METÁSTASES VISCERAIS E ÓSSEAS NO CÂNCER DA PRÓSTATA? QUAL O INTERVALO DE SOLICITAÇÃO?

Podemos classificar os pacientes com câncer da próstata metastático em dois grupos:

1. aqueles que inicialmente são responsivos ao bloqueio androgênico, mas que têm risco de recidiva e
2. aqueles que apresentam progressão tumoral, apesar do tratamento antiandrogênico, caracterizados como portadores de câncer da próstata hormônio-independente (CAPHI) ^(1,2).

Enquanto a detecção de metástases ósseas e linfonodais nos pacientes com câncer da próstata avançado, ainda sem tratamento, é de importância crítica para a seleção da terapêutica apropriada, a avaliação dos pacientes portadores de CAPHI representa um grande dilema clínico, devido a vários fatores: a heterogeneidade tumoral; a inexistência de consenso sobre fatores mensuráveis de resposta terapêutica, em parte relacionada com a baixa frequência de metástases viscerais, mesmo na presença de lesões ósseas múltiplas; a falta de marcadores tumorais efetivos que reflitam o *status* da doença e a baixa efetividade dos tratamentos existentes ⁽²⁻⁴⁾.

Fatores prognósticos no câncer da próstata metastático estão relacionados a mecanismos complexos de competição e expansão clonal e de interação com o hospedeiro. Vários foram identificados: o estado clínico geral; a co-morbidade associada; os valores de antígeno prostático específico (PSA) e das fosfatases alcalina e ácida; os níveis de hemoglobina e de desidrogenase láctica (DHL); o grau e local do envolvimento metastático; além dos sintomas sistêmicos secundários à doença metastática ⁽³⁾.

QUAIS OS EXAMES LABORATORIAIS NECESSÁRIOS E SEU INTERVALO?

PSA

É o exame laboratorial de eleição para o diagnóstico do câncer da próstata. Pacientes com níveis de PSA entre 4 e 20 ng/mL têm uma chance de 5% a 12% de apresentarem anormalidades no mapeamento ósseo e/ou tomografia abdominopélvica. Quando estes valores são superiores a 50 ng/mL as chances são de 38% e 36%, respectivamente, e até 80% dos pacientes com metástases ósseas têm níveis de PSA superiores a 100 ng/mL ⁽⁵⁻⁹⁾.

Para os pacientes com câncer de próstata metastático, virgens de tratamento hormonal, o valor inicial do PSA não tem relação com o prognóstico da doença ^(10,13) (NE 1). Por outro lado, o valor do PSA após o tratamento hormonal tem importância prognóstica. Índices de 1 ng/mL, 4 ng/mL ou 10 ng/mL têm sido utilizados para detectar recidiva, mas as melhores evidências mostram que pacientes que apresentam dois valores sequencialmente repetidos, menores do que 10 ng/mL, entre três e seis meses após o início do tratamento, têm menor chance de progressão da doença. Após obtenção do *nadir* do PSA, uma elevação superior a 30% (somente com valores de PSA > 4 ng/mL) promove uma chance 2,6 vezes maior de morte específica por câncer da próstata em cinco anos ^(10,13,14) (NE 1).

Os pacientes com CAPHI são caracterizados por duas ou três elevações consecutivas do PSA, obtidas com intervalo mínimo de duas semanas, apesar da manutenção e manipulação do bloqueio androgênico inicial ^(15,16). É difícil interpretar os valores absolutos do PSA nestes pacientes, pois há uma menor produção desta proteína neste estágio e suas alterações podem simplesmente refletir

mudanças protéicas estruturais e não volume tumoral⁽²⁾. Apesar disso, existe a aceitação de que uma queda igual ou superior a 50% dos valores iniciais do PSA, mantida por oito semanas, representa uma adequada resposta parcial à terapêutica instituída; níveis menores do que 4 ng/mL significam respostas completas. Ambas as situações correlacionam-se com maior sobrevivência⁽²⁾ (NE 1).

Demais exames incluem fosfatase alcalina, fosfatases ácidas, hemograma e desidrogenase láctica. Não existem evidências de que estes exames tenham valor prognóstico independente em análises multivariadas, exceto pela fosfatase alcalina^(5,8,17-34). Não existem informações adequadas sobre os intervalos de realização destes exames.

QUAIS OS EXAMES DE IMAGEM NECESSÁRIOS E SEU INTERVALO?

MAPEAMENTO ÓSSEO

Somente 15% a 20% dos pacientes com câncer da próstata têm metástases viscerais identificáveis, enquanto a grande maioria apresenta comprometimento do esqueleto^(19,35,36).

Por isso, é clássica a necessidade de excluir lesões ósseas nestes casos. O mapeamento ósseo tem uma alta sensibilidade, capaz de detectar até 98% das metástases⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Radiografias simples podem ser complementares, mas pelo menos 30% das áreas comprometidas no mapeamento ósseo não são visibilizadas neste exame⁽⁴¹⁾. Enquanto alguns estudos recomendam sempre obter-se um mapeamento ósseo de base, antes do início de qualquer tratamento^(38,42,43), informações atuais sugerem que:

- a. quando o PSA for menor do que 10 ng/mL,
- b. o escore de Gleason da biópsia prostática for menor do que sete,
- c. o tumor estiver restrito a um só lobo da glândula e
- d. não for palpável no toque retal, o risco de metástases ósseas é inferior a 1% e este exame deve ser omitido⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (NE 1).

Quando utilizado para seguimento dos pacientes após instituição da terapêutica apropriada, pode definir critérios de progressão da doença. Nestes casos, um aumento de captação do radioisótopo maior do que 25% sugere progressão, enquanto regressão parcial é caracterizada por uma redução de 50%⁽⁴⁷⁾ (NE 2). Não existem informações atuais acerca do intervalo de tempo recomendado para repetição de mapeamento ósseo.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC) E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

A TC é útil na detecção de metástases extra-ósseas nos pacientes com câncer da próstata avançado, em especial naqueles de alto risco (T3-T4, PSA > 10 ng/mL, Gleason > 6)⁽³⁵⁾. A RM do abdome e pélvis tem acurácia igual ou superior à da TC e, quando realizada, prescinde o seu uso⁽⁴⁶⁾. A RM é o exame de imagem mais sensível para confirmar a presença de metástases ósseas suspeitas no mapeamento⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾ (NE 1).

Não existem informações adequadas sobre o intervalo de tempo ideal para a realização destes exames de imagem. Estes estudos são realizados a critério clínico.

PROSTASCINT

Este mapeamento baseia-se no uso de um anticorpo monoclonal contra o antígeno prostático de membrana marcado com índio (PSMA- In¹¹¹), que é uma proteína fortemente expressada pela membrana das células de carcinoma da próstata e em um grau menor também pelas hiperplásicas. Está aprovado pelo FDA para detecção de câncer da próstata recidivado ou metastático de partes moles^(27,52-58). Entretanto, vários problemas técnicos existem e o real valor deste método de imagem ainda não está bem definido.

PET-SCAN

A reconstrução de imagens e sua resolução apresentaram grande melhora nos últimos anos com os novos radiotraçadores utilizados, tais como a metionina, acetato e colina^(53,59,60). Entretanto, a real utilidade deste método de imagem para pacientes com câncer da próstata metastático ainda não foi definida⁽⁶¹⁾.

RECOMENDAÇÃO DO COBEU

Para pacientes com câncer de próstata metastático, hormônio-sensíveis, recomenda-se dosagem de PSA a cada três meses e mapeamento ósseo se houver elevação do PSA e/ou aparecimento de sintomas ósseos (nível de evidência 5; grau de recomendação D).

Para pacientes com câncer de próstata metastático, hormônio-independente, os exames referidos devem ser realizados a critério clínico (nível de evidência 5; grau de recomendação D).

REFERÊNCIAS

1. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998;160(4):1220-9.
2. Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995;46(2):142-8.
3. Petrylak DP, Scher HI, Li Z, Myers CE, Geller NL. Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone-refractory prostatic cancer treated with single-agent chemotherapy. *Cancer* 1992;70(12):2870-8.
4. Swindle PW, Kattan MW, Scardino PT. Markers and meaning of primary treatment failure. *Urol Clin North Am* 2003;30(2):377-401.
5. Akimoto S, Furuya Y, Akakura K, Shimazaki J, Ito H. Relationship between prostate-specific antigen, clinical stage, and degree of bone metastasis in patients with prostate cancer: comparison with prostatic acid phosphatase and alkaline phosphatase. *Int J Urol* 1997;4(6):572-5.
6. Arai Y, Yoshiki T, Yamabe H, Yoshida O. Value of prostate-specific antigen measurements in predicting lymph node involvement in prostatic cancer. *Urol Int* 1990;45(6):356-60.
7. Aziz DC, Barathur RB. Prostate-specific antigen and prostate volume: a meta-analysis of prostate cancer screening criteria. *J Clin Lab Anal* 1993;7(5):283-92.
8. Barichello M, Gion M, Bonazza A, Delli Ponti US, Bolgan A, Contemori GP et al. Prostate-specific antigen as a unique routine test in monitoring therapy for inoperable prostate cancer: comparison with radionuclide bone scan and prostatic acid phosphatase. *Eur Urol* 1995;27(4):295-300.
9. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223-7.
10. Castaldo G, Cecere G, di Fusco V, Prezioso D, d'Armiento M, Salvatore F. Prostate-specific antigen (protein and mRNA) analysis in the differential diagnosis and staging of prostate cancer. *Clin Chim Acta* 1997;265(1):65-76.
11. Eisenberger M, Crawford E, McLeod D. The prognostic significance of prostate specific antigen in stage D2 prostate cancer: Interim evaluation of intergroup 0105. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:236.
12. Lee CT, Oesterling JE. Diagnostic markers of prostate cancer: utility of prostate-specific antigen in diagnosis and staging. *Semin Surg Oncol* 1995;11(1):23-35.
13. Pantelides ML, Bowman SP, George NJ. Levels of prostate specific antigen that predict skeletal spread in prostate cancer. *Br J Urol* 1992;70(3):299-303.
14. Collette L, de Reijke TM, Schroder FH. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol* 2003;44(2):182-9; discussion 189.
15. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000;164(4):1248-53.
16. Bublely GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3461-7.
17. Cooper EH, Whelan P, Purves D. Bone alkaline phosphatase and prostate-specific antigen in the monitoring of prostate cancer. *Prostate* 1994;25(5):236-42.
18. Diaz-Martin MA, Traba ML, De La Piedra C, Guerrero R, Mendez-Davila C, De La Pena EG. Aminoterminal propeptide of type I collagen and bone alkaline phosphatase in the study of bone metastases associated with prostatic carcinoma. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(2):125-32.
19. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999;26(2):303-10, viii.
20. Imai K, Tomaru Y, Ohnuki T, Yamanaka H, Sakai H, Kanetake H et al. Significance of a new stratification of alkaline phosphatase and extent of disease in patients with prostate carcinoma with bone metastasis. *Cancer* 1992;69(12):2983-9.
21. Koizumi K, Uchiyama G, Komatsu H. Scintigraphic changes in bone metastasis from prostate cancer after hormonal therapy—comparison with tumor markers and bone X-ray. *Ann Nucl Med* 1994;8(4):225-30.
22. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996;155(4):1348-51.
23. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999;26(6):625-32.
24. Merrick MV, Ding CL, Chisholm GD, Elton RA. Prognostic significance of alkaline and acid phosphatase and skeletal scintigraphy in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1985;57(6):715-20.
25. Morote J, Lorente JA, Encabo G. Prostate carcinoma staging. Clinical utility of bone alkaline phosphatase in addition to prostate specific antigen. *Cancer* 1996;78(11):2374-8.
26. Murphy GP, Troychak MJ, Cobb OE, Bowes VA, Kenny RJ, Barren RJ, 3rd et al. Evaluation of PSA, free PSA, PSMA, and total and bone alkaline phosphatase levels compared to bone scans in the management of patients with metastatic prostate cancer. *Prostate* 1997;33(2):141-6.
27. Murphy GP, Snow PB, Brandt J, Elgamal A, Brawer MK. Evaluation of prostate cancer patients receiving multiple staging tests, including ProstaScint scintiscans. *Prostate* 2000;42(2):145-9.
28. Wechsel HW, Petri E, Bichler KH. Skeletal alkaline phosphatase: a marker for individual follow-up in patients with advanced prostatic cancer. *Urol Int* 1997;58(2):80-3.
29. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2653-5.
30. Wolff JM, Ittel T, Borchers H, Brauers A, Jakse G.

Efficacy of skeletal alkaline phosphatase and prostate-specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in cancer of the prostate. *Urol Int* 1998;61(1):12-6.

31. Wolff JM, Ittel TH, Boeckmann W, Habib FK, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1997;17(4B):2995-7.

32. Wolff JM, Ittel T, Boeckmann W, Reinike T, Habib FK, Jakse G. Skeletal alkaline phosphatase in the metastatic workup of patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30(3):302-6.

33. Wolf JS, Jr., Shinohara K, Carroll PR, Narayan P. Combined role of transrectal ultrasonography, Gleason score, and prostate-specific antigen in predicting organ-confined prostate cancer. *Urology* 1993;42(2):131-7.

34. Wirtz DC, Wolff JM, Ittel TH, Jakse G, Niethard FU. [Is skeletal alkaline phosphatase a valid staging marker in detection of osteoblastic skeletal metastases of prostate carcinoma?]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1998;136(3):255-9.

35. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Shulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981;18(3):305-8.

36. Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, Piers DA, Mensink HJ. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int* 2001;88(3):226-30.

37. Boughattas S, Letaief B, Hassine H, Chatti K, Essabah H. Bone scan in initial staging of prostate cancer. *Tunis Med* 2003;81(6):400-6.

38. Gerber G, Chodak GW. Assessment of value of routine bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1991;37(5):418-22.

39. Lobo G, Ladron de Guevara D, Salgado G, Donoso G, Bagus F. [Bone scintigraphy in prostatic cancer. Correlation with clinical and laboratory features and with survival]. *Rev Med Chil* 1999;127(2):181-8.

40. Rudoni M, Antonini G, Favro M, Baroli A, Brambilla M, Cardani G et al. The clinical value of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 1995;22(3):207-11.

41. Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003;23(5b):4095-9.

42. Haukaas S, Roervik J, Halvorsen OJ, Foelling M. When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer? *Br J Urol* 1997;79(5):770-6.

43. Lin K, Szabo Z, Chin BB, Civelek AC. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1999;24(8):579-82.

44. Oesterling JE. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):705-11.

45. Oommen R, Geethanjali FS, Gopalakrishnan G, Chacko N, John S, Kanagasabapathy AS et al. Correlation of serum prostate specific antigen levels and bone scintigraphy in

carcinoma prostate. *Br J Radiol* 1994;67(797):469-71.

46. Tuzel E, Sevinc M, Obuz F, Sade M, Kirkali Z. Is magnetic resonance imaging necessary in the staging of prostate cancer? *Urol Int* 1998;61(4):227-31.

47. Lund F, Smith PH, Suci S. Do bone scans predict prognosis in prostatic cancer? A report of the EORTC protocol 30762. *Br J Urol* 1984;56(1):58-63.

48. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1595-607.

49. Scutellari PN, Addonisio G, Righi R, Giganti M. [Diagnostic imaging of bone metastases]. *Radiol Med (Torino)* 2000;100(6):429-35.

50. Bares R. Skeletal scintigraphy in breast cancer management. *Q J Nucl Med* 1998;42(1):43-8.

51. Gold RI, Seeger LL, Bassett LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am* 1990;28(2):471-83.

52. Bander NH. Current status of monoclonal antibodies for imaging and therapy of prostate cancer. *Semin Oncol* 1994;21(5):607-12.

53. Elgamel AA, Troychak MJ, Murphy GP. ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: analysis of 136 scans of 100 patients. *Prostate* 1998;37(4):261-9.

54. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD et al. Multicenter radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998;83(4):739-47.

55. Jani AB, Spelbring D, Hamilton R, Blend MJ, Pelizzari C, Brendler C et al. Impact of radioimmunoscintigraphy on definition of clinical target volume for radiotherapy after prostatectomy. *J Nucl Med* 2004;45(2):238-46.

56. Manyak MJ, Hinkle GH, Olsen JO, Chiaccherini RP, Partin AW, Piantadosi S et al. Immunoscintigraphy with indium-111-capromab pendetide: evaluation before definitive therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 1999;54(6):1058-63.

57. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;94(4):987-96.

58. Rosenthal SA, Haseman MK, Polascik TJ. Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. *Tech Urol* 2001;7(1):27-37.

59. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 2001;45(1):27-37.

60. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int* 2003;70(4):311-5.

61. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res* 2000;20(3B):2189-92

4. HÁ INDICAÇÃO DE USO DE BISFOSFONATOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À HORMONIOTERAPIA? SE SIM, QUAIS ESQUEMAS E DOSES E QUAL BENEFÍCIO DEVE-SE ESPERAR; SE NÃO, POR QUE NÃO?

Às complicações esqueléticas que resultam das lesões ósseas metastáticas do câncer da próstata acrescenta-se a perda óssea associada à idade e ao tratamento do câncer como causas comuns de morbidade esquelética em pacientes submetidos à terapia hormonal prolongada para câncer da próstata (CaP) avançado⁽¹⁾. O bloqueio hormonal administrado por longo tempo diminui a densidade mineral óssea e aumenta o risco de fraturas⁽²⁾. Por sua vez, as fraturas esqueléticas em homens com CaP estão associadas negativamente com a sobrevida global desses pacientes, independente de outros fatores prognósticos, incluindo estágio, escore de Gleason e PSA pré-tratamento⁽³⁾.

COMO AGEM OS BISFOSFONATOS?

A terapia com bisfosfonatos diminui a reabsorção óssea, podendo prevenir ou reverter a perda da densidade mineral óssea⁽⁴⁾. O tratamento com bisfosfonatos está associado com redução no número e na atividade dos osteoclastos, devido a efeitos diretos na ação e recrutamento dos osteoclastos, e a efeitos indiretos nos osteoblastos e macrófagos. Portanto, o efeito geral do tratamento com bisfosfonatos é a redução da excessiva renovação celular óssea com preservação da estrutura óssea e mineralização⁽⁵⁾. Sem terapia com bisfosfonatos, os pacientes com metástases ósseas sofrem em média 1,5 eventos relacionados ao esqueleto ao ano⁽⁶⁾. Estes eventos, por definição, incluem: fraturas patológicas; compressão medular; necessidade de cirurgia para tratar ou prevenir fraturas ou compressão medular; necessidade de radioterapia óssea para alívio da dor; mudança na terapia antineoplásica para tratar a dor óssea; hipercalcemia (cálcio sérico > 12.0 mg/dl)^(1,7,8).

BISFOSFONATOS NO CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO HORMÔNIO-RESISTENTE

QUAL O BENEFÍCIO DOS BISFOSFONATOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO NO CÂNCER DA PRÓSTATA?

Estudos clínicos iniciais com bisfosfonatos de primeira geração (clodronato e etidronato) em pacientes com CaP metastático mostraram alguma redução na dor óssea e no uso de analgésicos. No entanto, estes efeitos são geralmente transitórios e não são estatisticamente significativos⁽⁹⁻¹⁶⁾. A biodisponibilidade oral limitada pode ter sido a razão para a eficácia reduzida, e regimes de drogas intravenosas têm sido investigados. No entanto, o clodronato intravenoso não promoveu redução significativa nos níveis de dor, uso de analgésicos ou morbidade esquelética em pacientes com CaP metastático⁽¹⁷⁾ (NE 1).

QUAL O BENEFÍCIO DOS BISFOSFONATOS DE SEGUNDA GERAÇÃO NO CÂNCER DA PRÓSTATA?

O pamidronato, um bisfosfonato de segunda geração, mostrou benefícios clínicos significativos em pacientes com câncer de mama e lesões osteolíticas e no mieloma múltiplo. No entanto, em pacientes com CaP, o pamidronato falhou em demonstrar benefício na palição da dor ou na ocorrência de evento relacionado ao esqueleto^(18,19) (NE 1).

O ibandronato foi avaliado em um estudo prospectivo, não-randomizado, com 26 pacientes com CaP. Resposta paliativa com redução significativa da dor óssea e do consumo de analgésicos foi atingida em 92% dos pacientes⁽²⁰⁾ (NE 3).

QUAL O BENEFÍCIO DOS BISFOSFONATOS DE TERCEIRA GERAÇÃO NO CÂNCER DA PRÓSTATA?

O zoledronato é o bisfosfonato testado mais potente – em modelos pré-clínicos, foi pelo menos 100 vezes mais potente que clodronato ou pamidronato e pelo menos 1.000 vezes mais potente que etidronato⁽²¹⁾. O zoledronato tem demonstrado eficácia clínica em pacientes com lesões líticas e blásticas. Também mostrou ser seguro e efetivo na prevenção de complicações esqueléticas em três estudos randomizados envolvendo mais de 3.000 pacientes com diversas neoplasias⁽²²⁾. O zoledronato reduziu significativamente a incidência de eventos relacionados ao esqueleto, bem como retardou a primeira ocorrência desses eventos^(6,7,22-24) (NE 1).

QUAL O BENEFÍCIO DO ZOLEDRONATO NO CÂNCER DA PRÓSTATA?

Estudo randomizado, controlado com placebo, incluiu 643 pacientes com CaP metastático hormônio-refratário. O zoledronato foi administrado intravenosamente a cada três semanas por 15 meses, em doses de 4 mg ou 8 mg (subseqüentemente reduzido para 4 mg)⁽⁶⁾. O zoledronato foi significativamente mais eficaz que placebo:

- Diminuiu significativamente:
 - A proporção de pacientes que tiveram um ou mais eventos relacionados ao esqueleto;
 - A proporção de pacientes com fraturas patológicas;
 - O risco de complicações esqueléticas;
 - A incidência anual média de evento relacionado ao esqueleto;
 - A taxa anual média de fraturas;
 - Prolongou por mais de quatro meses o tempo para o primeiro evento relacionado ao esqueleto;
 - Dor óssea foi consistentemente menor na análises realizadas aos 3, 9, 21 e 24 meses^(1,6,7) (NE 1).

QUAL A DOSE DE ZOLEDRONATO RECOMENDADA NO CÂNCER DA PRÓSTATA?

A dose recomenda é 4 mg IV a cada três semanas. A dose de 8 mg, testada inicialmente, associou-se com deterioração da função renal, e portanto foi reduzida para 4 mg⁽⁶⁾ (NE 1).

QUAIS OS EFEITOS COLATERAIS DO ZOLEDRONATO?

Os efeitos adversos foram bem tolerados e representados por dor óssea, náusea, constipação, fadiga, anemia, mialgia, vômitos, fraqueza, anorexia e pirexia. No entanto, foram estatisticamente significativos apenas anemia, fadiga, mialgia e pirexia. O zoledronato é seguro e bem tolerado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada^(1,8,25) (NE 1).

BISFOSFONATOS E CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO HORMÔNIO-SENSÍVEL

HÁ INDICAÇÃO DE BISFOSFONATOS NO CÂNCER DA PRÓSTATA METASTÁTICO HORMÔNIO-SENSÍVEL?

Um estudo avaliou o efeito antiosteoporótico do pamidronato em homens com CaP metastático hormônio-sensível. Uma única aplicação IV de 90 mg de pamidronato reduziu significativamente a alta renovação celular óssea e a perda óssea (por pelo menos seis meses), além de aumentar a densidade mineral óssea na coluna lombar e no colo do fêmur⁽²⁶⁾. Os benefícios foram vistos apenas em resultados de exames por imagem.

No Brasil e na Europa, o zoledronato tem sido recomendado para uso em pacientes com metástase óssea secundária a CaP hormônio-sensível para a prevenção de osteoporose⁽²⁵⁾. Já nos EUA as lesões ósseas precisam ter progredido após falha no esquema hormonal para o uso do zoledronato⁽⁸⁾.

Novos estudos são necessários para definir o tempo ótimo de uso, bem como para avaliar se bisfosfonatos podem prevenir o desenvolvimento de metástases em homens com CaP de alto risco não-metastático.

RECOMENDAÇÃO DO COBEU

Para os pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-refratário, sintomáticos ou não, indica-se o uso de zoledronato. As evidências científicas atuais demonstram que este é o único bisfosfonato ativo nesses casos (nível de evidência 1; grau de recomendação A).

Nos pacientes com câncer de próstata metastático, hormônio-sensíveis, sintomáticos ou não, recomenda-se

o uso de bisfosfonatos para prevenir osteopenia (nível de evidência 2; grau de recomendação B).

REFERÊNCIAS

1. Saad F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 21):19-27.
2. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167(5):1952-6.
3. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1005-7.
4. Dawson NA. Therapeutic benefit of bisphosphonates in the management of prostate cancer-related bone disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(5):705-16.
5. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2961-78.
6. 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;94(19):1458-68.
7. Saad F. Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):145-52.
8. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(1):26-34.
9. Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 1989;116:67-72.
10. Kylmala T, Taube T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Elomaa I. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain—a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1997;76(7):939-42.
11. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol* 1992;24(2):159-66.
12. Taube T, Kylmala T, Lamberg-Allardt C, Tammela TL, Elomaa I. The effect of clodronate on bone in metastatic prostate cancer. *Histomorphometric report of a double-blind randomised placebo-controlled study. Eur J Cancer* 1994;30A(6):751-8.
13. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S, Sehlin J, Borghede G, Varenhorst E et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 1997;17(6D):4717-21.
14. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1300-11.
15. Smith JA, Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1989;141(1):85-7.
16. Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002;43(9):1150-6.
17. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3335-42.
18. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4277-84.
19. Major PP, Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol* 2002;25(6 Suppl 1):S10-8.
20. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):231-5.
21. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;170(6 Pt 2):S55-7; discussion S57-8.
22. Lacerna L, Hohneker J. Zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with breast cancer and other solid tumors. *Semin Oncol* 2003;30(5 Suppl 16):150-60.
23. Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002;20 Suppl 2:45-54.
24. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3150-7.
25. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3150-7.
26. Saad F. Bisphosphonates in prostate cancer: where are we and where should we go? *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1262-3.
27. Diamond TH, Winters J, Smith A, De Souza P, Kersley JH, Lynch WJ et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001;92(6):1444-50.

5. HÁ INDICAÇÃO DE VACINAS OU OUTRAS MODALIDADES DE IMUNOTERAPIA NA CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO? SE SIM, QUAIS ESQUEMAS E DOSES, E QUAL BENEFÍCIO DEVE-SE ESPERAR; SE NÃO, POR QUE NÃO?

Numerosas tentativas de empregar tratamentos imunoterápicos no câncer de próstata têm sido descritas na literatura médica recente⁽¹⁻¹²⁾. Todas as publicações até o momento descrevem estudos em Fase I e Fase II, nenhum deles usando as novas terapêuticas em séries grandes e randomizadas⁽¹⁻¹²⁾.

A tabela resume as principais estratégias de tratamento já desenvolvidas nesta área até o presente momento.

Imunoterapia passiva:

1. Anticorpos monoclonais PSMA-específicos (antígeno de membrana prostatoespecífico)
2. Radioimunoterapia com anticorpos monoclonais
3. Imunoterapia adotiva com transferência de células T ativadas contra antígeno PSMA

Imunoterapia ativa:

1. Imunização por vacinas antígeno-específicas:
 - 1.1 Baseadas em DNA
 - 1.2 Baseadas em peptídeos ou proteínas
 - 1.3 Baseadas em vírus ou bactérias
 - 1.4 Baseadas em células dendríticas

2. Imunização por vacinas de células tumorais

Tabela. Estratégias de imunoterapia já desenvolvidas

IMUNOTERAPIA PASSIVA

A imunoterapia passiva envolve a administração de anticorpos monoclonais que são específicos para antígenos tumorais com a finalidade de matar seletivamente as células tumorais.

O alvo mais usado tem sido o antígeno PSMA, que é uma glicoproteína superexpressada pela célula epitelial do adenocarcinoma de próstata. Vários anticorpos anti-PSMA têm sido usados em estudos Fase II com resultados variáveis⁽¹⁻²⁾.

Anticorpos monoclonais anti-PSMA também têm sido

ligados a substâncias radioativas utilizando o que se denomina radioimunoterapia. Kahn *et al.* usaram um peptídeo ligado ao ⁹⁰Yttrium radiativo em oito pacientes, com falha bioquímica pós-prostatectomia, sem eficácia e muita toxicidade⁽³⁾. O'Donnell *et al.* relataram sua experiência em 17 pacientes, sendo 13 com dor óssea importante. Sete destes últimos tiveram melhora ou desaparecimento da dor após quatro semanas, em média, com baixa toxicidade. A dose de irradiação média administrada às lesões foi de 10,5 Gy⁽⁴⁾.

A imunoterapia adotiva é outra forma de imunoterapia passiva, não específica, envolvendo a transferência de linfócitos T ativados. Gong *et al.* geneticamente prepararam células T ativadas contra PSMA e demonstraram lise de células tumorais *in vitro* usando esta técnica⁽⁵⁾.

IMUNOTERAPIA ATIVA

A imunoterapia ativa envolve a administração sistêmica de vacinas de peptídeos ou proteínas ou outros antígenos ao hospedeiro visando provocar resposta imunológica. Para isto, foi inicialmente necessário encontrar antígenos tumorais adequados para servirem de alvo para estes tratamentos. Existem várias maneiras de preparar estas vacinas, mas os métodos mais comuns envolvem os seguintes tipos: vacinas baseadas em DNA, vacinas baseadas em peptídeos ou proteínas recombinantes, vacinas baseadas em vírus ou bactérias e vacinas com antígenos pulsados em células dendríticas⁽¹⁻¹²⁾.

As vacinas baseadas em DNA codificadas para antígenos tumorais têm sido usadas em outros tumores, especialmente quando encapsuladas em lipossomas, mas seu uso em câncer de próstata ainda é inicial.

As vacinas baseadas em peptídeos e proteínas são mais

seguras e de fácil administração⁽¹⁻¹²⁾. A maior parte delas envolve o uso de peptídeos recombinantes de PSA, que *in vitro* provocam respostas imunológicas. Meidenbauer *et al.*, empregando uma vacina baseada em PSA recombinante, conseguiram demonstrar alguma resposta em células T do hospedeiro⁽⁶⁾.

O uso de vetores virais como o vírus da vacina ou adenovírus através de técnicas recombinantes tem sido aplicado no câncer de próstata. Os vírus em geral demonstram alta eficiência na transferência de genes aos alvos específicos. Eder *et al.*, usando um vírus da vacina-PSA recombinante em estudo Fase I, demonstraram pequeno efeito clínico e estabilização do PSA em 14 de 33 pacientes assim tratados⁽⁷⁾. Gulley *et al.* descreveram a indução de células T, PSA-específicas, com vacina semelhante e mostraram que estas células T ativadas podem lisar células tumorais expressando PSA⁽⁸⁾.

Como uma maneira mais fisiológica de apresentar os antígenos peptídeos, a fim de provocar uma resposta no hospedeiro, tem sido utilizadas mais recentemente células dendríticas autólogas. Estas células, derivadas da medula óssea, são as principais células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T, que irão transformá-las em células matadoras (*killer cells*). Lodge *et al.*, em estudo Fase II, usaram células dendríticas ativadas com peptídeos derivados de PSMA, induzindo resposta cutânea aos antígenos e secreção de citocina pelas células T⁽⁹⁾.

Small *et al.* usaram células dendríticas pulsadas com fosfatase ácida prostática recombinante ligada a fator estimulante de granulócito-macrófago em pacientes em estudo Fases I e II. Febre foi o efeito colateral mais importante e todos desenvolveram respostas imunológicas. Metade dos pacientes teve queda do PSA em no mínimo 50% e o resto entre 25% a 49%. Tjoa *et al.* infundiram células dendríticas autólogas pulsadas com HLA-A2 e peptídeo de PSMA e obtiveram respostas em 19 de 62 (30%) pacientes com tumor avançado, mantidas em dez de 19 dos pacientes⁽¹⁰⁾.

O uso de imunoterapia ativa com a administração de vacinas de células tumorais autólogas ou alogênicas modificadas tem sido o caminho mais promissor na terapêutica imunológica nesta doença. Entretanto, existem grandes controvérsias quanto à técnica de estímulo celular. Eaton *et al.* usaram células tumorais alogênicas de três

linhagens diferentes em conjunção com o imunestimulante da *Mycobacterium vaccae* (SRL-172) em 60 pacientes. O tratamento foi bem tolerado e houve várias respostas imunológicas, incluindo aumento na produção de citocina, aumento de anticorpos específicos e na produção de células T. Não houve diminuição significativa do PSA em nenhum paciente⁽¹¹⁾. Simons *et al.* usaram células tumorais autólogas irradiadas e modificadas para produzir fator colônia-estimulante de granulócito-macrófagos em oito pacientes obtendo linfócitos T e B ativados contra câncer de próstata⁽¹²⁾.

Outros estudos, tanto com células tumorais autólogas como alogênicas, estão em andamento em várias partes do mundo.

Estes estudos não são suficientes para permitir o uso clínico destas modalidades terapêuticas e seu uso deve ser limitado estritamente a protocolos de pesquisa devidamente aprovados pelos comitês de ética em pesquisa de cada instituição.

RECOMENDAÇÃO DO COBEU

Não existem evidências para o uso clínico de imunoterapia no câncer de próstata fora de estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Gong MC, Chang SS, Sadelain M, Bander NH, Heston WD. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-specific monoclonal antibodies in the treatment of prostate and other cancers. *Cancer Metastasis Rev* 1999;18(4):483-90.
2. Elgabal AA, Holmes EH, Su SL, Tino WT, Simmons SJ, Peterson M *et al.* Prostate-specific membrane antigen (PSMA): current benefits and future value. *Semin Surg Oncol* 2000;18(1):10-6.
3. Kahn D, Austin JC, Maguire RT, Miller SJ, Gerstbrein J, Williams RD. A phase II study of [90Y] yttrium-capromab pendetide in the treatment of men with prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *Cancer Biother Radiopharm* 1999;14(2):99-111.
4. O'Donnell RT, DeNardo SJ, Yuan A, Shen S, Richman CM, Lara PN *et al.* Radioimmunotherapy with (111)In/(90)Y-2IT-BAD-m170 for metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7(6):1561-8.
5. Gong MC, Latouche JB, Krause A, Heston WD, Bander NH, Sadelain M. Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia* 1999;1(2):123-7.
6. Meidenbauer N, Harris DT, Spitzer LE, Whiteside TL. Generation of PSA-reactive effector cells after vaccination with a PSA-based vaccine in patients with prostate cancer.

Prostate 2000;43(2):88-100.

7. Tjoa B, Boynton A, Kenny G, Ragde H, Misrock SL, Murphy G. Presentation of prostate tumor antigens by dendritic cells stimulates T-cell proliferation and cytotoxicity. Prostate 1996;28(1):65-9.

8. Gulley J, Chen AP, Dahut W, Arlen PM, Bastian A, Steinberg SM *et al.* Phase I study of a vaccine using recombinant vaccinia virus expressing PSA (rV-PSA) in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. Prostate 2002;53(2):109-17.

9. Lodge PA, Jones LA, Bader RA, Murphy GP, Salgaller ML. Dendritic cell-based immunotherapy of prostate cancer: immune monitoring of a phase II clinical trial. Cancer Res 2000;60(4):829-33.

10. Tjoa BA, Erickson SJ, Bowes VA, Ragde H, Kenny GM, Cobb OE *et al.* Follow-up evaluation of prostate cancer

patients infused with autologous dendritic cells pulsed with PSMA peptides. Prostate 1997;32(4):272-8.

11. Eaton JD, Perry MJ, Nicholson S, Guckian M, Russell N, Whelan M *et al.* Allogeneic whole-cell vaccine: a phase I/II study in men with hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2002;89(1):19-26.

12. Simons JW, Mikhak B, Chang JF, DeMarzo AM, Carducci MA, Lim M *et al.* Induction of immunity to prostate cancer antigens: results of a clinical trial of vaccination with irradiated autologous prostate tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using ex vivo gene transfer. Cancer Res 1999;59(20):5160-8.

13. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, Strang G, Laus R, Peshwa MV *et al.* Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. J Clin Oncol 2000;18(23):3894-903.

6. QUANDO INDICAR INTERVENÇÃO EM CASO DE METÁSTASE EM COLUNA VERTEBRAL? QUAL A INTERVENÇÃO PREFERIDA (CIRURGIA OU RADIOTERAPIA)? QUAIS INTERVENÇÕES DE SUPORTE DEVEM SER USADAS (CORTICÓIDES, ETC.)?

Metástases ósseas do câncer de próstata acometem a coluna vertebral em cerca de 90% dos casos⁽¹⁾, e compressão medular sintomática está presente em até 10% dos casos⁽²⁾. Em geral, é fenômeno tardio no curso da doença, visto em portadores de câncer de próstata hormônio-independente.

Os sintomas iniciais do acometimento medular em geral são escassos, mas progridem quando não há tratamento, ocasionando dor lombar acentuada, distúrbios da sensibilidade, disfunção esfíncteriana e paraplegia. Desta forma, é útil que se estabeleça uma classificação normatizada dos vários parâmetros, segundo sua gravidade⁽³⁾:

- Dor: ausente, lombalgia leve, dor radicular ou irradiada intensa.
- Função motora: normal, déficit moderado (marcha preservada), paraparesia (marcha comprometida), paraplegia.
- Função esfíncteriana: normal, disfunção leve, incontinência por transbordamento (necessária sonda vesical).
- Função sensória: normal, alterada (nível não estabelecido), alterada (nível de comprometimento estabelecido).

Também é útil a avaliação das condições gerais, de metástases e mielopatia dos pacientes, sendo que aqueles com as alterações mais importantes possuiriam menos de três meses de sobrevida, baseado no escore de Tokuhashi⁽¹⁾. Como dor lombar está presente em mais de 80% dos pacientes com compressão medular, o início deste sintoma em paciente com câncer de próstata metastático deve indicar a realização de exames para a documentação deste quadro⁽⁴⁾ (NE 5). O diagnóstico deve ser feito pelo quadro clínico e documentado por exames de ressonância

magnética (RM) ou mielografia.

O tratamento das metástases em coluna vertebral é paliativo e pode envolver radioterapia ou cirurgia, ou ambas. Intervenção por radioterapia ou cirurgia deve ser realizada na presença de compressão medular, caracterizada por alteração em um ou mais dos itens descritos acima, excetuando-se dor como critério isolado, e com lesão metastática em coluna vertebral documentada^(5,6) (NE 2). A decisão de intervenção cirúrgica deve basear-se em indicações claras, como lesões ósseas radorresistentes, instabilidade vertebral, compressão medular secundária a lesão óssea ou deformidade da coluna e/ou dor óssea resistente a tratamento medicamentoso⁽⁷⁾. Para todos os pacientes com expectativa de vida superior a três meses, deve ser oferecido tratamento cirúrgico⁽⁵⁾ (NE 2).

QUAL A INTERVENÇÃO PREFERIDA: CIRURGIA OU RADIOTERAPIA?

O tratamento da compressão medular é paliativo. Vários estudos retrospectivos apontam que a laminectomia descompressiva associada a radioterapia não seria mais eficaz que a radioterapia apenas, no controle da dor e recuperação da função motora destes pacientes⁽⁸⁾. Um estudo prospectivo indicou também não haver diferença entre a radioterapia e a laminectomia no tratamento de lesões metastáticas de coluna, embora o pequeno número de 29 pacientes tenha sido considerado insuficiente para permitir observações conclusivas⁽⁶⁾.

Patchell et al. apresentaram em 2003 um estudo prospectivo randomizado com 101 pacientes realizando ressecção cirúrgica ampla das metástases na coluna e radioterapia adjuvante (C + R = 50) ou radioterapia apenas (R = 51), com grande superioridade do tratamento cirúrgico

associado⁽⁹⁾. Os objetivos do tratamento cirúrgico foram a correção e a prevenção de deformidades da coluna, com sua estabilização, a descompressão medular e das raízes nervosas com ampla ressecção tumoral e prevenção da recidiva local. A recuperação do quadro de compressão medular é diretamente dependente do estado neurológico inicial do paciente. A radioterapia foi iniciada até duas semanas após o tratamento cirúrgico, com dose total de 30 Gy, frações de 3 Gy/dia, incluindo-se um corpo vertebral acima e abaixo da lesão visível. Os pacientes tratados no grupo C + R mantiveram a deambulação por mais tempo que no grupo R (126 vs. 35 dias, $p = 0,006$), recuperaram a marcha em maior número (56% vs. 19%, $p = 0,03$), mantiveram suas funções esfincterianas e escores funcionais, além de haver menor necessidade de analgésicos ($p = 0,002$) e corticoideterapia ($p = 0,009$). Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação à sobrevida média global, entre os dois grupos ($p = 0,08$)⁽⁹⁾ (NE 2).

Em estudo prospectivo não-randomizado anterior, Sundaresan et al. observaram em 80 pacientes que apenas aqueles com perspectiva de sobrevida maior que três meses seriam beneficiados por tratamento cirúrgico, e 20% dos pacientes desenvolveram complicações cirúrgicas⁽⁵⁾ (NE 3).

QUAIS INTERVENÇÕES DE SUPORTE DEVEM SER UTILIZADAS (CORTICÓIDES, ETC.)?

O uso de corticosteróides por período limitado parece ser benéfico^(6,7,9-12), embora não exista consenso quanto à dose preconizada; os estudos utilizaram dexametasona em doses que variavam entre 2 e 16 mg por dia, até a conclusão da radioterapia^(6,7,9-12) (NE 2). Um estudo randomizou pacientes para receberem radioterapia com ou sem corticosteróide em altas doses (96 mg de dexametasona). Foram observados melhores resultados no grupo com altas doses de corticosteróide, com relação à manutenção da função motora⁽¹²⁾ (NE 2).

Não existem evidências para o uso de outros tratamentos de suporte. Quimioterapia não deve ser usualmente empregada nesta situação, exceto em protocolos investigacionais.

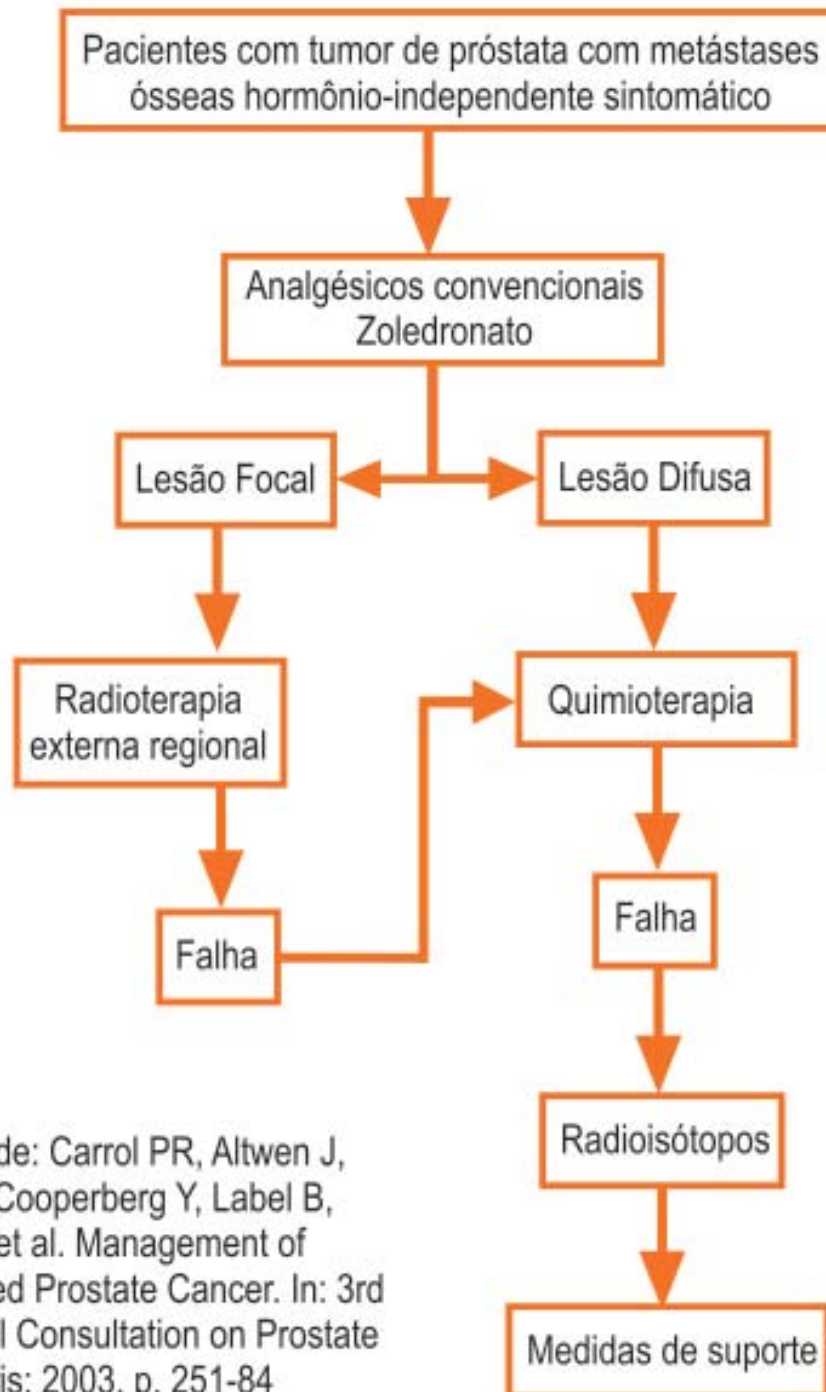
RECOMENDAÇÃO DO COBEU

O tratamento de escolha para pacientes com compressão medular e expectativa de vida superior a três meses é intervenção cirúrgica seguida de radioterapia associada a corticóide (nível de evidência 2; grau de recomendação B). O uso de corticosteróides por período limitado até a conclusão da radioterapia parece ser benéfico, embora não exista consenso quanto à dose preconizada (nível de evidência 2; grau de recomendação B).

REFERÊNCIAS

1. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15(11):1110-3.
2. Gerszten PC, Welch WC. Current surgical management of metastatic spinal disease. *Oncology (Huntingt)* 2000;14(7):1013-24; discussion 1024, 1029-30.
3. Bach F, Larsen BH, Rohde K, Borgesen SE, Gjerris F, Boge-Rasmussen T et al. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;107(1-2):37-43.
4. Rodichok LD, Ruckdeschel JC, Harper GR, Cooper G, Prevosti L, Fernando L et al. Early detection and treatment of spinal epidural metastases: the role of myelography. *Ann Neurol* 1986;20(6):696-702.
5. Sundaresan N, Digiacinto GV, Hughes JE, Cafferty M, Vallejo A. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery* 1991;29(5):645-50.
6. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980;53(6):741-8.
7. Klimo P, Jr., Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist* 2004;9(2):188-96.
8. Black P. Spinal metastasis: current status and recommended guidelines for management. *Neurosurgery* 1979;5(6):726-46.
9. Regine WF, Tibbs PA, Young A, Payne R, Saris S, Kryscio RJ et al. Metastatic spinal cord compression: a randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2 Suppl):S125.
10. Cowap J, Hardy JR, A'Hern R. Outcome of malignant spinal cord compression at a cancer center: implications for palliative care services. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(4):257-64.
11. Landmann C, Hunig R, Gratzl O. The role of laminectomy in the combined treatment of metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(4):627-31.
12. Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22-7.

Algoritmo para o tratamento do câncer de próstata metastático



Modificado de: Carrol PR, Altwen J, Cockett M, Cooperberg Y, Label B, McLeod D, et al. Management of Disseminated Prostate Cancer. In: 3rd International Consultation on Prostate Cancer. Paris; 2003. p. 251-84

AUTORES

PROF. DR. NELSON RODRIGUES NETTO JR, UROLOGISTA, PHD [TISBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1991/1993.

PROF. DR. UBIRAJARA FERREIRA, UROLOGISTA, PHD [TISBU]

Professor Associado da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, Bienio 2000/2001

PROF. DR. ANTÔNIO CARLOS LIMA POMPEO, UROLOGISTA, PHD [TISBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.

PROF. DR. WALTER KOFF, UROLOGISTA, PHD [TISBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

PROF. DR. MARCUS SADI, UROLOGISTA, PHD [TISBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

FRANCISCO FLÁVIO HORTA BRETAS, UROLOGISTA [TISBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

PROF. DR. OTÁVIO CLARK, ONCOLOGISTA CLÍNICO, PHD

Professor de Oncologia da PUC/Campinas. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.



Patrocínio Exclusivo:

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico



NOVARTIS
ONCOLOGIA