

Câncer de Próstata Metastático: Tratamento e Complicações

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 24 de junho de 2006

Participantes: Damião R, Sarkis AS, Jacobino AO,
Carrerette FB, Rocha G

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

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Descrever as principais recomendações nas diversas modalidades de tratamento e as complicações do câncer de próstata metastático.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata metastático (estadiamento M1) é considerado incurável. O tratamento visa melhorar a sobrevida e a qualidade de vida.

Embora já se tenha passado mais de meio século desde a introdução da hormonioterapia no tratamento do câncer de próstata metastático, algumas perguntas básicas ainda não foram respondidas à luz da ciência moderna, com respeito ao tratamento do câncer de próstata metastático: 1) Quando iniciar o tratamento?; 2) Qual o melhor método para realizar o bloqueio androgênico?

MOMENTO DO INÍCIO DO TRATAMENTO

Estudos de metanálise e de modelo Markov¹⁻³(A), de análise de decisão em pacientes com doença localmente avançada e metastática, sugerem que existe uma pequena vantagem de sobrevida (7%, em cinco anos e 6%, em 10 anos), porém estatisticamente significativa, para os pacientes que recebem hormonioterapia imediata para o tratamento do câncer de próstata metastático. Estes estudos também mostraram redução significativa da progressão da doença e das complicações em seguimento de até 10 anos¹⁻³(A). Entretanto, permanece controversa a utilização imediata da manipulação hormonal em pacientes com câncer de próstata avançado e assintomático.

TRATAMENTO DE PRIMEIRA MANIPULAÇÃO HORMONAL

- Análogos LHRH;
- Antiandrógeno esteroidais e não-esteroidais;
- Estrogênios;
- Orquiectomia bilateral.

O bloqueio androgênico pode ser realizado com um método isolado, monoterapia, ou com a utilização de mais de um método, que é a terapia combinada ou bloqueio androgênico máximo (BAM).

O bloqueio androgênico é o tratamento padrão para o câncer de próstata metastático, entretanto, a grande maioria dos pacientes desenvolve doença refratária ao bloqueio hormonal⁴(D).

A seguir, descreveremos a comparação entre os vários métodos de tratamento de primeira linha do câncer de próstata metastático.

Comparação: análogo LHRH x orquiectomia

Existe uma revisão sistemática da literatura, comparando orquiectomia contra análogo LHRH⁵(A). Metanálise de dados de 10 estudos randomizados não mostrou diferença em sobrevida global, com mortalidade equivalente entre as duas opções terapêuticas. Não existem também evidências de diferenças em qualidade de vida ou em complicações a longo prazo^{5,6}(A). Não há evidências de diferenças em eficácia entre os agonistas LHRH estudados (goserelina, busserelina e leuprolide)^{5,7}(A).

Comparação: bloqueio androgênico completo x monoterapia (análogo LHRH ou orquiectomia)

Três revisões sistemáticas foram encontradas. A primeira, publicada em 2000 com metodologia da colaboração Cochrane, avaliou resultados de 20 estudos randomizados (com 6.320 pacientes)³(A). A segunda, publicada em 2002, avaliou resultados de 21 estudos (com 6.871 pacientes)²(A). A terceira, publicada em 2000, avaliou resultados de 27 estudos, com 8.275 pacientes¹(A).

As três revisões sistemáticas concluem que o uso de bloqueio androgênico completo não

interfere na sobrevida em 1 ou 2 anos, mas proporciona pequeno aumento (2% a 3%) na sobrevida em cinco anos (com a necessidade de tratar 21 pacientes para beneficiar um)⁶(D)⁷(A). Poucos estudos avaliaram a qualidade de vida dos pacientes estudados, porém nestes houve melhor qualidade de vida nos pacientes tratados com monoterapia. A suspensão do tratamento por efeitos secundários ocorreu em mais de 10% dos pacientes recebendo bloqueio completo, em comparação com até 4% daqueles em monoterapia. Os estudos concluem que há benefício pequeno em sobrevida, às custas de maior toxicidade e maior número de eventos adversos, com o tratamento com bloqueio hormonal completo, sendo que a utilização de acetato de ciproterona no BAM aumenta o risco de óbito. Os efeitos colaterais mais incidentes são disfunção sexual, ondas de calor e ginecomastia⁸(D).

Comparação: Antiandrógenos x análogo LHRH

Foi encontrada uma revisão sistemática com metanálise, avaliando o uso de antiandrógenos não-esteroidais. O estudo conclui que os pacientes submetidos unicamente aos antiandrógenos apresentam sobrevida discretamente inferior, não sendo esta opção terapêutica recomendada na maioria dos casos, em primeira linha⁵(A).

Estudo de fase III com 525 pacientes, comparando Goserelina mais acetato de Ciproterona versus Goserelina isolada versus Acetato de Ciproterona isolado, mostrou que a Goserelina isolada foi mais efetiva que o tratamento com acetato de Ciproterona isolado quanto ao tempo livre de progressão da doença (346 dias versus 225 dias, respectivamente, $p = 0,016$)⁹(A).

Comparação: estrogênoterapia x análogo LHRH ou orquiectomia

Foi encontrada uma revisão sistemática da literatura sobre o tema, que encontrou dois estudos randomizados comparando diretamente o uso de dietilstilbestrol (DES) com orquiectomia⁵(A). Dados derivados destes estudos não demonstram diferença em sobrevida global nos pacientes.

O DES é o método mais barato de tratamento. Não há estudos comparando qualidade de vida. No entanto, na mesma metanálise citada acima, foi encontrada taxa de abandono de tratamento de 14% a 18% no grupo tratado com estrogênoterapia, contra até 4% nos pacientes tratados com análogo LHRH. Estudos demonstram, ainda, aumento da taxa de eventos cardiovasculares com o uso do DES, contribuindo para a sua pouca utilização e a sua não aprovação nos Estados Unidos como primeira linha⁵(A).

BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTERMITENTE

Existem poucos trabalhos que confirmem a hipótese que o bloqueio androgênico intermitente prolongue a sensibilidade das células cancerígenas ao tratamento hormonal. Estudo recente com número pequeno de pacientes mostrou que o bloqueio intermitente manteve a resposta ao antiandrógeno por mais tempo, levando em consideração a medida do antígeno prostático específico (PSA)¹⁰(A) não há evidências de dados comparativos, prospectivos e randomizados entre o bloqueio contínuo e intermitente. Há dois grandes estudos em andamento na Europa e EUA para determinar sua utilização.

TRATAMENTO DE SEGUNDA MANIPULAÇÃO HORMONAL

Instituído após falha da manipulação hormonal inicial.

Suspensão do antiandrógeno

Sabe-se que 15% a 30% dos pacientes com câncer de próstata em progressão bioquímica, apesar do bloqueio androgênico máximo, apresentam uma resposta clínica à suspensão do antiandrógeno. Inicialmente, foi descrito com a suspensão da flutamida, porém este efeito tem sido observado com outros antiandrógenos. Além da diminuição do PSA, outras manifestações da doença podem regredir¹¹(C).

Manipulação hormonal de segunda linha

- Antiandrogênico

Flutamida tem sido utilizada em pacientes com progressão do câncer após monoterapia com castração química ou cirúrgica, com resposta do PSA em dois terços dos pacientes com média de tempo de resposta de 6 meses¹²(B).

- Castração secundária

Pacientes com progressão tumoral, após monoterapia com antiandrógenos, podem se beneficiar com a castração secundária (química ou cirúrgica), apresentando resposta de 25% a 69%, porém com curta duração¹³(A).

- Estrogênio

O uso de estrogênio continua como opção de segunda linha no tratamento do câncer de próstata metastático, produzindo respostas bioquímicas em 1/4 a 2/3 dos pacientes¹⁴(B).

- Glicocorticóides

São eficazes na diminuição das dores ósseas. A associação de análogos LHRH com somatostatina e dexametasona, pode ser uma

opção à quimioterapia no tratamento de doença avançada na fase refratária ao bloqueio hormonal¹⁵(A).

COMPLICAÇÃO DO TRATAMENTO HORMONAL DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

“FLARE TUMORAL”

Este fenômeno pode ocorrer com o uso de LHRHa. Portanto, deve ser iniciado o tratamento com LHRHa com a proteção de um antiandrogênico administrado por 5 a 7 dias antes e durante as três primeiras semanas após o início do tratamento¹⁶(B).

DISFUNÇÃO SEXUAL

Perda da libido e disfunção erétil ocorre na maioria dos pacientes submetidos à castração, porém pode ser preservada na maioria dos pacientes que são tratados com monoterapia com antiandrogênio não-esteróides, como a flutamida¹⁷(A), e principalmente com a bicalutamida em alta dose (150 mg por dia). A monoterapia com bicalutamida em alta dose (150 mg) demonstrou não ser tão prejudicial à função sexual como a castração¹⁸(A).

FOGACHOS

Fogachos afetam 1/2 a 2/3 dos homens submetidos à orquiectomia bilateral ou que recebem tratamento com LHRHa. O tratamento de tais sintomas pode incluir o uso, com bons resultados, de DES, acetato de megestrol e acetato de ciproterona¹⁹(C)²⁰(D). Entretanto, o DES, mesmo em doses baixas, pode resultar em ginecomastia dolorosa e

trombose venosa profunda. Os efeitos a longo prazo do acetato de megestrol são desconhecidos, mas a sua utilização (20 mg de 12/12 horas) mostrou uma redução em mais de 50% da frequência de fogachos em 74% dos pacientes, versus 20% dos pacientes que receberam placebo ($p < 0,001$). Hepatotoxicidade grave e fenômenos tromboembólicos podem ocorrer com o uso de acetato de ciproterona. Não há um tratamento ótimo e sem riscos para o fogacho, sendo que a opção de tratar este sintoma deve ser considerada somente em casos selecionados.

PERDA ÓSSEA

A supressão androgênica, por meio da orquiectomia bilateral, ou do uso de LHRHa, acelera o processo de perda óssea, principalmente após 36 meses²¹(B).

BIFOSFONATOS (TABELA 1)

Bifosfonatos diminuem a formação e destruição óssea anormal. São utilizados para reduzir o risco de fraturas, reduzir a dor óssea, diminuir a concentração sérica de cálcio e diminuir os danos ósseos causados pela presença de metástases.

O ácido zoledrônico tem se mostrado eficaz na recuperação da densidade mineral óssea em pacientes que se apresentam com osteopenia ou osteoporose induzida pelo bloqueio hormonal. Nesta situação, a aplicação do ácido zoledrônico 4 mg endovenoso foi feita a cada três meses²²(A).

Uma publicação recente sobre homens com câncer de próstata, iniciando o tratamento hormonal, faz as seguintes recomendações²³(B):

- Deve-se identificar homens com alto risco de osteoporose;
 - Homens com fraturas por trauma mínimo ou com suspeita de fratura vertebral devem ser avaliados com radiografias, confirmar a presença de lesão tóraco-lombar e receber terapia com bifosfonatos para prevenção de fraturas;
 - Homens com risco de fraturas (em hormonioterapia ou com história de fratura) devem fazer uma densitometria mineral óssea:
 - Homens com T-escore < - 2.5 (osteoporose) devem ser tratados com bifosfonatos endovenosos, a cada três meses;
 - Homens com T-escore entre - 1.0 e - 2.5 (osteopenia) devem repetir DMO, após 6 a 12 meses;
 - Homens com T-escore > - 1.0 (normal) devem fazer nova DMO, após 2 anos;
 - Todos devem receber doses adequadas de cálcio e vitamina D.
- Os bifosfonatos não devem ser utilizados em pacientes com insuficiência renal. Em geral são bem tolerados, sendo que os efeitos colaterais mais freqüentes são representados pelos sintomas de gripe, como febre, artralgia, mialgia e calafrios. Outros sintomas comuns são náusea, fadiga e cefaléia. Elevação da creatinina e, raramente, insuficiência renal podem ocorrer²⁴(D).

ANEMIA

Anemia ocorre com freqüência em pacientes tratados com supressão androgênica, já no

Tabela 1

Indicações de Bifosfonatos Endovenoso para Pacientes com Câncer de Próstata Dependendo da Fase da Doença

Condição do Paciente	Bifosfonato endovenoso (ácido zoledrônico)
Mapeamento Ósseo negativo	Não
Fase hormônio-sensível	Observar DMO*
Mapeamento Ósseo positivo	Uso dependendo da experiência e do objetivo do urologista
Fase hormônio-refratário	Observar DMO Monitorar de perto para o aparecimento de doença óssea metastática
Mapeamento Ósseo positivo	Uso pode ser recomendado
Fase hormônio-sensível	
Mapeamento Ósseo positivo	Sim
Fase hormônio-refratário	

*DMO = densitometria Mineral Óssea.

primeiro trimestre de tratamento e pode piorar após este período, com queda significativa das taxas de hemoglobina²⁵(C).

A anemia induzida pela hormonioterapia pode ser tratada com eritropoetina alfa (10.000 UI, três vezes por semana ou 40.000 UI, uma vez por semana), com melhora significativa da qualidade de vida com a recuperação da hemoglobina²⁶(C).

OUTRAS COMPLICAÇÕES

Complicações cardiovasculares e hepatotoxicidade graves e potencialmente letais podem se associar ao uso de ciproterona²⁷(D). A ciproterona, no bloqueio androgênico máximo, é o único antiandrogênico que aumenta o risco de óbito dos pacientes¹(A).

Os principais efeitos colaterais dos antiandrogênicos não-esteróides são a ginecomastia e dor mamária, e não há aparentemente uma diferença significativa da incidência destes sintomas entre os antiandrogênicos não-esteróides²⁸(D).

Diarréia é significativamente mais comum com a flutamida do que com a bicalutamida²⁹(A).

Hepatotoxicidade é rara com bicalutamida e pouco mais freqüente com flutamida (3 em 10.000 casos)³⁰(C).

A nilutamida pode causar distúrbios visuais, intolerância ao álcool e pneumonite intersticial. Portanto, a bicalutamida tem o melhor perfil de tolerabilidade entre todos os antiandrogênicos²⁸(D).

RECOMENDAÇÕES

- A monoterapia pela castração química ou cirúrgica é o tratamento de 1ª linha para o câncer de próstata metastático;
- Recomendamos bloqueio hormonal imediato para os pacientes diagnosticados com câncer de próstata metastático (salvo casos selecionados);
- As diversas formas de bloqueio hormonal são eficientes, sendo a monoterapia com antiandrogênico a opção de menor atividade;
- Em casos selecionados, a monoterapia com antiandrogênico pode ser considerada, visando preservar a qualidade de vida;
- Contra-indicamos o Acetato de Ciproterona no bloqueio androgênico máximo;
- O bloqueio androgênico máximo pode ser considerado em casos selecionados;
- É recomendada a utilização de antiandrogênio administrado por 5 a 7 dias, antes e durante as três primeiras semanas após início do uso do LHRHa;
- Não há evidências de dados comparativos, prospectivos e randomizados para se indicar preferencialmente o bloqueio intermitente;
- Nos casos de progressão tumoral em vigência do tratamento, pode-se optar para a utilização da segunda manipulação hormonal;
- A utilização endovenosa de bifosfonatos pode ser recomendada para evitar perda mineral óssea;
- Os bifosfonatos não devem ser utilizados em pacientes com insuficiência renal;
- Anemia induzida pela hormonioterapia pode ser tratada com eritropoetina alfa;
- Recomenda-se prevenção da ginecomastia com radioterapia prévia.

REFERÊNCIAS

1. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1491-8.
2. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95:361-76.
3. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD001526.
4. Goodin S, Rao KV, DiPaola RS. State-of-the-art treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Oncologist* 2002;7:360-70.
5. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77.
6. Stege R. Potential side-effects of endocrine treatment of long duration in prostate cancer. *Prostate Suppl* 2000;10:38-42.
7. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess. (Summ)* 1999(4):i-x, 1-246, 11-36.
8. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61(2 Suppl 1):32-8.
9. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996;29:47-54.
10. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:163-71.
11. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149:607-9.
12. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):448-53.
13. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, Macramalla E, Kennealey GT. Single-agent therapy with bicalutamide: a

- comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology* 1995; 46:849-55.
14. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52:257-60.
 15. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Gika D, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Zervas A, et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. *Urology* 2004;63:120-5.
 16. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int* 2001;66:135-9.
 17. Schroder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 2000;82:283-90.
 18. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999;17:2027-38.
 19. Miller JJ, Ahmann FR. Treatment of castration-induced menopausal symptoms with low dose diethylstilbestrol in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1992; 40:499-502.
 20. Smith JA Jr. Management of hot flushes due to endocrine therapy for prostate carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 1996; 10:1319-22.
 21. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:181-6.
 22. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:2008-12.
 23. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004;100:892-9.
 24. Santini D, Vincenzi B, Tonini G, Scarpa S, Baldi A. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:3215.
 25. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone

- blockade. *Br J Urol* 1997;79:933-41.
26. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3412-25.
27. Migliari R, Muscas G, Murru M, Verdacchi T, De Benedetto G, De Angelis M. Antiandrogens: a summary review of pharmacodynamic properties and tolerability in prostate cancer therapy. *Arch Ital Urol Androl* 1999;71:293-302.
28. McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist* 1997;2:18-27.
29. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, 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, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. *Urology* 1997;50:330-6.
30. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996;155:209-12.