

Ana Cristina Vicente Seabra Cardoso Teles

# **“Estado de arte” no tratamento do carcinoma da próstata**

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para  
obtenção de equivalência ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela  
Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo

junho 2015



## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo pela sua constante disponibilidade e orientação científica da presente dissertação.

À Dr.<sup>a</sup> Clementina Varela, Diretora dos Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, E. P. E., pela amizade e confiança nesta caminhada de valorização profissional.

Às minhas colegas e a todas as pessoas que me incentivaram e contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos e em especial à Lucinda que me ajudaram e não me deixaram desistir.

Aos meus pais, irmã e família que me ensinaram a ser persistente e a acreditar nas minhas capacidades.

Ao meu marido pela paciência e apoio para eu conseguir concretizar este projeto.

Aos meus filhos que foram uma ajuda preciosa e a minha grande motivação para levar este trabalho até ao fim.

## Lista de Abreviaturas

- AA – Acetato de abiraterona
- ASCO – American Society of Clinical Oncology
- BAC – Bloqueio androgénico completo
- BAI – Bloqueio androgénico intermitente
- CPRC – Carcinoma da próstata resistente à castração
- CPRCm – Carcinoma da próstata resistente à castração metastático
- CYP 17 – Enzima 17  $\alpha$ - hidroxilase - C17,20 - liase
- DNA – Deoxyribonucleic acid
- EMA – European Medicines Agency
- EEA – Evento esquelético adverso
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – Food and Drug Administration
- G-CSF – Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
- IM – Intramuscular
- IV – Intravenosa
- LHRH – Luteinising-hormone-releasing hormone
- PSA – Prostate specific antigen
- RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
- SC – Subcutânea
- SG – Sobrevivência global
- TNM – Tumour Node Metastasis

## Índice

<b>Resumo</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	viii
<b>1. Introdução</b> .....	1
<b>2. Tratamento do carcinoma da próstata</b> .....	3
2.1. Conduta expectante .....	4
2.2. Vigilância ativa .....	4
2.3. Prostatectomia Radical.....	4
2.4. Radioterapia.....	5
2.4.1. Radioterapia Externa.....	5
2.4.2. Braquiterapia .....	6
2.5. Criocirurgia e Ultrassons de alta intensidade focalizados.....	7
2.6. Hormonoterapia.....	7
2.6.1. Orquidectomia.....	8
2.6.2. Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante .....	8
2.6.3. Antagonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante .....	10
2.6.4. Estrogénios .....	10
2.6.5. Antiandrogénios Clássicos .....	11
2.6.5.1. Antiandrogénios não esteróides.....	11
2.6.5.2. Antiandrogénios esteróides.....	12
2.6.6. Inibidores da síntese de andrógenos .....	13
2.6.7. Progestagénios .....	13
2.6.8. Novos fármacos hormonais.....	14
2.6.9. Bloqueio androgénico completo.....	17
2.6.10. Bloqueio androgénico intermitente .....	18
2.7. Quimioterapia .....	18
2.8. Imunoterapia.....	21
<b>3. Recomendações terapêuticas no carcinoma da próstata</b> .....	23
3.1. Carcinoma da próstata localizado .....	23
3.2. Carcinoma da próstata localmente avançado .....	24

3.3. Carcinoma da próstata metastizado .....	25
3.4. Recomendações terapêuticas no carcinoma da próstata resistente à castração metastizado.....	25
<b>4. Terapêuticas adjuvantes do carcinoma da próstata.....</b>	<b>27</b>
4.1. Radiofármacos.....	27
4.2. Bifosfonatos .....	28
4.3. Inibidores do ligando RANKL.....	29
4.4. Complicações dos agentes modificadores do osso .....	30
<b>5. Recomendações terapêuticas no tratamento da metastização óssea .....</b>	<b>32</b>
<b>6. Fármacos em investigação clínica .....</b>	<b>33</b>
<b>7. Considerações finais .....</b>	<b>34</b>
<b>8. Bibliografia .....</b>	<b>35</b>

## Índice de Tabelas e Figuras

Figura 1 – Mecanismos de ação da Hormonoterapia .....	7
Tabela 1 – Agonistas LHRH .....	9
Tabela 2 – Antagonistas LHRH.....	10
Tabela 3 – Antiandrogénios Clássicos .....	11
Tabela 4 – Antiandrogénios Clássicos .....	13
Tabela 5 – Ensaio de fase III decisivos na aprovação do Acetato de abiraterona no CPRCm.....	16
Tabela 6 – Ensaio de fase III decisivos na aprovação da Enzalutamida no CPRCm .....	17
Tabela 7 – Novos Fármacos Hormonais.....	17
Tabela 8 – Ensaio de fase III decisivos na aprovação do Docetaxel no CPRCm.....	20
Tabela 9 – Ensaio de fase III decisivo na aprovação do Cabazitaxel no CPRCm.....	20
Tabela 10 – Quimioterapia.....	21
Tabela 11 – Ensaio de fase III decisivo na aprovação do Sipuleucel-T no CPRCm .....	22
Tabela 12 – Vacina de células dendríticas .....	22
Tabela 13 – Ensaio de fase III decisivo na aprovação do Rádio-223 no CPRCm.....	28
Tabela 14 – Bifosfonatos .....	29
Tabela 15 – Inibidores do Ligando RANKL.....	30

## **Resumo**

Atualmente, o carcinoma da próstata é a neoplasia mais frequente nos homens e a segunda causa de morte por doença maligna depois do cancro do pulmão.

Na fase inicial, este cancro comporta-se como uma doença indolente respondendo à castração médica ou cirúrgica. Com o passar do tempo e por mecanismos ainda pouco conhecidos alguns destes tumores apresentam progressão bioquímica e metastização, criando resistências à hormonoterapia clássica e passando o tumor a designar-se por carcinoma da próstata resistente à castração metastizado.

Recentes avanços na hormonoterapia, quimioterapia, imunoterapia e agentes com ação no metabolismo ósseo levaram à aprovação de novos fármacos que apresentam melhoria na sobrevida, trazendo uma nova esperança a estes doentes.

Apesar dos inúmeros progressos na investigação clínica terem revolucionado o tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração metastizado, novos desafios surgem e passam por se saber qual a mais adequada sequência destes novos medicamentos, de forma a otimizar o tratamento.

Este trabalho tem como objetivo rever as orientações e a literatura mais recente sobre o tratamento do carcinoma da próstata e relacioná-la com a prática clínica.

Nesta revisão são apresentados os vários tratamentos que se efetuam ao longo da evolução da doença, dando especial ênfase aos mais recentes fármacos com melhoria na sobrevida, no alívio sintomático e na qualidade de vida dos doentes.

**Palavras-chave:** Carcinoma da próstata, hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia.

## **Abstract**

Currently, the prostate cancer is the most common cancer in males and the second most deadly malignant disease, only after the lung cancer.

In the initial phase, this cancer behaves like an indolent disease, sensible to medical or surgical castration. In later phases and by little known mechanisms, some of these tumors present biochemical recurrence and metastasize, creating resistance to hormonal therapy and leading to a new denomination, metastatic castration-resistant prostate cancer.

Recent advances in hormonal therapy, chemotherapy, immunotherapy and bone agents led to the approval of new drugs that improve survival, bringing new hope to these patients.

Despite several clinical investigation progresses revolutionizing the metastatic castration-resistant prostate cancer treatment, new challenges arise, based on the choice of the most adequate sequence of these new drugs, in order to optimize the treatment.

This paper has the objective to review the most recent guidelines and literature on the treatment of the prostate cancer and relates it with the clinical practice.

In this review, several treatments, used throughout the evolution of the disease, are presented, giving a special emphasis on the most recent drugs with improvements in survival, symptomatic relief and life quality of the patients.

**Keywords:** prostate cancer, hormonal therapy, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy.



## I. Introdução

O carcinoma da próstata é a neoplasia de órgãos sólidos mais frequente diagnosticada nos Estados Unidos da América (EUA) e a segunda principal causa de morte por doença maligna nos homens, depois do cancro do pulmão. Segundo dados de 2015 são estimados nos EUA cerca de 220800 novos casos por ano e 27540 mortes devido a esta patologia. <sup>1</sup>

Em Portugal calcula-se que a incidência ascenda a 4000 casos por ano com cerca de 1800 mortes por esta neoplasia. <sup>2</sup>

Apesar de ser o tumor maligno mais frequente no homem, o cancro da próstata diferencia-se de outros tipos de cancro pela sua lenta evolução e tardia manifestação dos primeiros sintomas do trato geniturinário, nomeadamente no que diz respeito a perturbações da micção, tais como: disúria, polaquiúria, micções dolorosas, incontinência urinária, dor pélvica e ainda disfunção erétil ou ejaculação dolorosa. <sup>3</sup>

Todos os homens podem sofrer de cancro da próstata. No entanto, existe um conjunto de fatores associados a um maior risco de vir a sofrer a doença, dos quais se destacam:

- a idade, mais frequente em homens com mais de 50 anos;
- fatores genéticos, nos homens com um familiar em I.º grau com cancro da próstata, o risco é duas a cinco vezes superior de sofrer desta doença;
- fatores raciais, mais frequente na raça negra;
- fatores ambientais, como, a contaminação atmosférica, a poluição e a exposição a algumas substâncias químicas e fertilizantes. Alguns indícios sublinham que dietas ricas em frutas e em vegetais podem ter um efeito protetor e que o consumo habitual de alimentos ricos em gorduras animais pode aumentar o risco de desenvolvimento de cancro da próstata. O sedentarismo, a obesidade e o consumo de álcool poderão, também, ser fatores prejudiciais, apesar de não estar ainda cientificamente provado; <sup>3,4</sup>
- inflamações da próstata ou infeções sexualmente transmissíveis, aumentam também o risco de aparecimento da doença. <sup>5</sup>

Como ocorre em muitos outros tipos de cancro, a deteção e o tratamento precoce aumentam a perspectiva de cura. Na década passada, só uma pequena percentagem dos carcinomas da próstata eram diagnosticados quando o tumor estava localizado dentro da glândula, em fase curável, já que a grande maioria tinha invasão regional ou metastática. Graças às campanhas de informação e sensibilização, à utilização em massa dos marcadores tumorais, especificamente do PSA (*prostate specific antigen*) e a uma fácil acessibilidade aos cuidados de saúde, serão cada vez mais precocemente diagnosticados os carcinomas da próstata, e assim sendo, haverá uma maior hipótese de terapêuticas curativas.

O diagnóstico nos estadios precoces é realizado através de um programa de rastreio, ou de exames de rotina efetuados no decorrer de exploração de outras patologias nomeadamente, e com mais frequência, a hiperplasia benigna da próstata.

Nos casos em que o diagnóstico precoce decorre de dados obtidos durante o estudo de outras patologias, frequentemente no caso de uma hipertrofia prostática benigna, os sintomas descritos são os dependentes de relação funcional próstata/bexiga, e o diagnóstico é decorrente do toque retal, de dados analíticos ou ainda da imagiologia.

Na presença de sintomas urinários, com os dados sugestivos do toque retal, alterações dos marcadores séricos prostáticos e dos aspetos ecográficos, o diagnóstico diferencial passa pelo exame anatomopatológico de fragmentos obtidos por biópsia prostática.

Uma vez estabelecido o diagnóstico do carcinoma da próstata é imperativo proceder ao estadiamento, utilizando habitualmente a classificação TNM (*Tumour Node Metastasis*) proposta pelo *American Joint Committee on Cancer* para a descrição da extensão anatómica da doença.

Igualmente importante é a determinação do padrão histológico determinado pelo grau de Gleason, importante indicador do comportamento clínico do tumor e da resposta à terapêutica.

Uma vez diagnosticado e estabelecida a extensão da doença a estratégia terapêutica para cada caso particular, deve ser definida por equipas multidisciplinares constituídas por urologistas, oncologistas e radioterapeutas, entre outros, que em conjunto devem definir qual a estratégia terapêutica mais adequada a cada caso.

Nesta revisão são apresentados os vários tratamentos que se efetuam ao longo da evolução da doença, dando especial ênfase aos mais recentes medicamentos com melhoria na sobrevida, no alívio sintomático e na qualidade de vida dos doentes.<sup>6</sup>

## 2. Tratamento do carcinoma da próstata

A detecção precoce do carcinoma da próstata trouxe um novo panorama ao seu tratamento, pois cada vez mais são diagnosticadas neoplasias em estadios iniciais, nas quais as oportunidades de cura ou pelo menos de controlo, são maiores. A doença localizada divide-se em baixo risco, risco intermédio e alto risco para orientação do estadiamento e terapêutica.<sup>7</sup>

Atualmente existem várias abordagens terapêuticas nos tumores localizados, tais como, estratégias de observação e o recurso a tratamentos curativos.<sup>8</sup>

A atitude e o tratamento perante o carcinoma da próstata localmente avançado, isto é, quando o tumor invade a cápsula prostática, vesículas seminais e estruturas adjacentes, sem evidência de disseminação linfática ou hemática à distância, é ainda controverso.

Os objetivos que devem nortear o tratamento destes doentes com doença localmente avançada, além da cura ou do prolongar da vida, são, o controle da progressão local do tumor, a diminuição da morbilidade e a melhoria da qualidade de vida.

Sendo uma neoplasia que depende da atividade hormonal, o seu crescimento é estimulado pelas hormonas masculinas. A testosterona é o principal androgénio circulante. Produz-se principalmente nos testículos e é controlada por outras hormonas que provêm do cérebro. Outros androgénios menos importantes na estimulação do crescimento do tumor são produzidos nas glândulas suprarrenais.<sup>9</sup>

Esta dependência hormonal da próstata tem óbvias implicações no tratamento, justificando o uso de terapêutica de privação androgénica, dirigida contra a produção ou contra a ação da testosterona. Com o passar do tempo e por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, o carcinoma da próstata passa de sensível a doença resistente à castração. Infelizmente, nesta fase, a doença progride rapidamente e os doentes com carcinoma da próstata resistente à castração metastático (CPRCm) apresentam uma sobrevida média inferior a dois anos.<sup>10</sup>

Recentemente, vários novos fármacos com diversos mecanismos de ação foram estudados em ensaios de fase III, para o CPRCm, apresentando melhorias na sobrevida.<sup>11</sup>

No entanto, apesar destes avanços o CPRCm continua incurável.<sup>10</sup>

Ao longo da evolução da doença várias opções de tratamento se afiguram nomeadamente:

### **2.1. Conduta expectante**

Quando o tumor se encontra apenas no órgão, assintomático, pode optar-se pela conduta expectante que consiste em observações periódicas do doente e intervenções quase sempre paliativas que se iniciam após evidência clínica de progressão local ou sistémica. A conduta expectante é aconselhada a doentes com carcinoma da próstata localizado de baixo risco e com uma esperança de vida inferior a 5 anos.<sup>12</sup>

### **2.2. Vigilância ativa**

A vigilância ativa resulta numa estratégia ativa de não tratamento, estando o doente sobre uma vigilância apertada, com seguimento em períodos regulares, que têm a finalidade de descobrir sinais clínicos ou biológicos de progressão da doença e eventual instituição do tratamento, cujo objetivo é obter a cura.<sup>12</sup>

A vigilância ativa é uma opção para doentes com tumores pequenos que podem não necessitar de tratamento, evitando possíveis efeitos adversos da terapêutica e permitindo manter a qualidade de vida e as atividades diárias. São também candidatos à vigilância ativa, doentes para quem a prostatectomia radical ou a radioterapia não estão indicadas.<sup>7, 13</sup> As desvantagens desta opção prendem-se com o facto de a próstata ao não ser irradiada nem removida poder perder a oportunidade de cura. A reavaliação tem que ser periódica com recurso à determinação do valor do PSA, biópsia prostática e toque retal. Também persiste a incerteza sobre a seleção do doente ideal, assim como, da segurança a longo prazo desta estratégia.<sup>8</sup>

### **2.3. Prostatectomia Radical**

A prostatectomia radical é considerada o método mais eficaz para curar esta neoplasia, quando ainda se encontra confinada à próstata. Consiste na excisão da próstata e das vesículas seminais e subsequente anastomose vesico-uretral e nalgumas situações realiza-se também linfadenectomia pélvica.<sup>12</sup>

As suas principais indicações são os doentes com uma expectativa de vida superior a 10 anos, que não apresentem contraindicações clínicas para a cirurgia, sendo importante a participação do doente na decisão terapêutica. Apresenta algumas complicações tardias mais frequentes como a incontinência urinária e a disfunção erétil.

Este procedimento cirúrgico, recentemente, passou também a ser efetuado por via laparoscópica e laparoscópica assistida por *robot*. Sendo técnicas menos invasivas, requerem menos tempo de internamento, menos transfusões e têm menos complicações cirúrgicas, apresentam no entanto taxas mais elevadas de incontinência urinária e disfunção erétil.

A eficácia da prostatectomia radical foi demonstrada em tumores localizados da próstata de risco baixo a muito alto sendo o benefício tanto maior quanto mais elevado é o risco. O tratamento para doentes de alto risco e muito alto risco requer uma abordagem multimodal, embora ainda não estejam bem definidas quais as combinações terapêuticas a adotar.<sup>12</sup> A prostatectomia radical em conjunto com a linfadenectomia pélvica pode ser considerada em casos altamente selecionados.<sup>7</sup>

## **2.4. Radioterapia**

São tratamentos com recurso a radiação que podem ser realizados por radioterapia externa ou braquiterapia. Esta opção terapêutica permite tratar doentes com doença localizada em que se pretende preservar a potência sexual, em estadios localmente avançados e mesmo metastizados. Nos estadios mais avançados, normalmente é realizada em combinação com hormonoterapia que potencia a sua ação.<sup>14</sup>

### **2.4.1. Radioterapia Externa**

As técnicas atuais da radioterapia externa baseiam-se na dosimetria tridimensional realizada mediante o uso de vários campos, cujos contornos são assegurados por lâminas que se encontram na cabeça do acelerador e que se dispõem de modo a que a radiação passe “conformada” entre as mesmas.<sup>14</sup> Tem indicações terapêuticas em doentes com expectativa de vida suficientemente longa onde se justifique o tratamento, assim como naqueles com risco para tratamento cirúrgico.<sup>15</sup>

Apresenta, no entanto, algumas complicações agudas ou crónicas associadas ao tratamento. A nível gastrointestinal podem ocorrer diarreia crónica, proctite e, raramente, obstrução

intestinal. As complicações crónicas geniturinárias são essencialmente cistite, hematúria e incontinência urinária. A disfunção erétil pode ocorrer nalguns casos ao final de dois anos de tratamento.<sup>14</sup>

A radioterapia externa com intenção curativa tem indicação para doentes com carcinoma localizado, usando técnicas de tratamento que otimizam a dose no tumor, minimizando os riscos de dano no tecido normal.<sup>13</sup>

#### **2.4.2. Braquiterapia**

A braquiterapia é uma técnica mais recente de radioterapia e consiste na implantação de fontes radioativas diretamente no órgão, sob controlo ecográfico.<sup>3</sup>

Este tratamento pode ser efetuado por braquiterapia de baixa taxa de dose, colocando fontes radioativas com carácter permanente dentro da glândula prostática.<sup>14</sup> Apresenta como vantagens poder realizar-se numa única sessão, rápida recuperação, menos casos de incontinência urinária e maior conservação da capacidade erétil. As principais desvantagens são sintomas urinários importantes, tais como, disúria, hematúria, obstrução urinária e cistites.

O carcinoma localizado da próstata, de baixo risco, segundo algumas recomendações internacionais, pode ser tratado com braquiterapia de baixa taxa de doses ou com radioterapia externa, apresentando resultados terapêuticos idênticos.<sup>14</sup>

Outra modalidade desta terapêutica é a braquiterapia de alta taxa de dose que se realiza com implantes temporários. Nesta técnica de braquiterapia, a fonte radioativa fica apenas o tempo necessário para debitar a dose prescrita no local pré-definido, através do planeamento dosimétrico computadorizado.<sup>14</sup> Este tratamento é bem tolerado e apresenta poucas complicações após a colocação do implante. O sintoma mais frequente é a retenção urinária.<sup>14</sup> Esta técnica é uma boa opção, em monoterapia, nos estadios iniciais.<sup>14</sup>

O carcinoma localizado da próstata de risco intermédio, apesar de ser um grupo heterogéneo e objeto de alguma controvérsia, pode ser tratado com radioterapia externa isolada ou associada a braquiterapia de baixa ou alta taxa de dose, conjuntamente ou não, a hormonoterapia de curta duração, já os tumores localizados de alto risco normalmente são tratados com radioterapia externa associada a hormonoterapia de longa duração.<sup>7, 14</sup>

## 2.5. Criocirurgia e Ultrassons de alta intensidade focalizados

Outras técnicas de tratamento do carcinoma da próstata localizado, como a criocirurgia ou os ultrassons de alta intensidade focalizados, são apenas reservados a casos selecionados.<sup>3</sup> Apresentam-se como alternativas terapêuticas para doentes com doença clinicamente localizada.<sup>2</sup> São procedimentos minimamente invasivos, com eficácia terapêutica e menor morbidade, constituindo opções terapêuticas importantes.<sup>14</sup>

A criocirurgia é reconhecida como uma alternativa terapêutica de acordo com as orientações da *American Urological Association*. Os ultrassons de alta intensidade focalizados são ainda um tratamento experimental.<sup>14</sup>

## 2.6. Hormonoterapia

O carcinoma da próstata é sensível a determinadas hormonas. A hormonoterapia atua diminuindo a estimulação androgénica, através da diminuição da produção de androgénios especialmente a testosterona, ou do bloqueio da ação dos androgénios ao nível do tecido prostático, traduzido na Figura I.

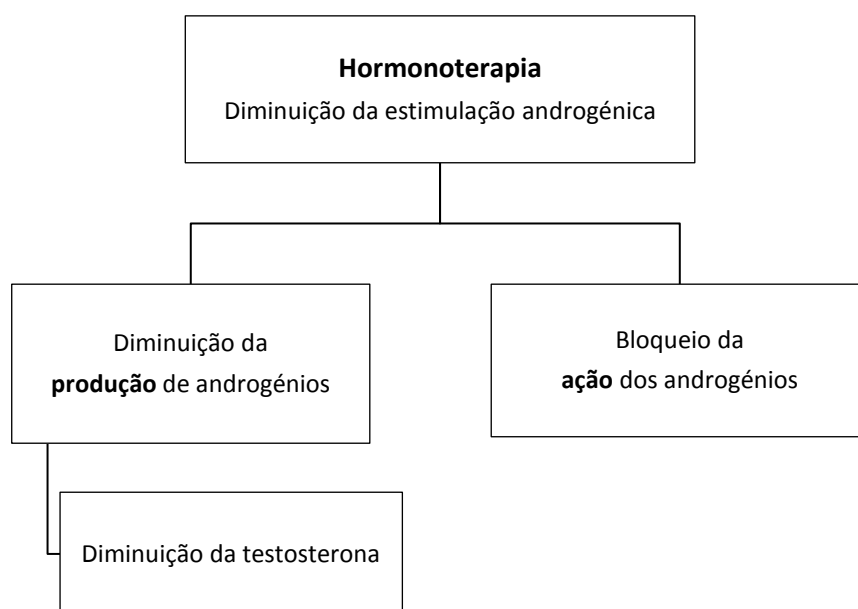


Figura I – Mecanismos de ação da Hormonoterapia

A manipulação hormonal pode ser cirúrgica ou química, nomeadamente por:

- Orquidectomia – remoção cirúrgica dos testículos.
- Rutura do eixo hipotalamico-hipofisário-gonadal com:
  - agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante;
  - antagonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante.
- Bloqueio dos recetores androgénicos a nível da próstata, com antiandrogénios. <sup>16</sup>

### **2.6.1. Orquidectomia**

A orquidectomia bilateral é uma castração cirúrgica e consiste na remoção dos testículos reduzindo consideravelmente os níveis de testosterona. É um procedimento tecnicamente simples e praticamente sem complicações cirúrgicas. <sup>9</sup>

Tem a vantagem de ser uma técnica eficiente na redução dos níveis de testosterona e um custo baixo. <sup>9</sup>

No entanto tem o inconveniente de ser uma ablação androgénica irreversível, sendo pouco aceite pelos doentes, que a recusam por razões psicológicas. <sup>16</sup>

### **2.6.2. Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante**

Em 1971 Schelly e colaboradores, descobriram a estrutura da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) do inglês *luteinising-hormone-releasing hormone*, a qual atua estimulando a libertação da hormona luteinizante pela hipófise, que por sua vez vai estimular as células de Leydig no testículo para segregarem testosterona. Na próstata, a testosterona é convertida em 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona pela enzima 5- $\alpha$ -redutase. A 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona, que é cerca de dez vezes mais potente que a testosterona, vai ligar-se ao recetor androgénico da célula alvo. <sup>9</sup>

Esta descoberta levou à síntese de um grande número de peptídeos com propriedades agonistas sobre os recetores da LHRH do hipotálamo. Estes fármacos com uma estrutura similar à LHRH sofreram algumas alterações na sua estrutura para aumentar a sua afinidade ao recetor, tornando-os mais potentes e com uma maior duração de ação.

Em condições normais, a LHRH liberta-se de uma forma pulsátil e tem uma vida média curta, ligando-se de uma forma intermitente à hipófise. Quando os recetores hipofisários sofrem



uma inibição funcional pelos agonistas da LHRH, que são mais potentes, a hipófise sofre um processo de dessensibilização gonadotrófica, que se traduz numa inibição da secreção da hormona luteinizante, da hormona folículo estimulante e conseqüentemente uma inibição da síntese da testosterona.<sup>17</sup>

A terapêutica com os agonistas LHRH tem um efeito similar à castração cirúrgica porém o custo é mais elevado.

O seu efeito terapêutico é atingido por volta da terceira ou quarta semana após a sua administração. Na primeira semana de tratamento há um aumento dos níveis de testosterona e hormona luteinizante, provocando a exacerbação dos sintomas da doença, nomeadamente dor óssea, compressão medular, queixas urinárias e complicações cardiovasculares. Para bloquear os efeitos desta estimulação androgénica inicial induzida pelos agonistas, no início do tratamento, estes devem ser administrados conjuntamente com antiandrogénios.<sup>17</sup>

Os agonistas de LHRH são atualmente as principais opções da terapêutica de privação androgénica.<sup>9</sup>

Deste grupo terapêutico fazem parte a goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina e a busserrelina, esta última deixou de ser comercializada. As suas posologias e os efeitos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela I.

Tabela I – Agonistas LHRH

Grupo Farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos comuns
Agonistas LHRH	Goserrelina (18)	1 implante mensal de 3,6 mg SC, ou 1 implante semestral de 10,8 mg SC	Afrontamentos Exacerbação da dor óssea (inicialmente) Impotência Perda de Libido
	Leuprorrelina (19)	1 seringa mensal de 7,5 mg SC, 1 seringa trimestral de 22,5 mg SC, 1 seringa semestral de 45 mg SC, 1 seringa mensal de 3,75 mg IM SC, 1 seringa trimestral de 11,25 mg IM SC, ou 1 seringa semestral de 30 mg IM SC	
	Triptorrelina (20)	1 injeção mensal de 3,75 mg IM, 1 injeção trimestral 11,25 mg IM, ou 1 injeção semestral 22,5 mg IM	
	Buserrelina (21)*	1 implante trimestral de 9,9 mg SC	

\* deixou de ser comercializado em Portugal

### 2.6.3. Antagonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante

Estes medicamentos bloqueiam de uma forma competitiva os recetores da LHRH, promovendo a supressão dos níveis de testosterona.

Apresentam como principais vantagens, a rápida e duradoura supressão da testosterona para níveis de castração e a ausência de aumentos transitórios dos níveis plasmáticos de testosterona, não necessitando da associação de fármacos antiandrogénios, sendo por isso eficazes em monoterapia.<sup>17</sup>

As principais desvantagens prendem-se com questões de segurança. O antagonista de primeira geração, abarelix está associado a reações sistémicas graves, tendo o seu uso sido restringido pela FDA (*Food And Drug Administration*) em 2003, somente para doentes que apresentam carcinoma metastizado da próstata com contra-indicação para outro tipo de hormonoterapia ou que recusem a castração cirúrgica, sendo necessário uma monitorização nos 30 minutos seguintes à administração, não estando comercializado em Portugal. Com o degarelix não foram observados estes efeitos adversos graves, ocorrendo apenas reações de dor no local da administração. Outro inconveniente deste fármaco é a sua limitação posológica, estando apenas disponível em injeções mensais.<sup>9</sup> A Tabela 2 resume a sua posologia e reações adversas mais frequentes.

Tabela 2 – Antagonistas LHRH

Grupo Farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos
Antagonista LHRH	Degarrelix (22)	1 injeção mensal de 80 mg SC	Reacção adversa no local da injeção Afrontamentos
	Abarelix*		

\* não comercializado em Portugal

### 2.6.4. Estrogénios

Os estrogénios atuam no hipotálamo inibindo a libertação de LHRH e reduzindo a secreção de hormona luteinizante e testosterona. Têm também ação nas células de Leydig diminuindo a produção de testosterona ou inativando os androgénios. O dietilstilbestrol é o fármaco deste grupo terapêutico.<sup>16</sup>

– Dietilstilbesterol

Apesar da sua ação ser comparável à orquidectomia ou aos agonistas da LHRH os seus efeitos adversos cardiovasculares levaram a restrições no seu uso.<sup>23</sup>

### 2.6.5. Antiandrogénios Clássicos

Os antiandrogénios são substâncias capazes de impedir a atividade dos androgénios competindo com estes pelos recetores androgénicos.

Eles são principalmente utilizados em:

- monoterapia nos doentes onde se pretende manter a potência sexual,
- associados aos agonistas LHRH, para evitar o “*flare-up*” devido ao aumento inicial de testosterona,
- bloqueio androgénico completo com um agonista LHRH.<sup>24</sup>

Quanto à sua estrutura molecular dividem-se em antiandrogénios esteróides e antiandrogénios não esteróides (Tabela 3).

Tabela 3 – Antiandrogénios Clássicos

<b>Antiandrogénios não esteróides</b>
– Flutamida
– Nilutamida
– Bicalutamida
<b>Antiandrogénios esteróides</b>
– Acetato de ciproterona

#### 2.6.5.1. Antiandrogénios não esteróides

Também conhecidos por antiandrogénios puros, os quais apresentam uma estrutura química não esteróide apenas com atividade antiandrogénica.

Flutamida

A flutamida é um antiandrogénio puro de 1ª geração, não esteróide que atua por bloqueio dos recetores androgénicos da próstata. A sua ação antiandrogénica consiste na inibição da captação de androgénio e/ou na inibição da ligação nuclear nos tecidos alvo. Tem indicação para ser administrado em associação com um agonista LHRH.<sup>24, 25</sup>

### Nilutamida

A nilutamida é um antiandrogénio não esteróide de 2ª geração, sem ação sobre outros recetores esteróides, sendo desprovido de outra atividade hormonal. Normalmente é usado em terapêutica combinada com castração química ou cirúrgica. A sua semi-vida é de 45 horas o que permite ser administrado uma vez ao dia, na dose de 300 mg no primeiro mês e de 150 mg, nos meses seguintes.<sup>24, 26</sup>

### Bicalutamida

A bicalutamida é um antiandrogénio não esteróide de 3ª geração, sem qualquer outra atividade endócrina. Liga-se aos recetores androgénicos sem ativação da expressão genética, inibindo o estímulo androgénico e provocando uma regressão dos tumores da próstata.<sup>24, 27</sup>

Na dose de 50 mg é usado em associação com um agonista da LHRH e na de 150mg é administrado em monoterapia.<sup>9</sup>

## **2.6.5.2. Antiandrogénios esteróides**

São fármacos que para além de bloquearem os recetores androgénicos, possuem também atividade progestativa provocando uma diminuição da produção da hormona luteinizante. Devido aos seus efeitos adversos, nomeadamente, tromboembolismo, retenção hídrica e aumento de peso, não estão recomendados nos tratamentos de primeira linha.<sup>24</sup>

### Acetato de ciproterona

Este fármaco foi o primeiro antiandrogénio a ser utilizado no tratamento do carcinoma da próstata. Inibe competitivamente o efeito dos androgénios nos órgãos alvo androgénio-dependentes. Possui também um efeito de inibição central. O efeito antigonadotrófico vai provocar uma diminuição da síntese de testosterona nos testículos e na concentração sérica de testosterona.<sup>24, 28</sup>

A posologia e os efeitos adversos que ocorrem com mais frequência com os vários antiandrogénios clássicos estão sintetizados na Tabela 4.

Tabela 4 – Antiandrogénios Clássicos

Grupo farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos	Observações
Antiandrogénios não esteróides	Flutamida (25)	1 comprimido de 250 mg 3 vezes por dia	Diarreia Disfunção hepática Ginecomastia Dor mamária Insónia Fadiga	
	Nilutamida (26)	1 a 2 comprimidos de 150 mg por dia	Alteração da visão Intolerância ao álcool Pneumonite intersticial Acessos de calor Disfunção erétil Aumento transitório das transaminases	Administrar com ou sem alimentos  Evitar a ingestão de bebidas alcoólicas
	Bicalutamida (27)	1 comprimido de 50 mg por dia ou 1 comprimido de 150 mg por dia	Ginecomastia Dor mamária Afrontamentos Disfunção erétil Hepatotoxicidade	Administrar com ou sem alimentos
Antiandrogénios esteróides	Acetato de ciproterona (28)	2 a 3 comprimidos de 100 mg por dia	Diminuição da libido Hepatotoxicidade Disfunção erétil Ginecomastia Afrontamentos Fadiga	Administrar após as refeições

### 2.6.6. Inibidores da síntese de andrógenios

#### Cetoconazol e Aminoglutetimida

Estes fármacos foram utilizados no tratamento do carcinoma da próstata, mas devido aos efeitos adversos deixaram de ser comercializados. Atualmente só têm interesse histórico.<sup>24</sup>

### 2.6.7. Progestagénios

#### Acetato de megestrol

Este medicamento devido às suas propriedades como estimulante do apetite, atualmente é usado no tratamento paliativo de doentes com neoplasia avançada, em síndromes de caquexia-anorexia.<sup>24</sup>

### 2.6.8. Novos fármacos hormonais

No combate do carcinoma da próstata é importante ter controlo sobre o seu crescimento. Para o desenvolvimento das células tumorais é essencial a testosterona, assim como, o seu metabolito ativo, a 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona daí a inibição destes androgénios ser essencial para um tratamento eficaz. A orquidectomia e os agonistas da LHRH interrompem a produção de androgénios pelos testículos mas não têm nenhuma ação na produção dos androgénios produzidos nas glândulas suprarrenais e nas células do tumor. Assim os androgénios permanecem no tecido do cancro da próstata após castração continuando a estimular o tumor. Para um controlo mais eficaz sobre o crescimento do tumor no carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC) há que ter em conta três importantes fontes de androgénios, nomeadamente, os testículos, as glândulas suprarrenais e em muitos casos o próprio tumor. Este conhecimento levou ao aparecimento de novas abordagens terapêuticas no CPRC.<sup>24, 29</sup>

#### Acetato de abiraterona

O acetato de abiraterona (AA) é o primeiro inibidor da biossíntese dos androgénios que atua bloqueando a produção de testosterona em todas as fontes: testículos, glândulas suprarrenais e nas células tumorais, provocando de forma potente e irreversível a inibição da enzima 17  $\alpha$ -hidroxilase-C17,20-liase (CYP17).<sup>29</sup>

Este bloqueio reduz os androgénios intratumorais e a concentração da testosterona plasmática para níveis significativamente mais baixos do que os conseguidos com os tratamentos hormonais convencionais.

Quando é administrado com agonistas LHRH ou orquidectomia, os níveis de testosterona sérica tornam-se indetetáveis pelos métodos analíticos correntes.<sup>29</sup>

O acetato de abiraterona tem indicação para o tratamento CPRCm, em doentes assintomáticos ou pouco sintomáticos após falência da terapêutica de privação androgénica mas que a quimioterapia não está ainda clinicamente indicada e em doentes com CPRCm que a doença progrediu após tratamento com um regime de quimioterapia com docetaxel.<sup>29</sup>

O acetato de abiraterona foi avaliado num ensaio de fase III (COU-AA-301), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, em combinação com uma dose baixa de prednisolona, 10mg por dia, em doentes em progressão com CPRCm e que já tinham sido tratados com docetaxel. Foram incluídos 1159 doentes que tinham progredido após tratamento com docetaxel. Os doentes foram randomizados para receber acetato de

abiraterona 1000mg por dia associado a prednisolona 5mg oral, duas vezes por dia ou para receber placebo, uma vez por dia e prednisolona oral 5 mg duas vezes por dia. O tratamento efetuou-se até progressão da doença. Os resultados foram favoráveis para o braço do acetato de abiraterona onde após uma mediana de seguimento de 12,8 meses, a sobrevivência global (SG) foi de 14,8 meses para o AA mais prednisolona versus 10,9 meses para o placebo mais prednisolona. Numa análise final os resultados da sobrevida global foram de 15,8 meses para a AA versus 11,2 meses para o placebo. Noutros parâmetros de avaliação foram observadas melhorias significativas no alívio da dor e um atraso no tempo até aparecimento de uma complicação óssea. Os efeitos adversos que ocorreram em maior proporção no tratamento com AA foram predominantemente relacionados com excesso de mineralocorticóides (hipertensão, edema e hipocaliémia). Também ocorreram cardiopatias com mais frequência nos doentes tratados com AA.<sup>30, 31</sup>

Com base nestes dados a acetato de abiraterona teve a aprovação para esta indicação na FDA em abril de 2011 e pela EMA (*European Medicines Agency*) em setembro de 2011.<sup>32, 33</sup>

Foi também realizado um ensaio fase III (COU-AA-302), multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo, realizado em doentes com CPRCm, assintomático ou pouco sintomático e que não tinham sido tratados com quimioterapia prévia. Foram incluídos 1088 doentes, aleatorizados, uns para receberem AA na dose de 1000 mg uma vez por dia associado a prednisolona oral 5 mg duas vezes por dia e os outros receberam placebo associado a prednisolona 5 mg duas vezes por dia. Os resultados revelaram uma tendência de benefício na sobrevida global, no entanto o valor pré-especificado para significância estatística não foi atingido.<sup>29, 34</sup>

Numa análise posterior, os resultados da sobrevida global para o grupo da AA foram de 35,5 meses e para os doentes que fizeram placebo 30,1 meses. Com base neste estudo o acetato de abiraterona obteve a aprovação nesta indicação pela EMA em novembro de 2012 e pela FDA em dezembro de 2012 (Tabela 5).<sup>32, 33</sup>

Tabela 5 – Ensaios de fase III decisivos na aprovação do Acetato de abiraterona no CPRCm

Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Comparadores	Crítérios de inclusão	Resultados	Aprovação
COU - AA - 301 (30, 31)	Inibe o CYP-17	Acetato de abiraterona + prednisolona versus placebo + prednisolona	CPRCm	↗SG 14,8 meses versus 10,9 meses	FDA: abril de 2011
			Tratamento prévio com docetaxel	Análise final 15,8 meses versus 11,2 meses	EMA: setembro de 2011
COU - AA - 302 (34, 35)	Inibe o CYP-17	Acetato de abiraterona + prednisolona versus placebo + prednisolona	CPRCm	Tendência a ↗SG não estatisticamente significativa	FDA: dezembro de 2012
			Assintomático ou minimamente sintomático  Sem tratamento prévio com docetaxel	Resultados atualizados ↗SG 35,3 meses versus 30,1 meses	EMA: novembro de 2012

### Enzalutamida

A enzalutamida é um antagonista oral do recetor de androgénio, inibindo de forma competitiva a ligação dos androgénios aos recetores androgénicos. Este fármaco bloqueia em vários sítios a via de sinalização destes recetores, inibindo a proliferação celular e induzindo a morte das células cancerosas, provocando a regressão tumoral. Este medicamento não demonstrou atividade agonista.<sup>36</sup>

O ensaio clínico de fase III (AFFIRM), multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo, incluiu 1199 doentes com CPRCm que tinham sido tratados com docetaxel. Um grupo recebeu enzalutamida, por via oral, na dose de 160 mg uma vez por dia, o outro recebeu placebo uma vez por dia.<sup>36</sup>

Os resultados evidenciaram vantagem para a enzalutamida apresentando uma sobrevivência global de 18,4 meses no braço da enzalutamida e 13,6 meses no placebo. Nos doentes que fizeram enzalutamida registou-se maior incidência de convulsões, fadiga e eventos cardíacos.<sup>16, 37</sup>

A enzalutamida teve a aprovação para esta indicação pela FDA em agosto de 2012 e pela EMA em junho de 2013.<sup>38, 39</sup>

O ensaio clínico de fase III (PREVAIL), multicêntrico, aleatorizado e controlado com placebo, incluiu 1717 doentes com CPRCm, assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, não submetidos a quimioterapia prévia. Um grupo de doentes recebeu enzalutamida 160 mg por dia e o outro grupo fez placebo. A mediana de sobrevivência global foi de 32,4 meses para os doentes a tomar enzalutamida e de 30,2 meses no grupo do placebo.<sup>36, 40</sup> O estudo teve a aprovação para esta indicação na FDA em setembro de 2014 e pela EMA em dezembro de 2014 (Tabela 6).<sup>38, 39</sup>



Tabela 6 – Ensaio de fase III decisivos na aprovação da Enzalutamida no CPRCm

Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Comparadores	Crítérios de inclusão	Resultados	Aprovação
AFFIRM (37)	Bloqueio de recetores androgénicos	Enzalutamida versus placebo	CPRCm Tratamento prévio com docetaxel	↗SG 18,4 meses versus 13,6 meses	FDA: agosto de 2012 EMA: junho de 2013
PREVAIL (40)	Bloqueio de recetores androgénicos	Enzalutamida versus placebo	CPRCm Assintomática ou minimamente sintomática Sem tratamento prévio com docetaxel	↗SG 32,4 meses versus 30,2 meses	FDA: setembro de 2014 EMA: dezembro de 2014

Na Tabela 7 estão sintetizados a posologia e os efeitos adversos mais frequentes destes dois fármacos.

Tabela 7 – Novos Fármacos Hormonais

Grupo farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos	Observações
Inibidor de biossíntese dos antiandrogénicos	Acetato de abiraterona (29)	4 comprimidos de 250 mg por dia	Infeções urinárias Edemas periférico Hipocaliémia Diarreia Hipertensão	Administrar 1 hora antes ou 2 horas após as refeições Associado a prednisona ou prednisolona 10 mg por dia
Antagonista do recetor de androgénio	Enzalutamida (36)	4 cápsulas de 40 mg por dia	Convulsões Fadiga / Astenia Cefaleias Hipertensão	Administrar com ou sem alimentos

### 2.6.9. Bloqueio androgénico completo

Algumas destas modalidades terapêuticas podem ser combinadas, com a finalidade de se conseguir um bloqueio androgénico completo (BAC).<sup>41</sup>

O BAC baseia-se na adição de antiandrogénicos aos agonistas da LHRH indo inibir os androgénicos das suprarrenais e dos testículos.<sup>41</sup>

No entanto, nas mais recentes revisões sistemáticas e metanálises com 5 anos de seguimento, revelou-se apenas uma pequena vantagem na sobrevivência nos doentes tratados com BAC (<5%) em comparação com a monoterapia (castração cirúrgica ou agonistas LHRH).<sup>2, 9, 41</sup>

O BAC além de incrementar o custo do tratamento vai aumentar também os efeitos adversos nomeadamente, a disfunção sexual, a perda de pelos e cabelo, perda de massa muscular,

anemia, osteoporose, alterações de humor, mudanças do fâcias, afrontamentos, ginecomastia, desconforto mamário, diarreia, náuseas e vômitos.<sup>9,41</sup>

### **2.6.10. Bloqueio androgénico intermitente**

O bloqueio androgénico total também pode ser efetuado de modo intermitente (BAI), reduzindo os efeitos adversos. Este bloqueio tem a vantagem de permitir uma melhor qualidade de vida, sem comprometer o tratamento, para além de um óbvio benefício económico.<sup>41</sup>

Outra vantagem é ser um tratamento mais curto e com menor toxicidade.<sup>41</sup>

O BAC prolongado não consegue eliminar todas as células malignas e por volta dos 24 meses de tratamento começa a aparecer resistência à terapêutica, surgindo populações androgénio-independentes, pelo que se interrompermos o bloqueio hormonal, o subsequente crescimento tumoral será devido à proliferação de linhas estaminais androgénio-dependentes.<sup>41</sup>

O BAI poderá retardar o aparecimento dos clones androgénio-independentes.<sup>9</sup>

Os resultados obtidos nos principais estudos reconhecidos recomendam o tratamento intermitente em alternativa ao BAC contínuo.<sup>41</sup>

## **2.7. Quimioterapia**

Na doença metastática, o tratamento inicia-se por uma abordagem hormonal no intuito de reduzir a testosterona, normalmente com castração médica ou cirúrgica. Alguns destes doentes, com o tempo, vão desenvolvendo resistência à castração, indicando agravamento da doença e do prognóstico.<sup>42</sup>

A resistência à castração ocorre quando há evidência de progressão da doença e a concentração sérica de testosterona é compatível com castração, manifestando-se por um aumento consecutivo dos valores do PSA, progressão da doença por critérios imagiológicos e aparecimento de outras metástases.<sup>42</sup>

Neste momento, só os doentes com carcinoma da próstata resistente à castração com metastização mensurável e/ou avaliável devem fazer quimioterapia.<sup>42</sup>

Mitoxantrona

A mitoxantrona, um inibidor da topoisomerase tipo II foi o primeiro citotóxico a ser aprovado pela FDA em 1996, para o CPRCm. Em dois estudos de fase III mostrou algum benefício paliativo em combinação com corticoides, comparativamente com a mitoxantrona isolada, no entanto não apresentou benefício na SG. <sup>6</sup> Esta associação de fármacos reduziu a dor e aumentou o seu tempo de controlo.

Os doentes com CPRCm sintomático, onde não é possível considerar outro tratamento poderão beneficiar de tratamento paliativo com mitoxantrona associada a prednisona ou hidrocortisona. <sup>42</sup>

#### Docetaxel

Em 2004 surge o docetaxel, um taxano, que já apresentava um benefício de sobrevivência nos doentes. Atualmente é considerado o tratamento padrão em primeira linha no CPRCm. <sup>42</sup>

A sua utilização nesta patologia foi fundamentada por dois estudos de fase III. Um estudo foi o SWOG 9916, onde foram incluídos 770 doentes com CPRCm, que faziam tratamento com dexametasona 60 mg, administrado três vezes por dia em associação com docetaxel, na dose de 60 mg/m<sup>2</sup> de três em três semanas e estramustina na dose de 280 mg, três vezes ao dia ou mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, associado a prednisona 5 mg duas vezes por dia. O estudo mostrou um aumento significativo na SG de 17,5 meses para o docetaxel comparativamente a 15,6 meses para a mitoxantrona. <sup>43</sup>

No outro estudo de fase III, TAX327, foram recrutados 1006 doentes com CPRPm. Todos os doentes receberam prednisona 5 mg duas vezes por dia associada a um dos três esquemas: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada três semanas, docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> semanal durante cinco semanas a cada seis semanas ou mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> em cada três semanas. Os resultados mostraram benefício na SG para o grupo que recebeu o docetaxel de três em três semanas, comparativamente ao mitoxantrona, 18,9 meses versus 16,5 meses. Em relação ao regime semanal não se observaram diferenças estatisticamente significativas na SG. O docetaxel foi aprovado para o tratamento em primeira linha de CPRCm, pela FDA em maio de 2004 e pela EMA em novembro de 2004 (Tabela 8). <sup>44, 45, 46</sup>

Tabela 8 – Ensaios de fase III decisivos na aprovação do Docetaxel no CPRCm

Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Comparadores	Critérios de inclusão	Resultados	Aprovação
SWOG 9916 (43)	Inibidor dos microtúbulos	Docetaxel + estramustina + dexametasona versus mitoxantrona + prednisona	CPRCm	↑SG 17,5 meses versus 15,6 meses	FDA: maio de 2004 EMA: novembro de 2004
TAX 327 (44)	Inibidor dos microtúbulos	Docetaxel + prednisona versus mitoxantrona + prednisona	CPRCm	↑SG 18,9 meses versus 16,5 meses	

### Cabazitaxel

O cabazitaxel é um taxano semissintético de segunda geração, desenvolvido para ultrapassar a resistência que aparece em resposta à terapêutica com docetaxel.

A eficácia do cabazitaxel nos doentes com CPRCm em que a doença progrediu durante ou após o tratamento com docetaxel foi avaliada no estudo de fase III, TROPIC. Este estudo aleatorizado, aberto incluiu 755 doentes que foram divididos em dois grupos. Num grupo efetuaram terapêutica com cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> a cada três semanas concomitante com prednisona 10 mg por dia, durante 10 ciclos e no outro grupo os doentes fizeram um esquema terapêutico com mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> a cada três semanas e prednisona 10 mg diário, durante 10 ciclos. Para evitar a cardiotoxicidade associada à mitoxantrona foram permitidos no máximo dez ciclos em cada braço do estudo. Os resultados mostraram benefício na sobrevivência a favor do cabazitaxel, 15,1 meses versus 12,7 meses para a terapêutica com mitoxantrona. De referir, no entanto, toxicidade superior ao braço comparador, nomeadamente: neutropenia de grau ≥3, neutropenia febril e diarreia. Com base nos resultados do estudo o fármaco obteve a aprovação pela FDA em junho de 2010 e posteriormente pela EMA em março de 2011, para o tratamento de doentes com CPRCm previamente tratados com um regime contendo docetaxel (Tabela 9).<sup>47, 48, 49</sup>

Em junho de 2014, o cabazitaxel obteve a autorização de utilização, constante no relatório de avaliação prévia do INFARMED.<sup>50</sup>

Tabela 9 – Ensaio de fase III decisivo na aprovação do Cabazitaxel no CPRCm

Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Comparadores	Critérios de inclusão	Resultados	Aprovação
TROPIC (47)	Inibidor dos microtúbulos	Cabazitaxel + prednisona versus mitoxantrona + prednisona	CPRCm Tratamento prévio com docetaxel	↑SG 15,1 meses versus 12,7 meses	FDA: junho de 2010 EMA: março de 2011

## Estramustina

A estramustina é um citotóxico alquilante com indicação para tratamento do carcinoma da próstata em estadios avançados. No entanto, devido à sua toxicidade, nomeadamente, tromboembolismo, doença isquémica cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e, ocasionalmente, edema angioneurótico, atualmente é pouco usado.<sup>51</sup>

Os esquemas terapêuticos e alguns efeitos adversos mais frequentes, destes fármacos estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10 – Quimioterapia

Grupo farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos	Observações
Citotóxicos alquilantes	Estramustina (51)	4 a 8 cápsulas de 140 mg 2 a 3 vezes por dia	Tromboembolismo Doença isquémica cardíaca Insuficiência cardíaca congestiva	Administrar 1 hora antes ou 2 horas após as refeições
Citotóxicos que se intercalam no DNA	Mitoxantrona (52)	12 mg/m <sup>2</sup> IV de 21 em 21 dias	Neutropenia Neutropenia febril Mielossupressão Leucopenia grave	Administrar em combinação com prednisolona 10 mg oral
Citotóxicos que interferem com a tubulina	Docetaxel (53)	75 mg/m <sup>2</sup> IV de 3 em 3 semanas	Neutropenia Anemia Alopécia Náuseas Diarreia Astenia	Associado a prednisolona ou prednisona  5 mg 2 vezes por dia continuamente
Citotóxicos que interferem com a tubulina	Cabazitaxel (54)	25 mg/m <sup>2</sup> de 3 em 3 semanas	Anemia Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Diarreia	Associado a prednisolona ou prednisona  10 mg por dia continuamente

## 2.8. Imunoterapia

A imunoterapia utiliza a capacidade natural do nosso organismo para combater o tumor, através do sistema imunitário.

### Sipuleucel-T

O sipuleucel-T é uma vacina autóloga de células dendríticas que vai induzir uma resposta imune contra um antígeno, expresso na maioria dos carcinomas da próstata, a fosfatase ácida prostática. A colheita das células mononucleares é feita por leucaferese e requer a *exposição destas a uma proteína de fusão da fosfatase alcalina prostática e a G-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)*. Após este procedimento a vacina é administrada ao doente, por via endovenosa, em três doses com intervalos de duas semanas.<sup>42, 55</sup>

No estudo de fase III, IMPACT, foram incluídos 512 doentes, com CPRCm, assintomáticos ou minimamente sintomáticos, sem metastização visceral, divididos por dois braços, um com sipuleucel-T e outro com placebo. Os resultados obtidos mostraram um aumento estatisticamente significativo na sobrevivência global, 25,8 meses para o grupo onde se administrou o sipuleucel-T e 21,7 meses para o grupo do placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo para a progressão e na taxa de resposta do PSA.<sup>56</sup> Obteve a aprovação pela FDA em abril de 2010 e pela EMA em setembro de 2013, no tratamento do CPRCm, assintomático ou minimamente sintomático, não visceral, para doentes em que a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (Tabela II).<sup>57, 58</sup>

Tabela II – Ensaio de fase III decisivo na aprovação do Sipuleucel-T no CPRCm

Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Comparadores	Critérios de inclusão	Resultados	Aprovação
IMPACT (56)	Vacina de células dendríticas	Sipuleucel-T versus placebo	CPRCm	↑SG 25,8 meses versus 21,7 meses	FDA: abril de 2010
			Assintomática ou minimamente sintomática		EMA: setembro de 2013
			Sem tratamento prévio com docetaxel		

A Tabela 12 resume a sua posologia e as reações adversas mais comuns.

Tabela 12 – Vacina de células dendríticas

Grupo Farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos	Observações
Imunoestimulantes	Sipuleucel-T (55)*	50x10 <sup>6</sup> células CD54 <sup>+</sup> autólogas/250 ml dispersão para perfusão  3 doses com intervalos de 2 semanas	Arrepios Pirexia Náuseas Artralgia Cefaleias Vómitos Fadiga	Vacina autóloga não pode ser administrada a outros doentes

\* não está comercializado em Portugal

### 3. Recomendações terapêuticas no carcinoma da próstata

#### 3.1. Carcinoma da próstata localizado

- A conduta expectante é aconselhada a doentes com carcinoma da próstata localizado de baixo risco e com uma esperança de vida inferior a 5 anos. <sup>12</sup>
- São candidatos a vigilância ativa, doentes com tumores pequenos que podem não necessitar de tratamento ou para quem a prostatectomia radical ou a radioterapia não estão indicadas. <sup>7, 13</sup>
- A radioterapia está indicada a doentes com expectativa de vida suficientemente longa, e naqueles com risco para tratamento cirúrgico. <sup>15</sup>
- A radioterapia com intenção curativa tem indicação para doentes com carcinoma localizado. <sup>13</sup>
- O carcinoma localizado da próstata de baixo risco pode ser tratado com braquiterapia de baixa taxa de doses ou com radioterapia externa, apresentando resultados terapêuticos idênticos. <sup>14</sup>
- No carcinoma localizado da próstata de risco intermédio, pode optar-se por radioterapia externa isolada ou associada a braquiterapia de baixa ou alta taxa de dose, associado ou não, a hormonoterapia de curta duração. <sup>14</sup>
- Os tumores localizados de alto risco, normalmente são tratados com radioterapia externa associada a hormonoterapia de longa duração. <sup>7, 14</sup>
- A criocirurgia e os ultrassons de alta intensidade focalizados são alternativas terapêuticas para doentes com doença clinicamente localizada. <sup>2</sup>
- A criocirurgia é reconhecida como uma alternativa terapêutica de acordo com as orientações da *American Urological Association*. <sup>14</sup>
- Os ultrassons de alta intensidade focalizados são ainda um tratamento experimental. <sup>14</sup>
- No cancro localizado da próstata foi demonstrado, em dados recentes, que o bloqueio hormonal em homens com idade média de 77 anos não tem vantagem na sobrevivência, a não ser, em doentes que apresentam tumores pouco diferenciados. <sup>41</sup>

- A hormonoterapia neoadjuvante à prostatectomia radical não teve impacto na sobrevida global, nem diminui o tempo da progressão clínica pelo que não é aconselhada. <sup>41</sup>
- A hormonoterapia adjuvante a um tratamento primário é desaconselhada para doentes com baixo risco de recorrência. <sup>41</sup>
- Nos doentes com risco elevado de recorrência, os tratamentos aconselhados são a radioterapia associada à hormonoterapia e o bloqueio hormonal prolongado. <sup>41</sup>

### **3.2. Carcinoma da próstata localmente avançado**

Após o estadiamento correto e tendo em conta as indicações, vantagens e desvantagens das diversas modalidades terapêuticas há que ter em mente algumas considerações:

- O carcinoma da próstata localmente avançado é clinicamente de difícil precisão de diagnóstico e de tratamento controverso.
- Segundo as recomendações internacionais este estadio da doença deve ser tratado com radioterapia associado a hormonoterapia, uma vez que os resultados terapêuticos são melhores que apenas com a radioterapia isolada. <sup>14</sup>
- A duração da hormonoterapia ainda não é consensual, no entanto a mais utilizada é a de longa duração. <sup>14</sup>
- A hormonoterapia, sobretudo a de longa duração, reduz o aparecimento de metastização à distância e ajuda a potenciar o efeito da radioterapia, diminuindo o risco do tumor primário da próstata se tornar uma fonte de desenvolvimento de localizações secundárias da doença. <sup>14</sup>
- Nos doentes com doença localmente avançada, assintomática, e sem condições para outro tipo de tratamento local, a hormonoterapia melhora a sobrevida global. <sup>41</sup>
- A hormonoterapia neoadjuvante e adjuvante à radioterapia são tratamentos standard, mas apenas nos doentes com alto risco de recorrência. Nestes doentes, deve fazer-se um bloqueio androgénico durante 2 a 3 anos a seguir à radioterapia. <sup>41</sup>
- Nos doentes que apresentam metastização ganglionar o tratamento imediato com castração médica ou cirúrgica aumenta a sobrevivência livre da progressão. <sup>41</sup>
- Quando a metastização ganglionar é detetada no decurso da prostatectomia radical, a hormonoterapia imediata é vantajosa na sobrevivência global. <sup>41</sup>



### 3.3. Carcinoma da próstata metastizado

- Na doença metastática, o doente deve fazer tratamento prolongado com hormono-terapia.<sup>41</sup>
- As terapêuticas hormonais standard são a orquidectomia bilateral ou a castração médica com os agonista LHRH.<sup>41</sup>
- Para minimizar o efeito da exacerbação dos sintomas, em doentes metastizados a iniciar tratamento com agonistas LHRH, associa-se antiandrogénios por períodos curtos.<sup>9</sup>
- Na doença metastática assintomática, a castração imediata vai atrasar a progressão do cancro e prevenir complicações que estão relacionadas com a progressão do tumor.<sup>15, 16</sup>
- Na doença metastizada e sintomática a castração imediata atenua os sintomas e reduz o risco de complicações como, compressão medular, fraturas patológicas, obstrução uretérica e metástases extraesqueléticas.<sup>9</sup>
- O BAC é uma opção terapêutica nesta fase da doença.<sup>9</sup>
- Em doentes metastáticos e assintomáticos o BAI constitui uma alternativa ao BAC.<sup>9</sup>
- A monoterapia com antiandrogénios não deve ser considerada em doentes com doença metastática.<sup>9</sup>

### 3.4. Recomendações terapêuticas no carcinoma da próstata resistente à castração metastizado

- Nesta fase da doença a orientação da terapêutica deve ser feita por uma equipa multidisciplinar.<sup>42</sup>
- Várias estratégias de privação hormonal têm sido tentadas no CPRCm, após falha da hormonoterapia inicial, e consoante o tratamento hormonal anterior podem-se considerar outras opções terapêuticas como: suspensão do antiandrogénio ou adição de um antiandrogénio, no entanto nenhuma destas estratégias demonstrou aumento de sobrevida nos vários ensaios clínicos.<sup>10, 42</sup>
- Associado às várias estratégias de tratamento instituído no CPRCm, deve ser mantido o nível sérico de castração de testosterona, com terapêutica hormonal secundária.<sup>42</sup>

- O tratamento citotóxico só deve ser iniciado se o PSA atingir valores superiores a 2 ng/ml e os níveis séricos de testosterona inferiores a 50 ng/dl. <sup>42</sup>
- Ainda não está bem definido quando se deve começar o tratamento de segunda linha, no entanto na doença metastática sintomática deve ser imediato. <sup>9</sup>
- Na ausência de outros dados, os critérios de inclusão dos ensaios clínicos podem ajudar na sequenciação do tratamento. <sup>9</sup>
- Nos doentes com CPRCm assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos que progrediram após efetuarem tratamento com antiandrogénio e sem tratamento prévio com docetaxel, o AA, a enzalutamida e o sipuleucel-T podem ser uma opção terapêutica. <sup>9, 10, 59</sup>
- Nos doentes com CPRCm sintomáticos, com bom estado geral e que ainda não fizeram docetaxel, deverão ser tratados com este fármaco. <sup>10</sup>
- Quando há indicação para quimioterapia, o esquema habitual é docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> em ciclos de 21 dias. Esta terapêutica demonstrou vantagem na sobrevida. <sup>9</sup>
- Na progressão após tratamento com docetaxel as alternativas terapêuticas são o AA, a enzalutamida ou o cabazitaxel. <sup>42, 59</sup>
- Doentes com CPRCm e dor óssea, que não sejam elegíveis para as terapêuticas anteriores, o tratamento com mitoxantrona poderá ser uma opção para aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida. <sup>42</sup>
- O re-tratamento com docetaxel pode ser considerado nos doentes que utilizaram este fármaco e que interromperam o tratamento por reações adversas reversíveis. <sup>10, 42</sup>

#### 4. Terapêuticas adjuvantes do carcinoma da próstata

Mais de 80% dos doentes com doença avançada tem metastização óssea, o que provoca elevada morbidade.

As estimativas mostraram que aproximadamente 30% dos doentes realizaram tratamento para a dor óssea, 22% vão necessitar de tratamento para a fratura óssea esquelética, 7% para a compressão medular e 3 a 4% para a paresia.<sup>60</sup>

Nos doentes com doença metastática óssea, quando ocorrem complicações que necessitam de tratamento denominam-se, evento esquelético adverso (EEA). Estes EEA vão aumentando à medida que a metastização vai evoluindo e manifestam-se pelo aparecimento de dor, fraturas patológicas, compressão medular e por vezes alterações do metabolismo do cálcio.<sup>9, 60</sup>

No carcinoma da próstata a metastização que ocorre com maior frequência é no esqueleto axial. Estas metástases ósseas são principalmente osteoblásticas ocorrendo também uma componente osteolítica significativa.<sup>6, 61</sup>

No tratamento paliativo da metastização óssea em doentes com CPRC são utilizados os radiofármacos samário-153, o estrôncio-89 e mais recentemente, o rádio-223. Outra alternativa é o tratamento sistémico com bifosfonatos ou com os inibidores do ligando RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*).<sup>60</sup>

##### 4.1. Radiofármacos

Os radiofármacos são fármacos que se fixam eletivamente no osso emanando a sua energia localmente. Esta radioterapia sistémica alia eficácia a baixos efeitos secundários.<sup>60</sup>

##### Estrôncio-89 e Samário-153

Estes radiofármacos são úteis na palição da dor óssea localizada refratária aos analgésicos, quimioterapia, hormonoterapia ou quando a sintomatologia é multifocal, sendo o seu controlo difícil por radioterapia externa.<sup>60</sup>

## Rádio-223

O rádio-223 é um radiofármaco emissor  $\alpha$ , que mimetiza o cálcio e liga-se seletivamente às metástases ósseas. As partículas emitidas provocam uma rutura na dupla cadeia de DNA (*deoxyribonucleic acid*) após captação pelo tecido ósseo, induzindo a morte das células tumorais. Devido ao baixo poder de penetração das partículas alfa, contrariamente aos outros radiofármacos emissores de radiação  $\beta$  (estrôncio-89 e samário-153) tem a vantagem de provocar lesões mínimas nos tecidos normais circundantes.<sup>60, 61, 62</sup>

No estudo de fase III, ALSYMPCA, multicêntrico, em doentes com CPRC, com metástases ósseas sintomáticas foram incluídos 921 doentes que tinham recebido anteriormente tratamento com docetaxel ou não eram candidatos a tratamento com quimioterapia. Um grupo fez seis administrações endovenosas de rádio-223 com um intervalo de quatro semanas durante seis meses, adicionalmente ao melhor tratamento padrão. Ao outro grupo foi administrado placebo correspondente ao melhor tratamento padrão. Os resultados das análises mostraram um aumento na sobrevida global nos doentes tratados com rádio-223, 14,9 meses versus 11,3 meses para o grupo do placebo. Este fármaco obteve a aprovação para o tratamento do CPRC, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas, pela FDA em maio de 2013 e em novembro de 2013 pela EMA (Tabela 13).<sup>63, 64, 65</sup>

Tabela 13 – Ensaio de fase III decisivo na aprovação do Rádio-223 no CPRCm

Ensaio clínico	Mecanismo de ação	Comparadores	Critérios de inclusão	Resultados	Aprovação
ALSYMPCA (63)	Radiofármaco emissor de radiação $\alpha$ e mimético do cálcio	Rádio-223 versus placebo	CPRCm Metástases ósseas sem doença visceral Não candidatos ou tratados previamente com docetaxel	↑SG 14,9 meses versus 11,3 meses	FDA: maio de 2013 EMA: novembro de 2013

## 4.2. Bifosfonatos

Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, provando serem eficazes na redução da dor óssea.<sup>9</sup>

Também têm demonstrado atuar no osteoblasto, prevenindo a sua apoptose.<sup>60</sup>

### Ácido zoledrónico

O ácido zoledrónico é o único bifosfonato que teve aprovação pela FDA em doentes com CPRC, com metastização óssea, devido ao benefício que apresenta na redução da frequência de EEA e no tempo até ao aparecimento do primeiro EEA, mas não demonstrou benefício na sobrevivência. Apesar de ainda não estar bem definido qual a duração do tratamento, nos estudos randomizados, os esquemas terapêuticos foram de 24 meses, para além deste tempo a continuação do tratamento deve ser decidida caso a caso ponderando o benefício e o risco de complicações.<sup>9, 60</sup> A sua posologia e efeitos adversos mais frequentes ou mais graves estão resumidos na Tabela 14.

Tabela 14 – Bifosfonatos

Grupo Farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos	Observações
Medicamento usado no tratamento de doenças ósseas	Ácido zoledrónico (66)	4 mg em perfusão endovenosa de 15 minutos	Anemia Náuseas Vómitos Dor óssea Disfunção renal Hipofosfatémia Febre Osteonecrose da mandíbula Hipocalcémia Fratura atípica do fémur	Administrar diariamente suplementos de cálcio e vitamina D

### Clodronato e Pamidronato

O clodronato e o pamidronato têm demonstrado ser menos eficazes. Estudos efetuados com pamidronato não demonstraram benefício estatisticamente significativo nos EEA ou no controlo da dor, também com o clodronato os resultados foram equívocos.<sup>60</sup>

### 4.3. Inibidores do ligando RANKL

As toxicidades associadas aos bifosfonatos tais como a toxicidade renal, limita o seu uso em alguns doentes. Surgem assim novas terapêuticas que reduzem a reabsorção óssea osteoclástica através da inibição do RANKL.<sup>61</sup>

## Denosumab

Denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado que tem por alvo o RANKL, um importante mediador da formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, ao qual se liga com elevada afinidade, diminuindo a reabsorção óssea e a destruição provocada pela doença oncológica.<sup>9, 67</sup>

Num estudo de fase III, foi comparada a eficácia e segurança do denosumab e do ácido zoledrónico em doentes com CPRC, com metástases ósseas. O denosumab foi superior ao ácido zoledrónico no tempo decorrido até ao primeiro EEA, 20,7 meses versus 17,1 meses, no entanto não houve benefício na sobrevida.<sup>61, 67</sup>

Contrariamente aos bifosfonatos, o denosumab pode ser administrado a doentes com função renal comprometida. A osteonecrose da mandíbula e a hipocalcémia ocorrem com maior frequência com o denosumab.<sup>6</sup>

A sua posologia e efeitos adversos mais significativos constam da Tabela 15.

Tabela 15 – Inibidores do Ligando RANKL

Grupo Farmacoterapêutico	Fármaco	Posologia	Efeitos Adversos	Observações
Medicamento usado no tratamento de doenças ósseas	Denosumab (67)	120 mg SC de 4 em 4 semanas	Hipocalcémia Osteonecrose da mandíbula Fraturas atípicas do fémur Dor musculoesquelética Diarreia Dispneia	Administrar diariamente suplementos de cálcio e vitamina D

### 4.4. Complicações dos agentes modificadores do osso

As complicações graves que ocorrem com os bifosfonatos são a osteonecrose da mandíbula, toxicidade renal, hipocalcémia e outras alterações metabólicas. A osteonecrose da mandíbula poderá estar associada a vários fatores, nomeadamente à dose administrada e ao uso prolongado dos bifosfonatos, sendo necessário um exame oral antes de iniciar o tratamento e uma vigilância da saúde oral durante o tratamento com estes fármacos. Com o denosumab o risco desta ocorrência é superior.<sup>9, 60, 61</sup>

A toxicidade renal que ocorre com os bifosfonatos sendo um efeito adverso raro é contudo grave. Esta complicação que vai comprometer a função renal está associada a tempos de perfusão demasiado rápidos, normalizando geralmente após suspensão dos fármacos. Para

evitar este efeito secundário deve ser monitorizada a função renal durante o tratamento com os bifosfonatos endovenosos e respeitar os tempos de perfusão recomendados.<sup>61</sup>

A hipocalcemia e a hipofosfatemia podem ocorrer por inibição da atividade osteoclástica. Segundo as orientações da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), devem ser monitorizados os níveis de cálcio, fosfato, magnésio e eletrólitos nos doentes com estas terapêuticas. Estas complicações foram mais frequentes com o denosumab.<sup>60</sup>

## 5. Recomendações terapêuticas no tratamento da metastização óssea

- Os doentes com CPRC, com metástases ósseas dolorosas devem ser tratados com ácido zoledrónico ou denosumab num período de 12 a 24 meses.<sup>60</sup>
- O tratamento com estes fármacos deve ser suspenso se surgir osteonecrose da mandíbula.<sup>60</sup>
- A suplementação com cálcio e vitamina D é aconselhada nos doentes sob tratamento com bifosfonatos e denosumab.<sup>9</sup>
- Nos doentes com dor localizada e/ou sintomatologia multifocal impossíveis de controlar com analgésicos, hormonoterapia, quimioterapia ou radioterapia externa, os radiofármacos são uma opção a considerar.<sup>60</sup>
- O rádio-223 mostrou um benefício na sobrevivência em doentes CPRC, com metástases ósseas sintomáticas, para os quais o tratamento com docetaxel não é adequado ou que progrediram após o tratamento com este fármaco.<sup>9</sup>



## 6. Fármacos em investigação clínica

Vários ensaios clínicos estão a decorrer com fármacos promissores no tratamento do carcinoma da próstata.

O orteronel (TAK-700) é um inibidor da biossíntese dos androgénios, que atua seletivamente numa das duas reações enzimáticas catalisadas pela CYP 17, a C17,20-liase. Está a ser ensaiado em estudos de fase III, nos doentes com CPRCm, com ou sem quimioterapia prévia. Outro estudo de fase III, com este fármaco está a decorrer em doentes com alto risco de cancro da próstata.

O ARN-509 é um antagonista puro que está a ser avaliado em doentes com CPRCm tratados ou não, com AA e nos doentes com CPRC não metastático.

O galeterone (TOK-001), outro antagonista puro, inibidor da CYP17 está em desenvolvimento.

O POSTVAC-VF é uma vacina com dois vetores víricos recombinantes que estimula a resposta imune local. Num estudo de fase II, esta vacina foi testada em doentes com CPRCm que não fizeram tratamento prévio com quimioterapia, os resultados em relação à sobrevida foram superiores para este. Noutro estudo de fase III o fármaco está a ser ensaiado em doentes CPRCm, assintomáticos ou minimamente sintomáticos.

O ipilimumab, um anticorpo monoclonal com aprovação no tratamento do melanoma foi avaliado num estudo tendo apresentado bons resultados na taxa de resposta do PSA. Outros estudos de fase III estão a decorrer em doentes com CPRCm, com ou sem tratamento com quimioterapia, para avaliar a eficácia do fármaco.

Também o cabozantinib e o tasquinimod, inibidores da angiogénese parecem mostrar resultados promissores.

Outros fármacos foram testados mas devido à toxicidade ou à falta de eficácia, os ensaios clínicos acabaram por ser interrompidos prematuramente.<sup>6, 42</sup>

## **7. Considerações finais**

Nos últimos anos temos assistido a um enorme progresso na investigação clínica e a uma evolução sem precedentes no tratamento do CPRCm. Inúmeros fármacos foram testados em ensaios clínicos alguns com benefício clínico inequívoco, tendo sido aprovados para a prática clínica, enquanto que outros não evidenciaram eficácia, acabando os estudos por serem descontinuados.

Recentemente, vários medicamentos foram aprovados, evidenciando ganhos na sobrevida global. Sendo o carcinoma da próstata tão heterogéneo, novos desafios se colocam sobre a melhor sequência para o tratamento ótimo, no intuito de administrar tratamentos mais eficazes aos doentes certos, na altura ideal, de modo a conseguir o maior benefício clínico.

Essa sequência ótima dos fármacos ainda não é conhecida, sendo importante definir critérios para identificar quais os doentes que mais beneficiam com as diferentes opções de tratamento.

Outro desafio que se coloca é a identificação de biomarcadores específicos para ajudar a definir o tratamento mais adequado a cada doente e a avaliar a sua resposta.

Atualmente novos fármacos e alvos moleculares estão a ser estudados com resultados favoráveis nos ensaios clínicos. Assim sendo e tendo em vista o amplo leque de investigação que surge e o progresso já feito nos últimos anos, as perspetivas são promissoras e certamente novos desafios são esperados num futuro próximo com vista a otimizar o tratamento do carcinoma da próstata.

## 8. Bibliografia

1. SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., JEMAL, A. – **Cancer statistic 2015**. CA: Cancer Journal Clinicians. 65 (2015) 5-29. [Acedido a 20 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/epdf>
2. RODRIGUES, S. et al. – **Carcinoma da próstata metastático resistente à castração – novas abordagens terapêuticas**. Acta Urológica Portuguesa. 31 (2014) 36-40.
3. PATRICIO, A. A. J. – **Cancro da próstata**. Associação Portuguesa de Urologia (2010). [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?http://www.apurologia.pt/publico/cancro\\_da\\_prostata.htm](http://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?http://www.apurologia.pt/publico/cancro_da_prostata.htm)
4. **Fatores de risco do câncer de próstata**. Brasil: Instituto Oncoguia (2014). [Acedido a 10 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-prostata/1432/31/>
5. MANDAL, A. – **Factores de risco do cancro da próstata**. News Medical (2015). [Acedido a 28 de maio de 2015] Disponível na Internet: <http://www.news-medical.net/health/Prostate-Cancer-Risk-Factors-%28Portuguese%29.aspx>
6. MAGALHÃES, R. P. F. – **Tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração**. Tese de Mestrado (2014). Porto: Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.
7. HORWICH, A. et al. – **Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. Annals of Oncology 24 (supplement 6), (2013) 106-114.

8. THOMSEN, F. B. et al. – **Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review.** Journal of Surgical Oncology. 109 (2014) 830-835.
9. MOTTET, N. et al. – **Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology** (2015). [Acedido a 13 de abril de 2015]. Disponível na Internet: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf)
10. COOKSON, M. S. et al. – **Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline.** American Urological Association. (2014) 1-23. [Acedido a 1 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <https://www.auanet.org/education/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer.cfm>
11. LIU, J. J., ZHANG, J. – **Sequencing systemic therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer.** Cancer control 20(3), (2013) 181-187.
12. OLIVEIRA, J., SILVA, P. N. – **Tratamento diferido conduta expectante/vigilância activa.** Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.ª Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 85-91.
13. Nacional Collaborating Centre for Cancer. **Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline** (2014). [consultado a 6 de março de 2015]. Disponível na Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/cg175-prostate-cancer-full-guideline3>
14. CLETO, A. et al. – **Radioterapia e Braquiterapia.** Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.ª Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 111-137.
15. HEIDENREICH, A. et al. – **Guía de la EUA para el cáncer de próstata.** Actas Urológicas Españolas 33(2), (2009) 113-126.
16. PINHEIRO, L. C. – **Terapêutica Hormonal.** Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.ª Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 147-151.
17. FERRITO, F. – **Agonistas/Antagonistas LHRH.** Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.ª Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 152-155.

18. Zoladex (goserrelina) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
19. Eligard (leuprorrelina) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
20. Decapeptyl (triptorrelina) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
21. Suprefact Depot 3 meses (buserrelina) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
22. Firmagon (degarrelix) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
23. Honvan (dietilstilbesterol) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
24. MAURÍCIO, M. J. – **Tratamento Hormonal**. Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.<sup>a</sup> Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 156-163.
25. Prosneo (flutamida) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
26. Anandron (nilutamida) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>

27. Casodex (bicalutamida) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
28. Androcur (ciproterona) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
29. Zytiga (acetato de abiraterona) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 1 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
30. DE BONO, J. S. et al. – **Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer**. The New England Journal of Medicine. 364 (21), (2011) 1995-2005.
31. FIZAZI, K. et al. – **Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study**. Lancet Oncology. 13 (2012) 983-92.
32. Zytiga (acetato de abiraterona) – **Drugs (Approval History)**. Food and Drug Administration. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
33. Zytiga (acetato de abiraterona) – **Autorisation Details**. European Medicines Agency. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human\\_med\\_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
34. RYAN, C. J. et al. – **Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy**. The New England Journal of Medicine. 368 (2013) 138-48.
35. RATHKOPF, D. S. et al. – **Update interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302)**. European Urology. 66 (2014) 815-825.

36. Xtandi (enzalutamida) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
37. SCHER, H. I. et al. – **Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy**. The New England Journal of Medicine. 367 (13), (2012) 1187-97.
38. Xtandi (enzalutamida) – **Drugs (Approval History)**. Food and Drug Administration. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
39. Xtandi (enzalutamida) – **Autorisation Details**. European Medicines Agency. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human\\_med\\_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
40. BEER, T. M. et al. – **Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy**. The New England Journal of Medicine. 371 (5), (2014) 424-33.
41. CALAIS DA SILVA, F. M. – **Hormonoterapia**. Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.ª Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 164-169.
42. FRANKLIN, M. et al. – **Doença metastática, resistente à castração**. Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.ª Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 187-206.
43. PETRYLAK, D. P. et al. – **Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer**. The New England Journal of Medicine. 351 (2004) 1513-20.
44. TANNOCK, I. F. et al. – **Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer**. The New England Journal of Medicine. 351 (2004) 1502-12.

45. Taxotere (docetaxel) – **Drugs (Approval History)**. Food and Drug Administration. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
46. Taxotere (docetaxel) – **Autorisation Details**. European Medicines Agency. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human\\_med\\_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human_med_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
47. DE BONO, J. S. et al. – **Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial**. Lancet. 376 (2010) 1147-54.
48. Jevtana (cabazitaxel) – **Drugs (Approval History)**. Food and Drug Administration. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
49. Jevtana (cabazitaxel) – **Autorisation Details**. European Medicines Agency. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human\\_med\\_001428.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human_med_001428.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
50. Cabazitaxel – **Avaliação Económica e Comparticipação**. INFARMED I. P. 2015.
51. Estracyt (estramustina) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
52. Mitoxantrona Pharmis (mitoxantrona) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
53. Taxotere (docetaxel) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>



54. Jevtana (cabazitaxel) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
55. Provenge (sipuleucel-T) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 19 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
56. KANTOFF, P. W. et al. – **Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer**. The New England Journal of Medicine. 363 (5) (2010) 411-22.
57. Provenge (sipuleucel-T) – **Drugs (Approval History)**. Food and Drug Administration. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
58. Provenge (sipuleucel-T) – **Autorisation Details**. European Medicines Agency. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002513/human\\_med\\_001680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002513/human_med_001680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
59. National Comprehensive Cancer Network. **Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer**. Version 1.2015. [Acedido a 10 de abril de 2015] Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
60. QUINTELA, A. et al. – **Opções terapêuticas paliativas**. Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata. 1.ª Ed., F. Calais da Silva – Grupo Português Genito Urinário, (2013) 207-218.
61. CRUZ, P. I. N. – **Papel do denosumab no tratamento da doença óssea metastática**. Tese de Mestrado (2011). Porto: Instituto de Ciências de Abel Salazar, Universidade do Porto.
62. Xofigo (dicloreto de rádio-223) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>

63. PARKER, C. et al. – **Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer**. The New England Journal of Medicine. 369 (3), (2013) 213-23.
64. Xofigo (dicloreto de rádio-223) – **Drugs (Approval History)**. Food and Drug Administration. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
65. Xofigo (dicloreto de rádio-223) – **Autorisation Details**. European Medicines Agency. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human\\_med\\_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
66. Zometa (ácido zoledrónico) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>
67. Xgeva (denosumab) – **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. [Acedido a 11 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>