

# CÂNCER DE PRÓSTATA

---

---

#### **OBSERVAÇÃO**

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo).

Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

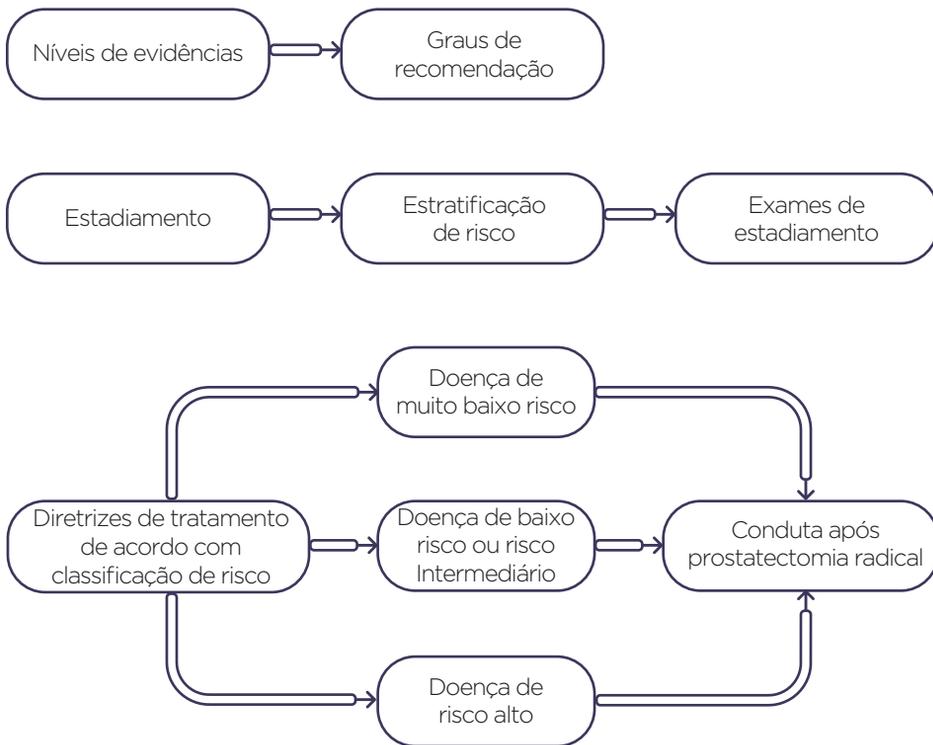
# CÂNCER DE PRÓSTATA

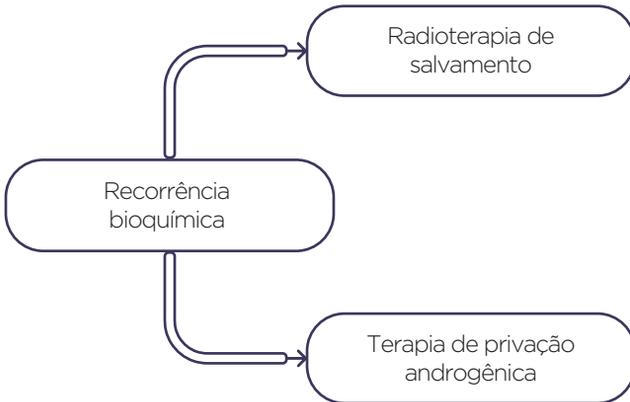
---

Doença inicial e recorrência  
bioquímica

ANDRÉ P. FAY  
DIOGO ASSED BASTOS  
RAPHAEL BRANDÃO MOREIRA  
ANDREY SOARES  
FERNANDO SABINO M. MONTEIRO







## NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS

<b>Nível de evidência</b>	<b>Tipo de estudo</b>
1	Revisão sistemática com meta-análise Estudo randomizado com amostra adequada
2	Estudo randomizado com amostra não calculada ou inadequada
3	Estudo prospectivo, não randomizado Estudo randomizado com comparador não padrão
4	Estudo retrospectivo
5	Relatos de casos, opiniões de especialistas, estudos pré-clínicos

**GRAU DE RECOMENDAÇÃO**

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Tipo de estudo</b>
A (muito forte)	A evidência é confiável, as incertezas são pequenas e pode ser usada para guiar a prática clínica
B (forte)	A evidência existente é confiável e pode ser usada para guiar a prática clínica na maioria dos casos, pois há algumas incertezas a considerar
C (moderada)	A evidência existente proporciona algum suporte para as recomendações, mas sua aplicação pode ser discutível
D (fraca)	A evidência existente é fraca, ou as incertezas são muito grandes. As recomendações devem ser aplicadas com cuidado

Classificação TNM para Câncer de Próstata (AJCC 2010).

## ESTADIAMENTO

### T - Tumor primário

<b>Tx</b>	Tumor primário não acessível	
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor primário	
<b>Ta</b>	Carcinoma papilar não invasivo	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: “flat tumour”	
<b>T1</b>	Tumor invade tecido conectivo sub-epitelial	
<b>T2</b>	Tumor invade camada muscular	<b>T2a</b> Tumor invade camada muscular superficial
		<b>T2b</b> Tumor invade camada muscular profunda
<b>T3</b>	Tumor invade tecido peri-vesical	<b>T3a</b> Microscopicamente
		<b>T3b</b> Macroscopicamente (massa extra-vesical)
<b>T4</b>	Tumor invade qualquer um dos órgãos: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal	<b>T4a</b> Tumor invade próstata, útero ou vagina
		<b>T4b</b> Tumor invade parede pélvica, parede abdominal

## ESTADIAMENTO

---

### N - Linfonodos

---

**Nx** Linfonodos regionais não podem ser avaliados

---

**NO** Ausência de metástase em linfonodos regionais

---

**N1** Metástase em um único linfonodo na pelve verdadeira (hipogástrico, obturatório, íliaca externa, ou pre-sacral)

---

**N2** Metástases em múltiplos linfonodos na pelve verdadeira (hipogástrico, obturatório, íliaca externa, ou pre-sacral)

---

**N3** Metástases nos linfonodos da íliaca comum

---

## ESTADIAMENTO

---

### M - Metastases à distância

---

**Mx** Metástases à distância não podem ser acessadas

---

**MO** Ausência de metástases à distância

---

**M1** Metástases à distância presentes

---

## ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco é ferramenta útil para estimativa de risco de recorrência ou progressão auxiliando na definição de estratégias de tratamento<sup>1</sup>.

<b>Risco muito baixo</b>	Estádio T1c; Escore de Gleason $\leq 6$ ; PSA $< 10$ ng/mL; Menos de 3 fragmentos de biópsia positivos com $\leq 50\%$ de comprometimento em cada fragmento; Densidade do PSA $< 0,15$ ng/mL/g;
<b>Risco baixo</b>	Estádio $\leq T2a$ ; Escore de Gleason $\leq 6$ ; PSA $< 10$ ng/mL, excluídos os pacientes com características de risco muito baixo (acima).
<b>Risco intermediário</b>	Estádio T2b ou T2c; Escore de Gleason 7; PSA 10-20 ng/mL.
<b>Risco alto</b>	Estádio $\geq T3$ ; Escore de Gleason $\geq 8$ ; PSA $> 20$ ng/mL.

## EXAMES DE ESTADIAMENTO

Estratificação de risco	Exames de imagem	Exames laboratoriais
<b>Risco muito baixo, Risco baixo e Risco intermediário</b>	Cintilografia óssea e RNM de pelve (ou tomografia) somente se sintomatologia ou alteração de fosfatase alcalina. RNM de pelve deve ser considerada em pacientes candidatos a vigilância ativa.	Hemograma completo, função renal (ureia, creatinina), função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas, albumina), fosfatase alcalina, antígeno prostático específico (PSA), testosterona e coagulograma (TP, TTPa).
<b>Risco alto</b>	Cintilografia óssea e RNM (ou tomografia) de pelve.	

## CONSIDERAÇÕES

Pacientes de riscos muito baixo, baixo e intermediário, assintomáticos e com níveis normais de fosfatase alcalina, apresentam baixa probabilidade de um achado verdadeiro-positivo na cintilografia óssea. Entretanto, cintilografia óssea pode ser considerada em pacientes de risco intermediário com PSA > 10. Da mesma forma, exame de imagem de pelve apresenta baixa sensibilidade e especificidade no estadiamento da doença inicial<sup>2</sup>.

## DIRETRIZES DE TRATAMENTO DE ACORDO COM CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

### DOENÇA DE MUITO BAIXO RISCO

Vigilância ativa

Prostatectomia radical

Radioterapia externa

Braquiterapia

### CONSIDERAÇÕES

O prognóstico das neoplasias prostáticas podem variar dentro de um mesmo subgrupo de risco, pois tal classificação considera aspectos biológicos na sua definição<sup>5</sup>.

Vigilância ativa tem sido a opção preferencial para pacientes com doença de muito baixo risco, especialmente para pacientes que possuam expectativa de vida < 20 anos. Nestes casos, recomenda-se: PSA a cada 3-6 meses; exame de toque retal a cada 12 meses; biópsia prostática em 12 meses. Avaliação do tempo de duplicação do PSA pode ser informativo. Os exames devem ser antecipados se clinicamente indicado<sup>4-6</sup>. Critérios para interrupção da vigilância ativa incluem: modificação do escore de Gleason, aumento do número de fragmentos comprometidos ou do percentual de comprometimento dos mesmos, mudança do "T" ou cinética do PSA desfavorável (tempo de duplicação do PSA).

Pacientes com expectativa de vida curta podem ser observados e tratados conforme sintomatologia.

## DOENÇA DE BAIXO RISCO OU RISCO INTERMEDIÁRIO

Vigilância ativa

Prostatectomia radical

Radioterapia externa

Braquiterapia é alternativa para pacientes de baixo risco

Considerar o uso de agonista ou antagonista de LHRH e antiandrogênio periférico por 4 a 6 meses (iniciando 2 meses antes do início da RT), em associação à RT em pacientes com risco intermediário.

### CONSIDERAÇÕES

A vigilância ativa pode ser considerada em pacientes acima de 70 anos ou com comorbidades significativas, que apresentam doença de baixo risco com mais de dois fragmentos positivos ou mesmo em pacientes selecionados com risco intermediário favorável (Gleason 3+4, PSA abaixo de 10 ng/mL). (NE4 GRC)

Não há benefício de associar terapia de deprivação androgênica à radioterapia externa no tratamento de pacientes com doença de baixo risco.<sup>7</sup> (NE1 GRA)

Dados recentes sugerem que pacientes com doença de risco intermediário favorável, definida por presença de Gleason 3+4 e demais fatores de baixo risco, não se beneficiam de associação de terapia de deprivação androgênica em concomitância com a radioterapia externa.<sup>8,9</sup> (NE2 GRB)

O uso de agonista ou antagonista de LHRH por 4 a 6 meses nesta população não foi adequadamente estudado, mas os dados mostram consistência com melhora na recidiva bioquímica e sobrevida câncer específica. Dados sugerem benefício em sobrevida global.<sup>10-13</sup> (NE2 GRA)

## **DOENÇA DE RISCO ALTO**

Radioterapia externa, associada a agonista ou antagonista de LHRH, concomitante e adjuvante por 2 a 3 anos. (NE1 GRA)

Pode-se particularizar a conduta cirúrgica aos indivíduos jovens com apenas um fator de risco alto, reforçando a necessidade de ressecção radical com margem negativa e de linfadenectomia estendida.<sup>14</sup>

## CONDUTA APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL

Seguimento clínico

Radioterapia adjuvante em pacientes com estágio pT3N0

### CONSIDERAÇÕES

O seguimento clínico com realização periódica de PSA é a conduta recomendada na maior parte dos casos após a prostatectomia radical. A realização de radioterapia externa adjuvante pode ser considerada em pacientes com margem positiva, extensão extracapsular, ou acometimento de vesícula seminal. Contudo, acompanhamento cuidadoso e radioterapia de salvamento é uma alternativa adequada neste grupo de pacientes que não foram submetidos a tratamento adjuvante. Não deve ser indicada terapia de deprivação androgênica em associação a radioterapia adjuvante, já que não há estudos que suportem tal combinação no cenário de tratamento adjuvante em pacientes com estágio pT3N0.

O uso de TDA é controverso como tratamento adjuvante em pacientes com linfonodos positivos, não devendo ser recomendados de rotina. Para pacientes selecionados com comprometimento de até quatro linfonodos na peça cirúrgica, pode-se considerar terapia de deprivação androgênica em associação a radioterapia externa como tratamento adjuvante, embora esta estratégia seja baseada somente em dados de estudos retrospectivos.<sup>15</sup> (NE4 GRC)

## **RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA**

Definição: apesar de controverso, definimos recorrência bioquímica quando o valor de PSA  $\geq 0.2$  ng/mL, confirmado por segundo exame, após prostatectomia radical. A recorrência bioquímica após radioterapia é definida como o aumento (confirmado) do PSA de  $\geq 2$  ng/ml após atingir o nadir (critério Phoenix). Este conceito pode ser empregado para pacientes tratados com radioterapia associada ou não à hormonioterapia. Outra definição, menos empregada na atualidade é o critério ASTRO (American Society for Radiology Oncology) definida como três aumentos consecutivos do PSA após atingir o limite basal.

Neste cenário, RNM ou TC pelve deve ser recomendada para definir a presença de doença sistêmica versus doença locorregional. Raio-X de tórax, cintilografia óssea e exames laboratoriais também devem ser realizados.

### PARÂMETROS QUE AUXILIAM NA LOCALIZAÇÃO DA RECIDIVA BIOQUÍMICA

Parâmetros	Local	Sistêmica
Risco (D'Amico)	PSA $\leq$ 10 e Gleason $\leq$ 6 e $\leq$ T2a	PSA $\geq$ 20 ou Gleason $\geq$ 8 ou $\geq$ T2c
Cinética PSA pré-RT	< 2 ng/mL/ano	> 2 ng/mL/ano
Intervalo até RB (anos)	> 3	< 1
PSADT pós RT (meses)	> 12	< 3

Pompeo ACL, Nardi AC (ed.). Recomendações em Câncer de Próstata - Sociedade Brasileira Urologia, 2013:82-91.

## **RADIOTERAPIA DE SALVAMENTO**

Pode ser utilizada em pacientes com recidiva no leito prostático, diminuindo o risco de recorrências sistêmicas. Contudo, impacto em sobrevida global é controverso. Acompanhamentos mais prolongados dos estudos necessitam ser aguardados.

Considerar a associação de terapia de deprivação androgênica por 6 meses com uso de agonista ou antagonista de LHRH neste cenário, especialmente em casos de PSA pré radioterapia acima de 1,0 ng/mL e pacientes com doença macroscópica detectada na loja prostática em exames de imagem. Estudo recente sugere que a concomitância pode ser realizada com Bicalutamida 150 mg/dia por período de 2 anos resultando benefício em sobrevida global.<sup>16</sup>

## **CONSIDERAÇÕES**

Prostatectomia de salvamento pode ser uma opção naqueles pacientes tratados inicialmente com radioterapia e que apresentam recidiva local confirmada por biópsia. Contudo, deve-se discutir os riscos e benefícios do procedimento com o paciente, já que a morbidade e o risco de efeitos adversos são elevados com tal procedimento.<sup>17</sup>

## **TERAPIA DE DEPRIVAÇÃO ANDROGÊNICA**

O uso de terapia de deprivação androgênica na recorrência bioquímica é controverso e sua utilização não deve ser realizada como rotina.<sup>18</sup> Pacientes com doença de alto grau, Gleason 8-10, tempo de duplicação de PSA menor que 6 a 10 meses apresentam maior risco de progressão e morte por câncer de próstata. Nestes casos o uso de agonista ou antagonista de LHRH de forma precoce parece ter impacto no desfecho clínico. Deve-se avaliar as características clínicas e comorbidades dos pacientes e ponderar riscos e benefícios do início de terapia de deprivação androgênica, já que no cenário de recidiva bioquímica o risco de mortalidade por câncer de próstata ainda é menor que o risco de morte por outras causas. A inclusão em estudos clínicos deve ser estimulada neste cenário.

## Referências

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):168-172.
2. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2122-2127.
3. Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(5):719-726.
4. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelson A, Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(2):233-238.
5. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):272-277.
6. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126-131.
7. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1324-1330.
8. D'Amico AV. Personalizing the duration of androgen-deprivation therapy use in the management of intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):301-303.
9. Keane FK, Chen MH, Zhang D, et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer.* 2014;120(12):1787-1793.
10. Roach M, 3<sup>rd</sup>. Current trends for the use of androgen deprivation therapy in conjunction with radiotherapy for patients with unfavorable intermediate-risk, high-risk, localized, and locally advanced prostate cancer. *Cancer.* 2014;120(11):1620-1629.

11. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(3):289-295.
12. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-118.
13. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, et al. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(4):1046-1052.
14. Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, et al. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int*. 2012;110(8):1122-1128.
15. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3939-3947.
16. W.U. Shipley WS, H. Lukka, P. Major, N.M. Heney, D. Grignon, O. Sartor, M. Patel, J.P. Bahary, A.L. Zietman, T.M. Pisansky, K.L. Zeitzer, C.A.F. Lawton, F.Y. Feng, R.D. Lovett, A. Balogh, L. Souhami, S.A. Rosenthal, K.J. Kerlin, H.M. Sandler. Report of NRG Oncology/RTOG 9601, A Phase 3 Trial in Prostate Cancer: Anti-androgen Therapy (AAT) With Bicalutamide During and After Radiation Therapy (RT) in Patients Following Radical Prostatectomy (RP) With pT2-3pN0 Disease and an Elevated PSA. *International Journal of Radiation Oncology*. 2016;94(1).
17. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;61(5):961-971.
18. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596-1605.

# CÂNCER DE PRÓSTATA

---

Doença metastática

DIOGO ASSED BASTOS  
ANDRÉ POISL FAY  
CARLOS DZIK  
DANIEL HERCHENHORN  
VINÍCIUS CARRERA SOUZA



## NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS

<b>Nível de evidência</b>	<b>Tipo de estudo</b>
1	Revisão sistemática com meta-análise Estudo randomizado com amostra adequada
2	Estudo randomizado com amostra não calculada ou inadequada
3	Estudo prospectivo, não randomizado Estudo randomizado com comparador não padrão
4	Estudo retrospectivo
5	Relatos de casos, opiniões de especialistas, estudos pré-clínicos

**GRAU DE RECOMENDAÇÃO**

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Tipo de estudo</b>
A (muito forte)	A evidência é confiável, as incertezas são pequenas e pode ser usada para guiar a prática clínica
B (forte)	A evidência existente é confiável e pode ser usada para guiar a prática clínica na maioria dos casos, pois há algumas incertezas a considerar
C (moderada)	A evidência existente proporciona algum suporte para as recomendações, mas sua aplicação pode ser discutível
D (fraca)	A evidência existente é fraca, ou as incertezas são muito grandes. As recomendações devem ser aplicadas com cuidado

Classificação TNM para Câncer de Próstata (AJCC 2010).

## ESTADIAMENTO

### T - Tumor primário

<b>Tx</b>	Tumor primário não acessível	
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor primário	
<b>Ta</b>	Carcinoma papilar não invasivo	
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: “flat tumour”	
<b>T1</b>	Tumor invade tecido conectivo sub-epitelial	
<b>T2</b>	Tumor invade camada muscular	<b>T2a</b> Tumor invade camada muscular superficial
		<b>T2b</b> Tumor invade camada muscular profunda
<b>T3</b>	Tumor invade tecido peri-vesical	<b>T3a</b> Microscopicamente
		<b>T3b</b> Macroscopicamente (massa extra-vesical)
<b>T4</b>	Tumor invade qualquer um dos órgãos: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal	<b>T4a</b> Tumor invade próstata, útero ou vagina
		<b>T4b</b> Tumor invade parede pélvica, parede abdominal

## ESTADIAMENTO

---

### N - Linfonodos

---

**Nx** Linfonodos regionais não podem ser avaliados

---

**NO** Ausência de metástase em linfonodos regionais

---

**N1** Metástase em um único linfonodo na pelve verdadeira (hipogástrico, obturatório, íliaca externa, ou pre-sacral)

---

**N2** Metástases em múltiplos linfonodos na pelve verdadeira (hipogástrico, obturatório, íliaca externa, ou pre-sacral)

---

**N3** Metástases nos linfonodos da íliaca comum

---

## ESTADIAMENTO

---

### M - Metastases à distância

---

**Mx** Metástases à distância não podem ser acessadas

---

**MO** Ausência de metástases à distância

---

**M1** Metástases à distância presentes

---

## EXAMES DE ESTADIAMENTO

<b>Exames laboratoriais</b>	Hemograma completo, função renal (ureia, creatinina), função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas, albumina), fosfatase alcalina, antígeno prostático específico (PSA), testosterona e coagulograma (TP, TTPa).
<b>Exames de imagem</b>	Mapeamento ósseo (cintilografia óssea com Tc-99). Tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve. Ressonância magnética (RM) pode substituir tomografia de abdome e pelve se contra-indicação ao uso do contraste. Exames direcionados a sintomas do paciente: p. ex. TC ou RM de coluna em caso de suspeita de compressão medular, dor, etc.
<b>Exames disponíveis em centros de referencia, entretanto sem evidência nível I para uso</b>	PET/CT Fluoreto de Sódio. PET/CT Gálio68-PSMA. RNM de corpo inteiro com protocolo de difusão.

## DIRETRIZES DE TRATAMENTO

### DOENÇA METASTÁTICA SENSÍVEL À CASTRAÇÃO

#### TODOS OS PACIENTES

Terapia de Deprivação Androgênica (TDA), com objetivo de supressão dos níveis séricos de testosterona (NE1 GRA), através de:

Orquiectomia bilateral

ou

Análogos LHRH

Agonista LHRH ou  
Antagonista LHRH

#### CONSIDERAÇÕES

A terapia de deprivação androgênica é o principal tratamento dos pacientes com doença metastática e promove redução dos níveis de PSA, melhora clínica e redução tumoral na maior parte dos pacientes (NE1 GRA).<sup>1,2</sup> O uso intermitente da TDA em pacientes com declínio adequado do PSA (PSA < 4 ng/mL após cerca de 6 meses de TDA) pode ser discutida, especialmente em pacientes selecionados com pequeno volume de doença e assintomáticos, entretanto não está claro na literatura se esta estratégia é não inferior a TDA contínua (NE1 GRC)<sup>3,4</sup>, sendo terapia contínua a estratégia preferencial. Importante enfatizar que a estratégia intermitente não deve ser indicada na presença de doença óssea de grande volume e/ou sintomática. Evidência suporta equivalência de resultados com orquiectomia bilateral e análogos de LHRH e também com uso de agonistas ou antagonistas LHRH (NE1 GRA). Deve-se utilizar antagonistas do receptor de andrógeno (p. ex. Bicalutamida 50 mg/dia) por cerca de 15 dias antes do início do uso de agonistas LHRH para prevenção de aumento dos níveis de testosterona ("flare"), o que não é necessário com os antagonistas LHRH (NE1 GRA).<sup>2,5</sup> Anti-andrógeno associado a TDA (bloqueio androgênico completo) pode ser utilizado, entretanto os dados da literatura são controversos quanto ao benefício em sobrevida com esta estratégia (NE1 GRC)<sup>6</sup>. Desta forma, como o ganho de sobrevida, se houver, é modesto, não indicamos de rotina esta combinação face a seu maior custo e possível toxicidade. Anti-andrógeno em monoterapia não é recomendado pois foi associado a sobrevida inferior quando comparado a TDA (NE1 GRA).<sup>7</sup> Nos casos em que há urgência no início da castração, como por exemplo em quadro de compressão medular, dor de difícil controle, obstrução urinária de causa tumoral, ou coagulação intravascular disseminada, deve-se favorecer o uso de antagonista do LHRH ou castração cirúrgica como tratamento inicial preferencial. Uma outra estratégia a ser considerada nestes casos é a utilização de cetoconazol na dose de 1.200 mg/dia (2 comprimidos de 200 mg 3 vezes ao dia) em associação com prednisona 5 mg a cada 12 horas. Esta medida deve ser considerada quando não houver disponibilidade de antagonistas de LHRH. Esta medida consegue castrar o paciente em 24-36 horas. (NE5 GRC)<sup>8</sup>. Entende-se por supressão dos níveis de testosterona, valores inferiores a 50 ng/dL.

## **PACIENTES COM BOM PERFORMANCE CLÍNICO (ECOG 0 OU 1) E COM INDICAÇÃO CLÍNICA PARA TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA**

Docetaxel

75 mg/m<sup>2</sup> EV a cada  
3 semanas, por 6 ciclos  
(NE1 GRA).

### CONSIDERAÇÕES

Base científica para o uso de docetaxel em combinação com TDA vem de dois estudos randomizados de fase III e meta-análise que demonstraram aumento significativo de sobrevida com esta estratégia quando comparada a TDA isolada, além de aumento no tempo para evoluir com doença resistente a castração, com toxicidade manejável (NE1 GRA).<sup>9-11</sup>

Ainda há controvérsia quanto à indicação de tratamento quimio-hormonal com docetaxel em pacientes com baixo volume de doença, definido por ausência de metástases viscerais e doença óssea confinada ao esqueleto axial, ou menos de 4 lesões caso metástases ósseas extra-axiais. Apesar de haver evidência de ganho de sobrevida em todos os pacientes metastáticos com base no estudo STAMPEDE<sup>10</sup> e meta-análise<sup>11</sup>, no estudo CHAARTED<sup>9</sup> a mediana de sobrevida deste subgrupo ainda não havia sido atingida e não foi reportado diferença estatisticamente significativa na sobrevida. (NE1 GRC). Além disto, o estudo GETUG-15, que incluiu predominantemente pacientes com baixo volume de doença, não demonstrou ganho de sobrevida com associação de docetaxel com TDA.<sup>12</sup>

## **BISFOSFONATOS**

Não devem ser utilizados de rotina com objetivo de prevenção de eventos ósseos esqueléticos na doença sensível a castração (NE1 GRA).

### **CONSIDERAÇÕES**

Em pacientes com doença sensível a castração metastática para ossos, não foi demonstrado benefício da associação de bisfosfonatos para prevenção de eventos esqueléticos (NE1 GRA).<sup>11,13</sup>

## **SEGUIMENTO**

Exame clínico e PSA a cada 3 meses.

Outros exames laboratoriais e exames de imagem a depender da evolução clínica do paciente e do valor de PSA (NE5 GRB).

Pacientes tratados com quimioterapia associada a TDA devem ser seguidos de acordo com os protocolos de quimioterapia, com exames laboratoriais e avaliação clínica antes de cada ciclo.

## DOENÇA METASTÁTICA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

### DEFINIÇÃO

Pacientes com progressão de doença com aumento do PSA em vigência de nível sérico de testosterona menor que 50 ng/dL (<1.7 nmol/l). (NE5 GRC)

### MODALIDADES DE TERAPIA SISTÊMICA

#### HORMONIOTERAPIA

##### Bloqueio androgênico periférico

Anti-andrógenos de 1ª geração:

- Bicalutamida 50 mg V.O. uma vez ao dia. (NE3 GRC)

Anti-andrógenos de 2ª geração:

- Enzalutamida 160 mg V.O. uma vez ao dia. (NE1 GRA)

##### Inibidores da CYP17

- Abiraterona 1.000 mg V.O. uma vez ao dia em jejum + Prednisona 5 mg uma vez ao dia. (NE1 GRA)
- Cetoconazol 400 mg V.O. três vezes ao dia + Prednisona 5 mg 12/12 horas. (NE3 GRC)

##### Estrógenos

- Destilbenol 1 mg V.O. uma vez ao dia. (NE3 GRC)

##### Corticosteróides

- Dexametasona 0,5 mg V.O. uma vez ao dia. (NE3 GRC)
- Prednisona 5 mg V.O. duas vezes ao dia. (NE3 GRC)

## QUIMIOTERAPIA

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>

E.V. a cada 21 dias, associado a prednisona 5 mg 12/12 horas. (NE1 GRA)

Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>

E.V. a cada 21 dias, associado a prednisona 5 mg 12/12 horas. (NE1 GRA)

Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup>

E.V. a cada 21 dias, associado a prednisona 5 mg 12/12 horas. (NE1 GRC)

Outros

Ciclofosfamida oral: 100 mg V.O. uma vez ao dia por 21 dias, a cada 4 semanas. (NE4 GRC)

## RADIOFÁRMACOS

Radium-223

50 kB/kg E.V. a cada 4 semanas, por 6 ciclos. (NE1 GRA)

Samário e Estrôncio

(NE1 GRC)

## **TODOS OS PACIENTES**

Manter terapia de deprivação androgênica contínua.<sup>14,15</sup> (NE1 GRA)

## **PACIENTES COM DOENÇA METASTÁTICA ASSINTOMÁTICOS OU POUCO SINTOMÁTICOS**

**1ª linha** Hormonioterapia, preferencialmente com agente de 2ª geração: abiraterona ou enzalutamida (NE1 GRA)

**2ª linha** Quimioterapia com docetaxel (NE1 GRA)

### **Linhas subsequentes**

Quimioterapia com cabazitaxel (NE1 GRA)

Radium-223 em pacientes sintomáticos (NE1 GRA)

Hormonioterapia, preferencialmente com agente de 2ª geração (NE1 GRA)

### **CONSIDERAÇÕES**

Pacientes com doença resistente a castração assintomáticos ou levemente sintomáticos, que não haviam sido tratados com quimioterapia, foram incluídos em estudos de fase III randomizados que demonstraram aumento de sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiográfica e qualidade de vida com uso de Abiraterona mais Prednisona<sup>16</sup> ou Enzalutamida<sup>17</sup>, quando comparados a placebo. Não existem estudos que comparam Abiraterona mais Prednisona com Enzalutamida, e desta forma, a escolha deve levar em conta características dos pacientes e perfil de toxicidades das drogas, como por exemplo: história de epilepsia (contra-indicação a enzalutamida), diabetes de difícil controle ou situações que se deve evitar uso de corticosteróides (contra-indicação relativa ao uso de prednisona), além de avaliação de interação de drogas com medicações de uso crônico do paciente. Deve-se ressaltar que apesar de hormonioterapia de 1ª geração ter demonstrado historicamente atividade anti-tumoral e controle de doença medida por PSA, não há estudos clínicos que demonstrem benefício em sobrevida global com uso destas medicações. Portanto, deve-se dar preferência ao uso de hormonioterapia de 2ª geração como abiraterona ou enzalutamida (NE1 GRA). Entretanto, de acordo com a disponibilidade destas medicações, pode-se considerar uso da drogas de 1ª geração, como por exemplo bicalutamida, cetocozazol ou dexametasona em dose baixa (NE3 GRC). Para pacientes que apresentam progressão de doença após Abiraterona mais Prednisona ou Enzalutamida, estudos tem demonstrado que o uso sequencial destas drogas tem pequena chance de benefício, sugerindo resistência cruzada. Desta forma, não se recomenda o uso sequencial de Enzalutamida após progressão a Abiraterona mais Prednisona ou vice versa (NE3 GRC). Sendo assim, as opções de tratamento após falha a estas drogas são: docetaxel (NE1 GRA) ou Radium-223 em pacientes com doença óssea e sintomáticos (NE1 GRA). Em pacientes que apresentaram progressão de doença após docetaxel, estudo de fase III randomizado demonstrou aumento de sobrevida global e sobrevida livre de progressão com uso de Cabazitaxel em comparação com Mitoxantrone (NE1 GRA).

## **PACIENTES COM DOENÇA METASTÁTICA SINTOMÁTICOS**

### **1ª linha**

Quimioterapia com docetaxel (NE1 GRA) ou Radium-223 (NE1 GRA)

### **2ª ou 3ª linha**

Hormonioterapia, preferencialmente com agente de 2ª geração, abiraterona ou enzalutamida (NE1 GRA)

### **Linhas subsequentes**

Quimioterapia com cabazitaxel (NE1 GRA)

Hormonioterapia, preferencialmente com agente de 2ª geração (NE1 GRA)

### **CONSIDERAÇÕES**

Para pacientes com câncer de próstata resistente a castração e sintomáticos, recomenda-se preferencialmente o uso de quimioterapia com docetaxel (NE1 GRA), ou o uso do radiofármaco Radium-223 em pacientes com doença óssea predominante, sem doença visceral e linfonodomegalia < 3 cm (NE1 GRA). Esta recomendação é baseada em estudos de fase III que demonstraram aumento de sobrevida global e qualidade de vida com docetaxel<sup>18</sup> e radium-223<sup>19</sup>, quando comparadas a Mitoxantrone e placebo, respectivamente. Após falha a um destes agentes, pode-se utilizar hormonioterapia de 2ª geração com abiraterona mais prednisona ou enzalutamida, ou quimioterapia com cabazitaxel após falha a docetaxel, com base em estudos de fase III com aumento de sobrevida com abiraterona mais prednisona<sup>20</sup>, enzalutamida<sup>21</sup> e cabazitaxel<sup>22</sup> neste cenário. (NE1 GRA) Importante enfatizar que até o momento não foram realizados estudos para avaliar a melhor sequência de tratamento e também ainda não foram identificados biomarcadores preditivos de resposta às terapias disponíveis. Desta forma, deve-se avaliar características individuais dos pacientes para a definição da linha subsequente de tratamento, como por exemplo a avaliação de sintomas, performance clínico (ECOG), presença de doença visceral, eventos adversos prévios, entre outros. Na ausência de disponibilidade das medicações com benefício em sobrevida demonstrada em estudos de fase III, pode-se utilizar drogas que tem atividade anti-tumoral conhecida, mas sem ganho de sobrevida demonstrada até o momento, como hormonioterapia de 1ª geração (cetoconazol, bicalutamida, dexametasona em dose baixa) ou quimioterapia (p. ex. ciclofosfamida oral). (NE4 GR3)

## **PACIENTES COM VARIANTES HISTOLÓGICAS AGRESSIVAS (ANAPLÁSICO OU PEQUENAS CÉLULAS)**

### **Quimioterapia com combinação baseada em platina (NE3 GRB)**

Carboplatina AUC 5 D1 e docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> D1, E.V. a cada 21 dias, cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> D1-D3 e Etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> D1-D3 E.V., a cada 21 dias

#### **CONSIDERAÇÕES**

O uso de quimioterapia baseada em platina para pacientes com variantes agressivas de câncer de próstata resistente a castração baseou-se em estudos de fase II que demonstraram atividade antitumoral neste cenário. Variantes agressivas de câncer de próstata podem ser definidas por vários critérios, como por exemplo o critério de Aparicio et al<sup>23</sup>, que requer pelo menos um dos seguintes fatores: histologia com carcinoma de pequenas células, metástases viscerais exclusivas, lesões ósseas predominantemente líticas, linfonodomegalia acima de 5 cm ou massa pélvica bulky, PSA < 10 ng/mL ao diagnóstico com > 20 lesões ósseas, marcadores de tumor neuroendócrino (CEA elevado, hipercalcemia, DHL elevado), e intervalo < 6 meses de resposta a TDA<sup>23</sup>.

## **BISFOSFONATOS**

### **Ácido zoledrônico 4 mg E.V. a cada 3 meses (NE1 GRA)**

#### **CONSIDERAÇÕES**

O uso de ácido zoledrônico com objetivo de prevenção de eventos esqueléticos foi estabelecido com base em estudo randomizado demonstrando benefício na redução do risco de fratura óssea, compressão medular e necessidade de radioterapia ou cirurgia relacionadas a eventos ósseos em pacientes com câncer de próstata resistente a castração<sup>24</sup>. Estudo recente de fase III comparando administração de ácido zoledrônico a cada 4 semanas versus a cada 12 semanas demonstrou a não inferioridade da administração com intervalo maior em pacientes com câncer de próstata, câncer de mama e mieloma múltiplo<sup>25</sup>, dando embasamento para seu uso a cada 12 semanas. Em relação ao uso de denosumabe, um anticorpo que tem como alvo o RANKL, inibindo a formação e função dos osteoclastos, foi realizado um estudo de fase III em comparação com ácido zoledrônico, com aumento discreto porém significativo do tempo para ocorrência de evento esquelético em pacientes com câncer de próstata resistente a castração com metástases ósseas<sup>26</sup>. Deve-se enfatizar que apesar deste pequeno benefício em comparação com ácido zoledrônico, deve ser considerado que o risco de hipocalcemia foi o dobro com denosumab (13%) em comparação com ácido zoledrônico (6%)<sup>26</sup>, além da necessidade da administração a cada 4 semanas. Importante mencionar que a aprovação de denosumab no Brasil foi restrita ao tratamento de osteoporose pós menopausa e da perda de massa óssea em pacientes com câncer tratados com ablação hormonal, incluindo pacientes com câncer de próstata.

## REPOSIÇÃO ORAL DE VITAMINA D E CÁLCIO

### **Vitamina D**

1.000 a 2.000 unidades por dia para manter o nível sérico  $\geq 30$  ng/mL  
(NE3 GRC)

### **Cálcio**

1.000 mg/dia  
(NE3 GRC)

### CONSIDERAÇÕES

Redução da densidade mineral óssea (DMO) é um efeito colateral comum em homens submetidos a TDA de pelo menos 1 ano de duração, colaborando para o aumento do risco de fratura óssea. Um estudo prospectivo de braço único mostrou que o uso de vitamina D em doses de suplementação aumentou a DMO da coluna lombar no primeiro ano. Não há estudo prospectivo randomizado mas estas medidas parecem ser consensuais na prática médica<sup>27</sup>.

### Referências

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *The Journal of urology*. Jul 2002;168(1):9-12.
2. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *The lancet oncology*. Oct 2009;10(10):981-991.
3. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. Apr 4 2013;368(14):1314-1325.
4. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 1 2013;31(16):2029-2036.
5. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *The New England journal of medicine*. Nov 15 1984;311(20):1281-1286.
6. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. Apr 29 2000;355(9214):1491-1498.
7. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. Apr 4 2000;132(7):566-577.
8. Lowe FC, Somers WJ. The use of ketoconazole in the emergency management of disseminated intravascular coagulation due to metastatic prostatic cancer. *The Journal of urology*. May 1987;137(5):1000-1002.
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. Aug 20 2015;373(8):737-746.
10. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. Mar 19 2016;387(10024):1163-1177.
11. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The lancet oncology*. Feb 2016;17(2):243-256.
12. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. Feb 2013;14(2):149-158.
13. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Apr 10 2014;32(11):1143-1150.
14. Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St

- Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Aug 2015;26(8):1589-1604.
15. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Oct 20 2014;32(30):3436-3448.
16. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine*. Jan 10 2013;368(2):138-148.
17. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine*. Jul 31 2014;371(5):424-433.
18. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. Oct 7 2004;351(15):1502-1512.
19. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. Jul 18 2013;369(3):213-223.
20. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. May 26 2011;364(21):1995-2005.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. Sep 27 2012;367(13):1187-1197.
22. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. Oct 2 2010;376(9747):1147-1154.
23. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Jul 1 2013;19(13):3621-3630.
24. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. Oct 2 2002;94(19):1458-1468.
25. Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ, et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9501).
26. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. Mar 5 2011;377(9768):813-822.
27. Alibhai SM, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, et al. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Oct 2013;24(10):2571-2579.