

II Consenso Brasileiro sobre tratamento do câncer de próstata avançado

Painel SBOC - SBU - SBRT

AUTORES:

Andre Deeke Sasse, Gustavo
Carvalho, Lucas Mendes Nogueira,
Fernando Cotait Maluf, Daniel
Herchenhorn, Oren Smaletz, Volney
Soares, Fabio Schutz, Diogo Bastos,
Evanius Wierman, Igor Alexandre
Protzner Morbeck, Denis Leonardo
Fontes Jardim, Vinicius Carrera Souza,
Ícaro Thiago de Carvalho, Elton Trigo
Teixeira Leite, Archimedes Nardoza
Jr, Aguinaldo Nardi, Antonio Carlos
Lima Pompeo, Francisco Bretas,
Marcos Lima de Oliveira Leal, Marcus
V. Sadi, Ricardo Tuma da Ponte,
Rodolfo Borges dos Reis

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o segundo mais comum tipo de câncer, e a quinta causa de morte por câncer no mundo. No Brasil, também é o segundo mais comum nos homens, apenas atrás do câncer de pele não-melanoma, com uma incidência de 68.220 casos novos por ano, e uma estimativa de 13.772 mortes anuais.¹

Desde a aprovação do docetaxel como quimioterapia de primeira linha para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) em 2004, vários novos tratamentos sistêmicos foram introduzidos na prática clínica, tanto para CPRCm quanto no cenário de pacientes metastáticos com doença sensível à castração. Uma vez que os estudos pivotais que levaram a aprovação de novas opções terapêuticas para o CPRCm foram em grande parte contemporâneos, não há estudos com comparações diretas entre os novos medicamentos. Além disso, são raros os estudos avaliando diferentes sequências de tratamentos. Desta forma, a tomada de decisão quanto às melhores opções de tratamento depende fundamentalmente do acesso ao tratamento, da avaliação crítica da literatura e da experiência do médico, para aplicação das evidências dependendo da percepção das necessidades de cada paciente.

Este consenso teve como intenção congrega opiniões e interpretações da literatura médica, de um ponto de vista prático e orientado para cuidado direto aos pacientes.

O primeiro Consenso Brasileiro sobre Tratamento do Câncer de Próstata Avançado foi publicado em 2017,² e visava diminuir a heterogeneidade nas condutas terapêuticas em pacientes brasileiros com câncer de próstata metastático. Considerando que no Brasil a incorporação de tecnologias é um grande desafio, especialmente no Sistema Único de Saúde, são esperadas ainda muitas diferenças entre as opções disponíveis para os pacientes em diferentes serviços.

Mantendo a necessidade de termos atualizadas as recomendações práticas, objetivas e de fácil acesso, mais uma vez um painel de especialistas foi reunido para discussão e elaboração de um Consenso Brasileiro em Câncer de Próstata Avançado.

OBJETIVO

Através de iniciativa conjunta da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), este consenso foi elaborado para apoiar, em decisões clínicas relacionadas ao cuidado de pacientes portadores de câncer de próstata, médicos e outros profissionais de saúde envolvidos com o tratamento destes pacientes. O público alvo principal deste consenso são oncologistas clínicos, urologistas e radio-oncologistas.

MÉTODOS

Especialistas foram indicados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). Foram selecionados 23 profissionais de diferentes regiões do país, com base em sua liderança científica nacional, experiência clínica em câncer de próstata e representatividade regional e nacional. Com isso, foram escolhidos um moderador (oncologista clínico), além de outros dez oncologistas clínicos, dez urologistas e dois radio-oncologistas.

Para discussão, 40 diferentes perguntas clinicamente relevantes, reunidas em cinco áreas relacionadas ao manejo do câncer de próstata avançado, foram elaboradas e discutidas em uma primeira reunião, com um pequeno grupo dos profissionais envolvidos com o consenso. As perguntas foram criadas com foco no tratamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata metastático

ou recidivado. Não foram discutidos aspectos relacionados a diagnóstico, prognóstico ou a dados epidemiológicos. Também não são foco do atual consenso o tratamento de doença localizada ou o rastreamento da doença.

Após a criação das perguntas, houve definição dos nomes que responderiam cada uma das questões, com base em busca sistemática da literatura. As perguntas foram encaminhadas aos participantes, para identificação e análise crítica dos estudos com a melhor qualidade metodológica, segundo níveis predefinidos de evidências.

As respostas iniciais foram, então, encaminhadas ao moderador deste consenso, para adaptação de estilo, e posteriormente encaminhadas a todos os participantes para avaliação prévia.

O painel do II Consenso Brasileiro sobre Tratamento do Câncer de Próstata Avançado foi realizado em 22 de março de 2017, na cidade de São Paulo, Brasil, durante o VIII Congresso Internacional de Uro-Oncologia. Utilizou-se o método de Delphi modificado para obtenção do consenso.³ Os participantes concordaram com o estabelecimento de um limiar de consenso de 2/3 dos participantes. Com todos os participantes presentes, foi feita discussão e votação de cada resposta.

Caso um participante não considerasse ter experiência o suficiente, ou não se sentisse capaz de escolher uma opção de voto, ou ainda apresentasse conflitos de interesse proibitórios, a opção “não se aplica à minha prática/prefiro não votar” deveria ser escolhida. Neste caso, os votos não seriam contabilizados como válidos para obtenção ou não de consenso.

Quando não houve consenso em uma primeira votação, sob a orientação do moderador o painel debateu todos os pontos de vista conflitantes. Após esta discussão, uma segunda votação foi executada. Em caso de manutenção da falta de consenso, deixou-se explícito no manuscrito a não concordância com uma resposta específica. O manuscrito foi redigido com base nos registros e atas das reuniões, sendo subsequentemente aprovado por todos os participantes do painel.

O patrocinador deu apoio financeiro educacional incondicional, através da SBOC, para realização das reuniões. No entanto, não teve nenhuma forma de influência sobre as votações ou o conteúdo. Nenhum participante do painel recebeu remuneração para participar das votações.

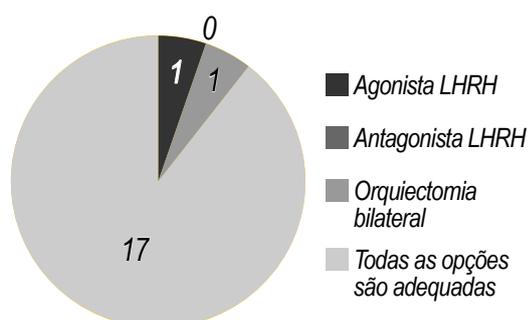
RESULTADOS – DESENVOLVIMENTO DO CONSENSO E DISCUSSÕES

Os resultados das votações com ou sem consenso estão resumidos na tabela 1. A seguir, discutimos as principais resoluções e recomendações do II Consenso Brasileiro sobre Tratamento do Câncer de Próstata Avançado.

1. Câncer de Próstata Metastático Sensível à Castração

Apesar de estar associado a um estereótipo de doença indolente, o câncer de próstata metastático está associado a uma alta mortalidade câncer-específica. Como a proliferação celular nesse caso é altamente dependente da via androgênica, o principal objetivo do tratamento hormonal inicial é diminuir a ação dos andrógenos no organismo, evitando assim a indução de multiplicação celular através das vias de sinalização presentes nas células sensíveis.⁴ A terapia de privação androgênica (TPA) é a estratégia de tratamento inicial recomendada, e o painel recomendou com 89% de concordância que tanto agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), quanto antagonistas do LHRH e orquiectomia subcapsular bilateral são opções adequadas como terapia inicial (pergunta 1).

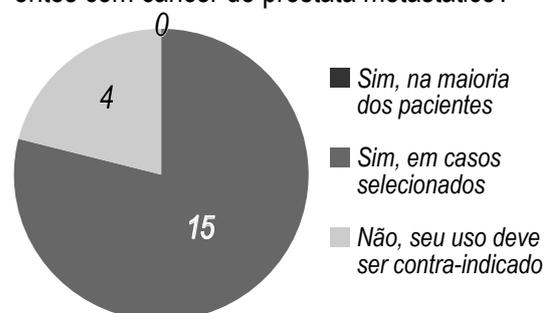
1. Qual das opções abaixo deve ser recomendada como terapia de privação androgênica inicial no câncer de próstata metastático?



As três opções são igualmente eficazes como terapias de privação hormonal no câncer de próstata metastático, e são tratamentos mais eficazes do que monoterapia com antiandrogênicos orais neste cenário.⁵ No caso de se optar por agonistas do LHRH, deve-se utilizar um antiandrogênico previamente ou concomitantemente à aplicação do análogo do LHRH por ao menos 7 dias em pacientes sob risco de complicações decorrentes do fenômeno de elevação temporária da testosterona (“flare”).⁵ Estudos recentes sugerem que a orquiectomia pode fornecer menos complicações osteoporóticas, arteriais periféricas ou cardíacas do que os agonistas do LHRH.⁶

O painel considerou ainda que o uso de antiandrogênicos de primeira geração (como bicalutamida, por exemplo) pode ser indicado em monoterapia no tratamento de pacientes selecionados, não devendo ser indicado como padrão, mas também não devendo ser formalmente contra-indicado (pergunta 2).

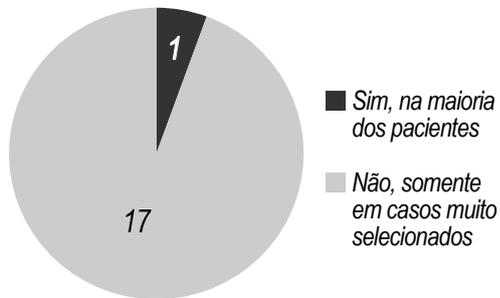
2. O uso de antiandrogênicos de primeira geração (bicalutamida, flutamida) pode ser indicado em monoterapia no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático?



O uso de bicalutamida em dose alta (150mg ao dia) nesta indicação, foi comparado com orquiectomia em estudo randomizado, que demonstrou desfechos clínicos semelhantes.⁷ Já o uso combinado de análogo ou antagonista LHRH mais antiandrogênicos periféricos no tratamento inicial não foi recomendado pelo painel como rotina, devendo ser recomendado por 94% do painel em casos muito selecionados (pergunta 3).

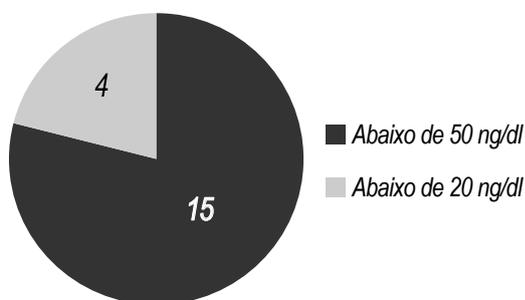
Revisão sistemática com metanálise de 20 estudos e 6.871 pacientes demonstrou que o benefício do chamado “bloqueio completo” era clinicamente não relevante.⁸

3. O uso de terapia antiandrogênica combinada (análogos/antagonistas LHRH mais antiandrogênicos periféricos) deve ser recomendado no tratamento inicial do câncer de próstata metastático (excluindo o uso na prevenção do flare)?



Como já havia sido recomendado no primeiro consenso brasileiro,² houve consenso na definição de concentração sérica de testosterona abaixo de 50ng/dl para definição da castração, apesar de existir literatura sobre o potencial benefício clínico em se manter pacientes com níveis mais baixos, como 20ng/dl⁹ (pergunta 4).

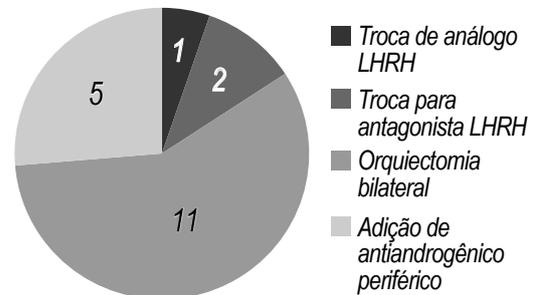
4. Qual é a recomendação de concentração sérica de testosterona para definição da castração?



Em pacientes que recebem tratamento inicial com análogos LHRH, mantém LH sérico baixo, mas níveis de testosterona não compatíveis com castração, 58% dos panelistas recomendaram castração cirúrgica. No entanto, não houve consenso, sendo que outras possíveis opções também seriam viáveis, como troca de análogo LHRH, troca para antagonista LHRH, ou adição de antiandrogênico periférico (pergunta 5).

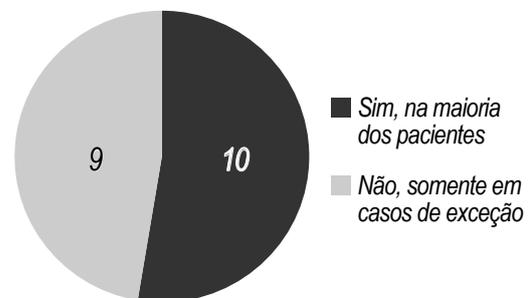
O uso de bloqueio hormonal intermitente, como estratégia para permitir períodos de normalização dos níveis de testosterona, visando melhora da qualidade de vida, menor risco cardiovascular,

5. Em caso de não obtenção de níveis de testosterona compatíveis com castração com o uso de análogos de LHRH, há recomendação de qual terapia (assumindo uso correto dos análogos, e dosagem baixa de LH sérico)?



perda de massa magra, entre outros benefícios foi estudado em diferentes estudos randomizados. Nenhum demonstrou ganho clinicamente significativo em qualidade de vida, e também não se conseguiu demonstrar não inferioridade da intermitência versus bloqueio contínuo em sobrevida global.^{10,11} Assim, o painel ficou dividido e não estabeleceu consenso quanto à recomendação de bloqueio hormonal intermitente em pacientes com metástases, e que atingem declínio de PSA adequado (PSA em declínio, e menor que 4,0 ng/ml após 6 meses de bloqueio). Com 53% dos votos, a recomendação de que se poderia recomendar na maioria dos pacientes foi numericamente mais votada, mas 47% dos panelistas votaram que se trataria apenas casos de exceção (pergunta 6).

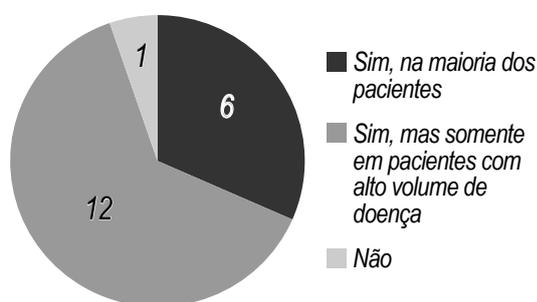
6. Pode ser recomendado bloqueio hormonal intermitente em pacientes com metástases, e que atingem declínio de PSA adequado (PSA em declínio, e menor que 4,0 ng/ml após 6 meses de bloqueio)?



Em relação à quimioterapia para pacientes com câncer de próstata metastáticos ao diagnóstico, o painel decidiu em consenso que deve ser recomendado uso de docetaxel, em combinação à supressão androgênica, mas somente em pacientes

com alto volume de doença (pergunta 7). Dados de estudos randomizados demonstram ganho estatisticamente significativo e clinicamente importante com o uso de docetaxel associado à supressão androgênica, quando comparado à supressão androgênica isolada.¹² No entanto, dados recentes do estudo CHARTED sugerem que tal benefício é mais evidente para os pacientes que apresentam alto volume de doença ao diagnóstico.¹³

7. Em pacientes com câncer de próstata metastático ao diagnóstico, deve ser recomendada quimioterapia com docetaxel, em combinação à supressão androgênica?

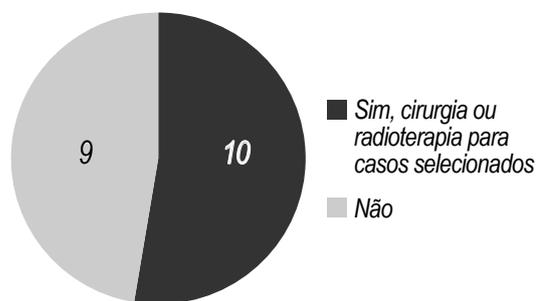


Posteriormente à reunião do consenso e às votações, houve a publicação dos estudos LATTITUDE e STAMPEDE, em que se demonstraram benefícios semelhantes, em taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global com o uso de abiraterona mais supressão androgênica, versus supressão androgênica.^{14,15} Desta forma, a abiraterona também poderia ser uma opção terapêutica neste cenário.

Devido ao alto risco de sintomas relacionados progressão da doença em loja prostática, há estudos avaliando a utilização de terapias locais, como radioterapia ou cirurgia, para pacientes com pequeno volume de doença metastática, e uma expectativa de vida longa.¹⁶ No entanto, após discussão das evidências pelo painel não houve consenso em relação a se deve ser oferecido tratamento local para pacientes com câncer de próstata oligometastáticos ao diagnóstico, ficando a votação final muito dividida, com 53% dos panelistas recomendando terapia local e 47% contra-indicando (pergunta 8).

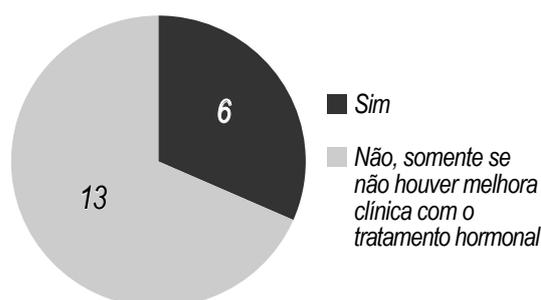
Foi ainda definido com voto de 68% dos especialistas que não se deve oferecer radioterapia antiálgica no paciente com metástase óssea dolorosa,

8. Deve ser oferecido tratamento local para pacientes com câncer de próstata oligometastáticos ao diagnóstico?



logo no início do tratamento, deixando a indicação para os casos em que não houver melhora da dor com o tratamento hormonal (pergunta 9).

9. Deve ser oferecida radioterapia antiálgica no paciente com câncer de próstata com metástase óssea dolorosa, no início do tratamento?

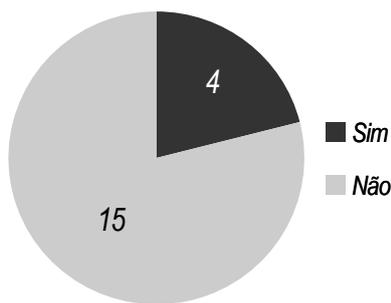


2. Câncer de Próstata Resistente à Castração (CPRC)

O paciente com câncer de próstata resistente à castração em geral apresenta pior prognóstico, com risco considerável de perda de qualidade de vida, além de alta mortalidade. No entanto, a doença é bastante heterogênea, com diferentes fenótipos, características biológicas e mesmo evolução clínica.¹⁷ Definido como o câncer de próstata que apresenta progressão clínica, biológica e/ou radiológica em vigência de níveis séricos de testosterona compatíveis com castração (50ng/dl), vários mecanismos de resistência foram propostos para explicar a evolução com resistência ou refratariedade, e estratégias estão sendo definidas para avaliar potenciais benefícios clínicos de novas intervenções.¹⁸ Entre os panelistas, houve consenso,

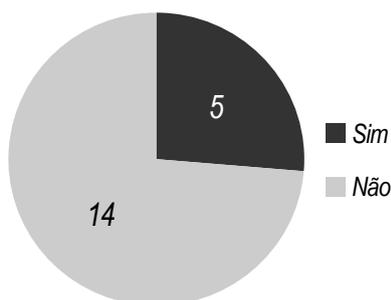
com 79% de concordância, em se considerar que não há necessidade da falha do uso associado de antiandrogênicos de primeira geração à supressão androgênica, para definir câncer de próstata resistente à castração, bastando a falha à privação androgênica inicial (pergunta 10).

10. Há necessidade da falha do uso associado de antiandrogênicos de primeira geração à supressão androgênica, para definir câncer de próstata resistente à castração?



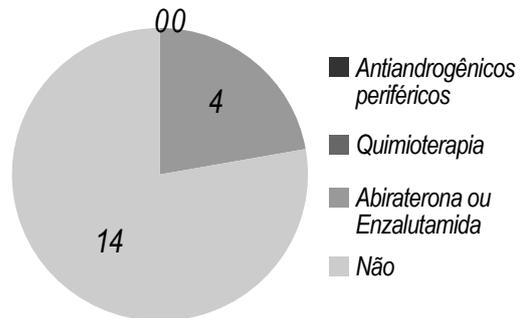
Em casos de pacientes com progressão bioquímica, com cintilografia óssea negativa e tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome sem evidências de doença, o painel recomendou com 74% dos votos de que nenhum outro método diagnóstico deve ser indicado (pergunta 11).

11. Em casos de pacientes com progressão bioquímica, com cintilografia óssea negativa e CT/RM abdome sem evidências de doença, algum outro método diagnóstico deve ser indicado?



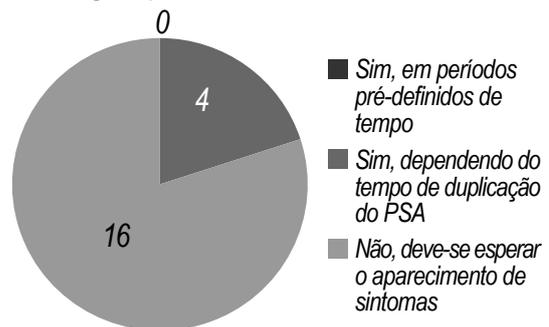
Assim, foi definido que para pacientes com CPRC M0, em progressão bioquímica, não se deve indicar tratamento adicional (pergunta 12), por ausência de evidências até o momento. Apesar desta recomendação, deve-se ressaltar que após a reunião do consenso, foram publicados os estudos PROSPER e SPARTAN, demonstrando benefício do uso precoce da enzalutamida e apalutamida nesta situação clínica, eventualmente mudando a posição dos especialistas.

12. Para pacientes com CPRC M0, em progressão bioquímica, deve ser indicado algum tratamento adicional?



O painel ainda recomendou que deve ser indicado rastreamento de metástases em pacientes assintomáticos com exames de imagem periódicos, dependendo do tempo de duplicação do PSA (pergunta 13).

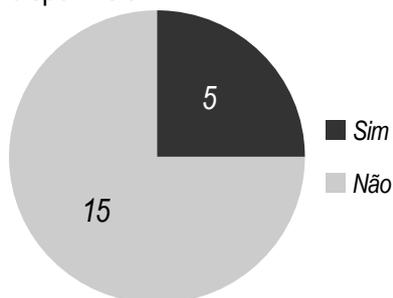
13. É indicado fazer rastreamento de metástases em pacientes assintomáticos com exames de imagem periódicos?



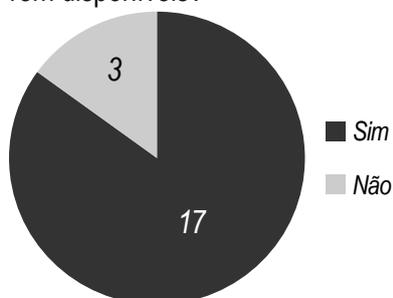
Em pacientes com CPRCm nunca se demonstrou benefício clínico significativo com uso das chamadas manipulações endócrinas vintage (bicalutamida, flutamida, DES, estramustina, cetozonazol). Séries de casos apenas demonstraram respostas isoladas com queda do PSA, porém sem expectativa de aumento em sobrevida global, ou controle prolongado da doença.¹⁹ Considerando as evidências existentes, foi considerado como consenso que para pacientes com CPRCm assintomático ou levemente sintomático, não seria apropriado optar por manipulações endócrinas vintage se ou abiraterona ou enzalutamida estiverem disponíveis (pergunta 14). No entanto, como o acesso às drogas é restrito, especialmente na saúde pública, consideraram-se apropriadas manipulações endócrinas vintage se abiraterona ou enzalutamida não estiverem disponíveis (pergunta 15). Assim, quando disponíveis, abiraterona ou enzalutamida foram

consideradas como recomendação de primeira linha, para pacientes com CPRCm assintomáticos ou levemente sintomáticos em adição à supressão androgênica por 90% dos panelistas (pergunta 16), não havendo consenso sobre a indicação ou não de docetaxel nesta situação (pergunta 17).

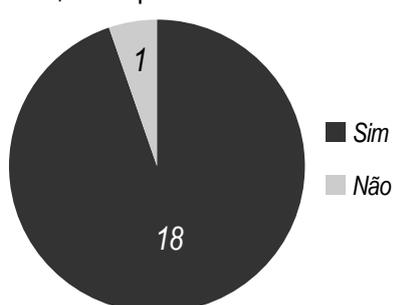
14. Para pacientes com CPRCm assintomático/levemente sintomático, é apropriado optar por manipulações endócrinas vintage (bicalutamida, flutamida, DES, estramustina, cetoconazol) se abiraterona ou enzalutamida estiverem disponíveis?



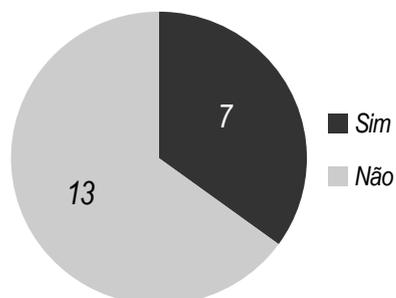
15. Para pacientes com CPRCm assintomático/levemente sintomático, é apropriado optar por manipulações endócrinas vintage (bicalutamida, flutamida, DES, estramustina, cetoconazol) se abiraterona ou enzalutamida não estiverem disponíveis?



16. Deve ser recomendado o uso de abiraterona/enzalutamida em primeira linha no CPRCm para pacientes assintomáticos/levemente sintomáticos em adição à supressão androgênica, se disponíveis?

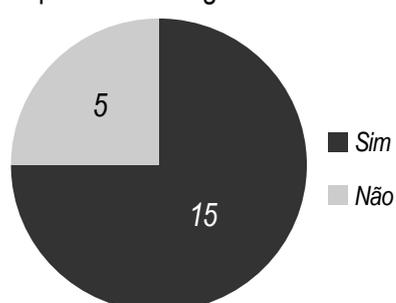


17. Se abiraterona/enzalutamida estiverem disponíveis, é recomendado o uso de docetaxel como primeira linha de tratamento para pacientes com CPRCm assintomáticos/levemente sintomáticos em adição à supressão androgênica?



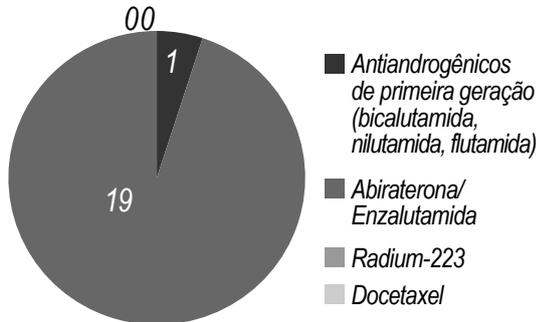
Já em pacientes com CPRCm sintomáticos, foi considerado recomendado por 75% dos especialistas o uso de abiraterona ou enzalutamida como primeira linha de tratamento (pré quimioterapia), em adição à supressão androgênica (pergunta 18), situação em que o docetaxel também pode ser considerado padrão.

18. Se disponível, é recomendado o uso de abiraterona/enzalutamida como primeira linha de tratamento (pré quimioterapia) para pacientes com CPRCm sintomáticos em adição à supressão androgênica?



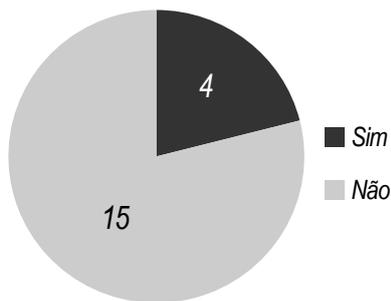
Mesmo considerando que nos estudos que levaram à aprovação da abiraterona²⁰ ou enzalutamida²¹ em CPRCm pré-docetaxel os pacientes eram assintomáticos ou pouco sintomáticos, considerou-se adequada a extrapolação dos benefícios para os pacientes com sintomas relativos à neoplasia avançada. Por fim, o painel considerou com 95% de concordância que abiraterona ou enzalutamida seriam a recomendação preferencial de tratamento em primeira linha no CPRCm para pacientes assintomáticos, se todas as opções estivessem disponíveis (pergunta 19).

19. Qual seria a recomendação preferencial de tratamento em primeira linha no CPRCm para pacientes assintomáticos se todas as opções estivessem disponíveis?



Para seleção de tratamentos, houve muito debate sobre critérios clínicos e laboratoriais para definição da melhor primeira linha ou sequência de tratamento. O escore de Gleason não foi recomendado para auxiliar na escolha de tratamentos entre quimioterapia ou abiraterona ou enzalutamida (pergunta 20), apesar de escores mais altos estarem associados a pior prognóstico.

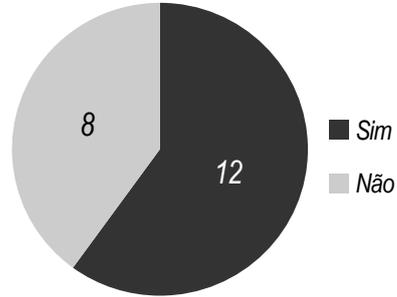
20. O score de Gleason tem importância para escolha entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia em primeira linha do CPRCm?



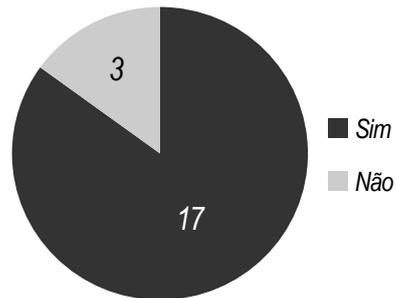
Não houve consenso na utilização do tempo de duração de resposta à supressão androgênica para escolha entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia em primeira linha do CPRCm (pergunta 21).

Ainda nestes pacientes, a presença de metástases viscerais foi considerada importante pelo painel para escolha preferencial de quimioterapia, sobre abiraterona/enzalutamida (pergunta 22).

21. O tempo de duração de resposta à supressão androgênica tem importância para escolha entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia em primeira linha do CPRCm?

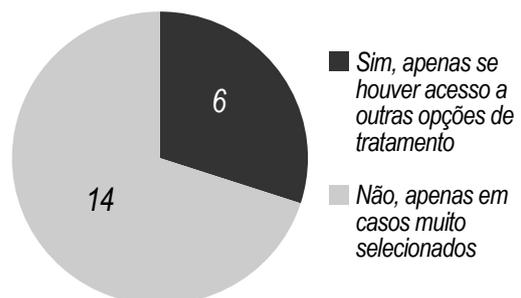


22. A presença de metástases viscerais tem importância para escolha entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia em primeira linha do CPRCm?

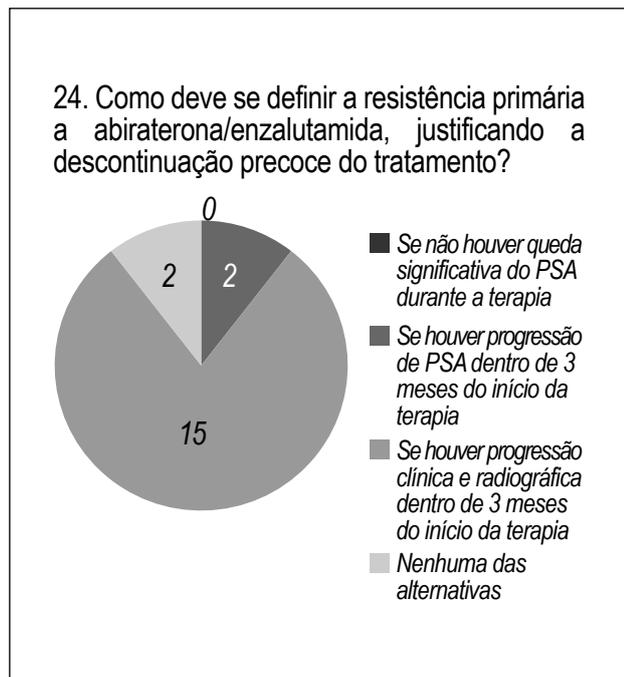


Foi considerado consenso, com 70% dos votos, de que não se deve oferecer retratamento com docetaxel naquelas pacientes que já receberam docetaxel anteriormente, a não ser em casos muito bem selecionados ou com falta de acesso a outras terapias (pergunta 23).

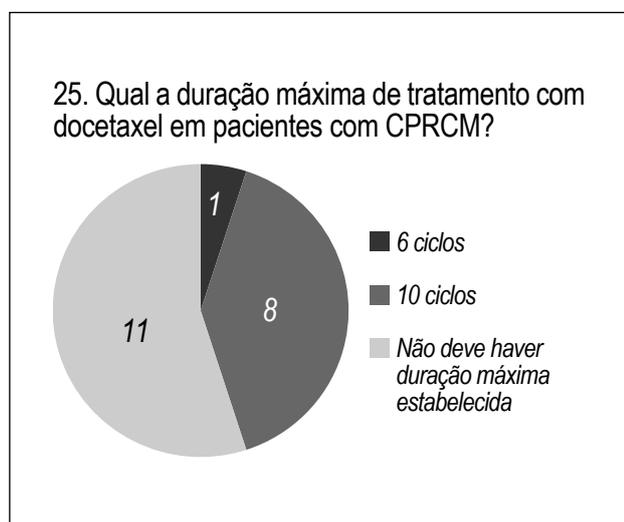
23. Em pacientes com CPRCm tratados com docetaxel anteriormente, há indicação de retratamento com docetaxel?



A resistência primária a abiraterona ou enzalutamida foi definida como quando há a progressão clínica e radiográfica dentro de 3 meses do início da terapia (pergunta 24). Neste caso, se justificaria a descontinuação precoce do tratamento. No entanto, é importante estar atento à possibilidade de flare, e de oscilações no valor do PSA que não necessariamente configuram progressão da doença.

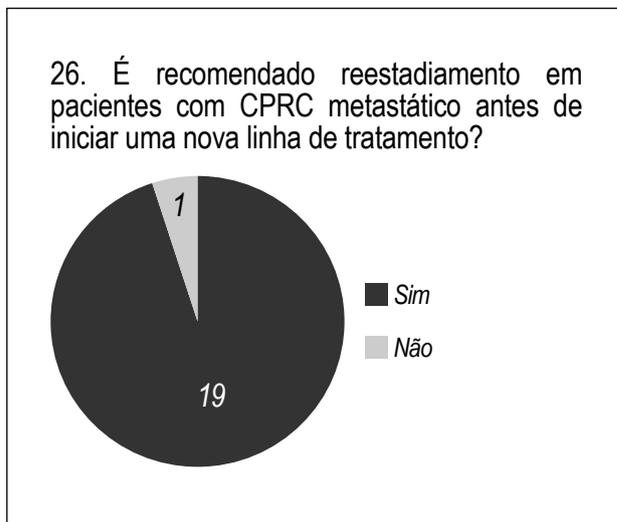


Não houve consenso no painel quando se perguntou a respeito da duração máxima do tratamento com docetaxel, em pacientes com CPRCm. Apesar dos principais estudos definirem 10 ciclos como duração da quimioterapia,²² alguns especialistas recomendam se observar toxicidades limitantes, além da resposta e qualidade de vida do paciente para se definir a interrupção do tratamento (pergunta 25).

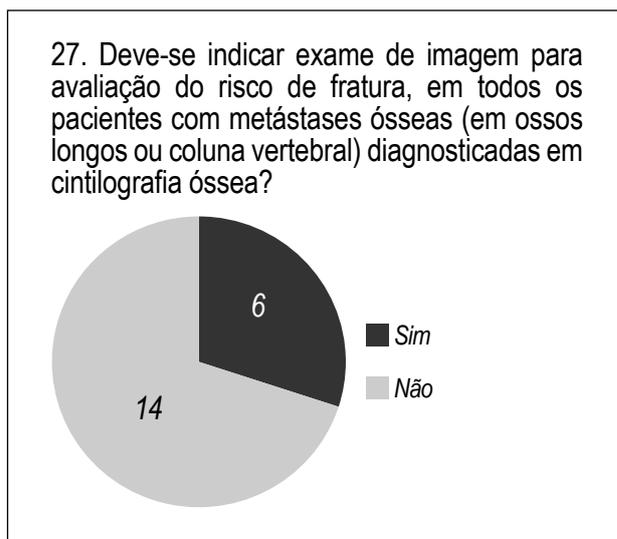


3. Estadiamento e monitoramento do tratamento

Os panelistas recomendaram a realização de exames de reestadiamento sempre que se iniciar uma nova linha de tratamento, em pacientes com CPRCm (pergunta 26).



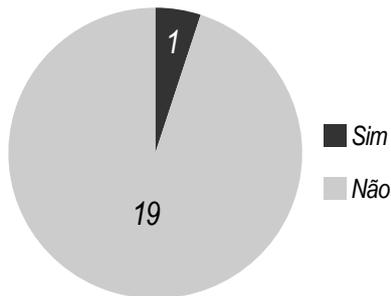
No entanto, não foi recomendada a solicitação de exames de imagem para avaliação do risco de fratura, em todos os pacientes com metástases ósseas (em ossos longos ou coluna vertebral) diagnosticadas em cintilografia óssea (pergunta 27). Neste caso, seria importante a avaliação clínica sobre o risco de fratura e a atenção especial em caso de progressão de doença.



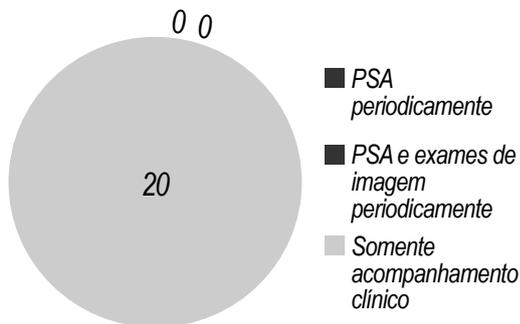
Com 95% de concordância, considerou-se que a progressão isolada de PSA, sem deterioração clínica ou progressão radiológica, não deve ser suficiente para recomendar mudança de tratamento,

no paciente com CPRC (pergunta 28). Seguindo esse raciocínio, recomendou-se de forma unânime que se deve ser monitorada a resposta ao tratamento com PSA e exames de imagem, periodicamente (pergunta 29).

28. A progressão isolada de PSA, sem deterioração clínica ou progressão radiológica, é suficiente para recomendar mudança de tratamento, no paciente com CPRC?



29. Como deve ser monitorada a resposta ao tratamento com novos agentes hormonais?

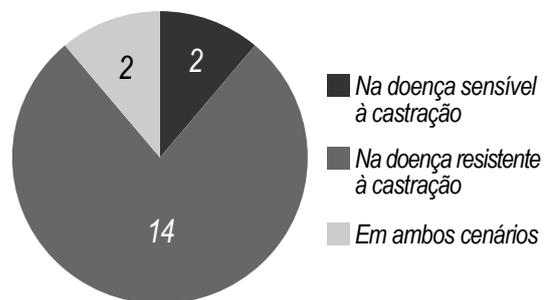


4. Terapias ósseas

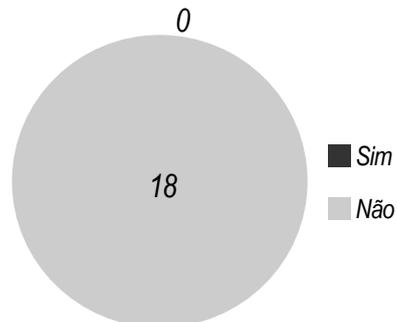
É fundamental identificar pacientes com alto risco de eventos sintomáticos relacionados ao esqueleto, como fraturas patológicas, hipercalcemia, e dor necessitando de opióides, por exemplo, que representam uma causa importante de mortalidade e de redução da qualidade de vida dos pacientes. Houve consenso na recomendação de que o uso de inibidores de osteólise (zoledronato ou denosumabe) deve ser indicado para pacientes com câncer de próstata com metástases ósseas na doença resistente à castração. Não há evidências de benefício no uso em pacientes com doença sensível à castração, mesmo com alto volume de doença ou

sintomas mais evidentes (pergunta 30).²³ O painel também recomendou em consenso de que não há indicação do uso de pamidronato ou clodronato como terapia óssea no paciente com CPRCm (pergunta 31). É importante lembrar que para evitar o risco de osteonecrose de mandíbula deve-se evitar a administração mensal dos medicamentos por períodos superiores a dois a três anos.²⁴

30. O uso de inibidores de osteólise (zoledronato/denosumabe) deve ser indicado para pacientes com câncer de próstata com metástases ósseas?

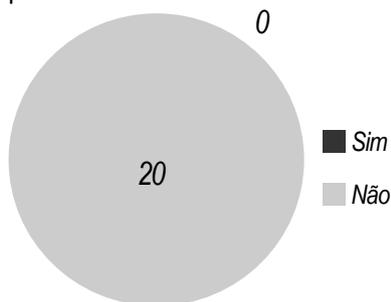


31. Há indicação de pamidronato ou clodronato como terapia óssea no paciente com CPRCm com metástases ósseas?

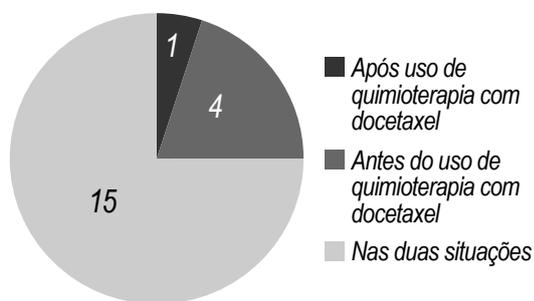


Houve unanimidade ao se definir que não há indicação do uso de Radium-223 em pacientes com CPRCm assintomáticos (pergunta 32). Assim, foi recomendado por 85% dos especialistas que o Radium-223 deva ser reservado para pacientes com CPRCm sem metástases viscerais (pergunta 34) e metástases ósseas sintomáticas. Sua indicação pode acontecer antes ou depois do uso de quimioterapia com docetaxel (pergunta 33) eventualmente, e se houver justificativa clínica até de forma concomitante à abiraterona ou enzalutamida (pergunta 35). Após a realização do consenso, foram

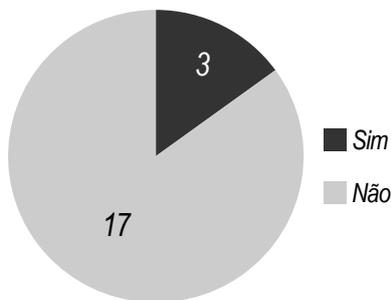
32. Há indicação do uso de Radium-223 em pacientes com CPRCM assintomáticos?



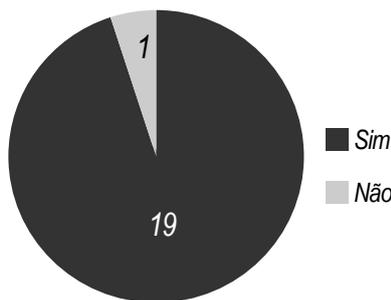
33. Em que momento o radium-223 deverá ser utilizado para pacientes com CPRCM e metástases ósseas sintomáticas sem metástases viscerais?



34. O radium-223 pode ser indicado para pacientes com CPRCM e metástases ósseas sintomáticas com metástases viscerais?



35. O radium-223 pode ser indicado para pacientes com CPRCM e metástases ósseas sintomáticas sem metástases viscerais, de forma concomitante a abiraterona ou enzalutamida?

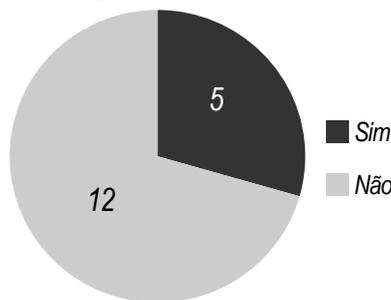


comunicados alguns dos resultados do estudo ERA-223, avaliando a combinação de radium-223 com Abiraterona. Tais resultados revelaram um aumento de mortes e fraturas nos pacientes que utilizaram a combinação, levando a diversas agências regulatórias a contraindicarem essa estratégia. Dessa forma, o painel recomenda extrema cautela em considerar a combinação de radium-223 com novas formas de manipulação hormonal.

5. Sequenciamento de tratamentos disponíveis

Como há várias opções disponíveis e a melhor sequência terapêutica não é conhecida, algumas definições sobre estratégias terapêuticas foram discutidas. O painel de especialistas recomendou que, no caso de progressão da doença em vigência de tratamento com abiraterona/enzalutamida, não é adequado o uso sequencial do outro agente (enzalutamida/abiraterona), devendo o paciente receber outras terapias sem resistência cruzada tão evidente (pergunta 36).

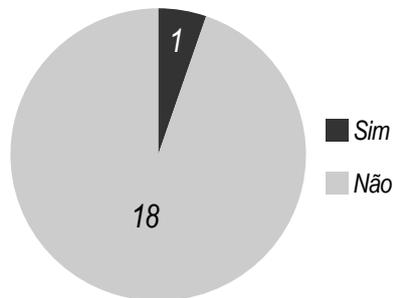
36. Na progressão da doença em vigência de tratamento com abiraterona/enzalutamida, você considera adequado o uso sequencial do outro agente (enzalutamida/abiraterona)?



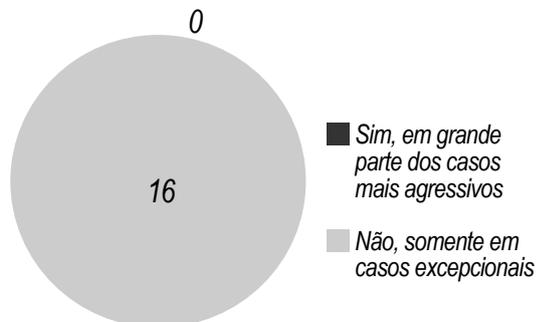
No momento, ainda não se recomenda o uso de biomarcadores como AR-V7 para decisão terapêutica entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia, como concordaram 95% dos panelistas (pergunta 37).

O uso de análogos da platina associados ao docetaxel não foi recomendado pelo consenso, devendo seu uso ser reservado para casos excepcionais (pergunta 38).

37. Há alguma indicação atualmente para uso de biomarcadores como AR-V7 para decisão terapêutica entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia?

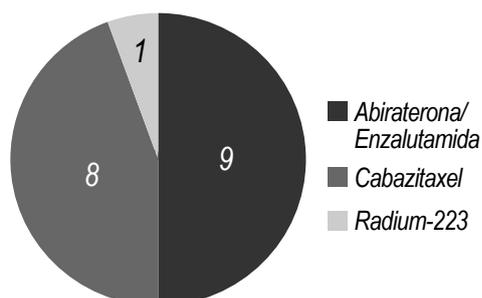


38. É recomendado o uso de análogos da platina associado ao docetaxel, em pacientes com CPRCM?

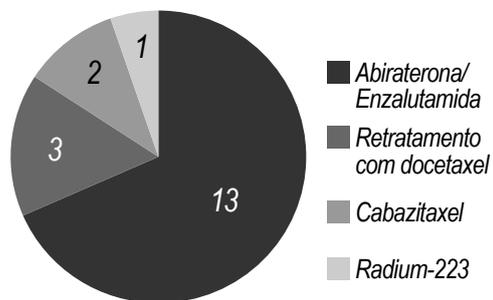


Por último, os painelistas avaliaram a recomendação de tratamento em pacientes com resposta a docetaxel e com progressão de doença em tempos diferentes. Não houve consenso se a progressão ocorresse em menos de 3 meses após a descontinuação do docetaxel, mas foi recomendado o uso preferencial de enzalutamida ou abiraterona em caso de progressão de doença após mais de 3 meses (perguntas 39 e 40).

39. Para um paciente com resposta a docetaxel e com progressão de doença em menos de 3 meses pós descontinuação de docetaxel, a próxima linha de terapia deveria ser, preferencialmente:



40. Para um paciente com resposta a docetaxel e com progressão de doença após mais de 3 meses após descontinuação de docetaxel, a próxima linha de terapia deveria ser, preferencialmente:



Os estudos randomizados COU-AA-301²⁵ e AFFIRM²¹ suportam o uso de abiraterona e enzalutamida, respectivamente, nesta população. O benefício encontrado nestes estudos demonstrou a importância que o eixo do receptor de androgênio tem ainda no câncer de próstata resistente à castração. Portanto, dado que o paciente não tenha sido exposto previamente à abiraterona ou à enzalutamida, a opção preferencial deve ser por estes agentes. Entretanto, da mesma forma, também temos estudos clínicos randomizados que suportam o uso de Cabazitaxel (TROPIC),²⁶ Radium-223 (ALSYMPCA)²⁷ e também o re-tratamento com docetaxel (PRINCE). Portanto, outros fatores como disponibilidade, acesso, perfil de toxicidade, características clínicas e patológicas também podem e devem ser considerados na escolha na próxima linha de tratamento após falha de docetaxel.

DISCUSSÃO

O objetivo do tratamento dos pacientes com câncer de próstata avançado deve ser aumentar ao máximo a sobrevida dos pacientes, mantendo a qualidade de vida. Sabendo que a doença é incurável, a estratégia terapêutica deve envolver o maior tempo de controle possível da doença, com o mínimo de toxicidade possível. O tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático é complexo, devido à existência de um grande número de terapias diferentes, com perfis de resposta e toxicidades diferentes. Também a ocorrência da doença geralmente em pacientes idosos e com muitas comorbidades traz ainda mais desafios

para as decisões. Sabe-se que as escolhas são difíceis, porque a doença é heterogênea, e não há evidências provenientes de comparações diretas entre os tratamentos atualmente disponíveis.

Reconhecendo a rapidez com que novas evidências são apresentadas, e que a aplicabilidade de todas as informações é um grande desafio, apresentamos este consenso, que tem a intenção de fornecer informações valiosas para guiar o tratamento e a aplicação dos conhecimentos da literatura científica na realidade brasileira.

Ao mesmo tempo em que a escolha das terapias pode ser individualizada, dependendo de características clínicas específicas de cada paciente, algumas opções podem ser consideradas como preferenciais.

O painel de especialistas direcionou recomendações sobre escolha preferencial das terapias, indicadores que justificam a mudança das mesmas, e indicou algumas estratégias para melhor sequenciamento do tratamento, a fim de maximizar o potencial de controle da doença com o arsenal terapêutico disponível.

A falta de consenso em alguns tópicos indica claramente a ausência de evidências fortes para algumas decisões.

Para formular as recomendações, foram considerados os potenciais benefícios, a disponibilidade em nosso meio, os custos esperados, bem como efeitos adversos e riscos envolvidos.

As diretrizes aqui elaboradas devem ser vistas como orientação de conduta. É importante lembrar que a aderência às recomendações não garante um desfecho clínico satisfatório em todos os casos. O julgamento final sobre qual o procedimento clínico ou plano de tratamento mais adequado a um paciente específico deve ser feito pelo médico, seguindo discussão das opções com o paciente, à luz do diagnóstico e das opções terapêuticas à disposição. No entanto, é recomendado que diferenças significativas de condutas na prática em relação às recomendações do consenso sejam justificadas e seus motivos adequadamente documentados.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao apoio da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e da Sociedade Brasileira de Urologia.

Essa iniciativa foi realizada através de patrocínio por fundo educacional da Janssen, que não teve interferência na condução das reuniões nem no conteúdo do material. O apoio logístico para realização das reuniões se deu através da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os seguintes autores declaram a seguir suas relações com indústrias farmacêuticas envolvidas com produtos citados nestas recomendações, nos últimos 5 anos:

Advisory boards

ADS: Janssen

DH: Astellas, Janssen

IAPM: Astellas, Janssen

DLFJ: Janssen, Libbs

VCS: Bayer, Janssen

LMN: Astellas, Bayer, Janssen

Honorários por aulas, conferências ou participação em eventos:

ADS: Astellas, Janssen, Sanofi

DH: Astellas, Janssen

IAPM: Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi

DLFJ: Astellas, Astra Zeneca, Janssen, Libbs

VCS: Bayer, Janssen

LMN: Astellas, Bayer, Janssen

Pagamento para condução de projeto de pesquisa:

ADS: Janssen

IAPM: Astellas

VCS: Janssen

LMN: Astellas, Bayer, Janssen

Os demais autores declaram não apresentar conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- 1.** Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2018.
- 2.** Sasse AD, Wiermann EG, Herchenhorn D, et al. First Brazilian Consensus of Advanced Prostate Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Int Braz J Urol* 2017;43:407-15.
- 3.** Loblaw DA, Prestrud AA, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: formal systematic review-based consensus methodology. *J Clin Oncol* 2012;30:3136-40.
- 4.** Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972;22:232-40.
- 5.** Kolinsky M, de Bono JS. The Ongoing Challenges of Targeting the Androgen Receptor. *Eur Urol* 2016;69:841-3.
- 6.** Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy. *JAMA Oncol* 2016;2:500-7.
- 7.** Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998;51:389-96.
- 8.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491-8.
- 9.** Nishiyama T. Serum testosterone levels after medical or surgical androgen deprivation: a comprehensive review of the literature. *Urol Oncol* 2014;32:38 e17-28.
- 10.** Hershman DL, Unger JM, Wright JD, et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:453-61.
- 11.** Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
- 12.** Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, 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. *Lancet Oncol* 2016;17:243-56.
- 13.** Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7.

- 14.** Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
- 15.** James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51.
- 16.** Metcalfe MJ, Smaldone MC, Lin DW, Aparicio AM, Chapin BF. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: A review. *Urol Oncol* 2017;35:125-34.
- 17.** Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18.
- 18.** Schmid S, Omlin A, Blum D, Strasser F, Gillessen S, Rothermundt C. Assessment of anticancer-treatment outcome in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-going beyond PSA and imaging, a systematic literature review. *Ann Oncol* 2015;26:2221-47.
- 19.** Gillatt D. Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: are they all the same? *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 Suppl 1:S17-26.
- 20.** Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60.
- 21.** Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- 22.** Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
- 23.** 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* 2016;387:1163-77.
- 24.** Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341-7.
- 25.** de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- 26.** 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* 2010;376:1147-54.
- 27.** Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.

Tabela 1. Resultados finais das votações de todas as perguntas com ou sem consenso.

Pergunta	Resposta mais votada	Consenso votos válidos (votos)
1. Qual das opções deve ser recomendada como terapia de privação androgênica inicial no câncer de próstata metastático?	Todas opções são adequadas (agonista GnRH, Antagonista GnRH ou orquiectomia bilateral)	 89% (17)
2. O uso de antiandrogênicos de primeira geração (bicalutamida, flutamida) pode ser indicado em monoterapia no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático?	Sim, em casos selecionados	 79% (15)
3. O uso de terapia antiandrogênica combinada (análogos/antagonistas LHRH mais antiandrogênicos periféricos) deve ser recomendado no tratamento inicial do câncer de próstata metastático (excluindo o uso na prevenção do flare)?	Não, somente em casos muito selecionados	 94% (17)
4. Qual é a recomendação de concentração sérica de testosterona para definição da castração?	Abaixo de 50ng/dl	 79% (15)
5. Em caso de não obtenção de níveis de testosterona compatíveis com castração com o uso de análogos de LHRH, há recomendação de qual terapia (assumindo uso correto dos análogos, e dosagem baixa de LH sérico)?	Orquiectomia bilateral	 58% (11)
6. Pode ser recomendado bloqueio hormonal intermitente em pacientes com metástases, e que atingem declínio de PSA adequado (PSA em declínio, e menor que 4,0 ng/ml após 6 meses de bloqueio)	Sim, na maioria dos pacientes	 53% (10)
7. Em pacientes com câncer de próstata metastáticos ao diagnóstico, deve ser recomendada quimioterapia com docetaxel, em combinação à supressão androgênica?	Sim, mas somente em pacientes com alto volume de doença	 74% (14)
8. Deve ser oferecido tratamento local para pacientes com câncer de próstata oligometastáticos ao diagnóstico?	Sim, cirurgia ou radioterapia para casos selecionados	 53% (10)

Pergunta	Resposta mais votada	Consenso votos válidos (votos)
9. Deve ser oferecida radioterapia antiálgica no paciente com câncer de próstata com metástase óssea dolorosa, no início do tratamento?	Não, somente se não houver melhora clínica com o tratamento hormonal	 68% (13)
10. Há necessidade da falha do uso associado de antiandrogênicos de primeira geração à supressão androgênica, para definir câncer de próstata resistente à castração?	Não	 79% (15)
11. Em casos de pacientes com progressão bioquímica, com cintilografia óssea negativa e CT/RM abdome sem evidências de doença, algum outro método diagnóstico deve ser indicado?	Não	 74% (14)
12. Para pacientes com CPRC M0, em progressão bioquímica, deve ser indicado algum tratamento adicional?	Não	 78% (14)
13. É indicado fazer rastreamento de metástases em pacientes assintomáticos com exames de imagem periódicos?	Sim, dependendo do tempo de duplicação do PSA	 80% (16)
14. Para pacientes com CPRCm assintomático/ levemente sintomático, é apropriado optar por manipulações endócrinas vintage (bicalutamida, flutamida, DES, estramustina, cetoconazol) se abiraterona ou enzalutamida estiverem disponíveis?	Não	 75% (15)
15. Para pacientes com CPRCm assintomático/ levemente sintomático, é apropriado optar por manipulações endócrinas vintage (bicalutamida, flutamida, DES, estramustina, cetoconazol) se abiraterona ou enzalutamida não estiverem disponíveis?	Sim	 85% (17)
16. Deve ser recomendado o uso de abiraterona/ enzalutamida em primeira linha no CPRCm para pacientes assintomáticos/ levemente sintomáticos em adição à supressão androgênica, se disponíveis?	Sim	 90% (18)

Pergunta	Resposta mais votada	Consenso votos válidos (votos)
17. Se abiraterona/enzalutamida estiverem disponíveis, é recomendado o uso de docetaxel como primeira linha de tratamento para pacientes com CPRCM assintomáticos/levemente sintomáticos em adição à supressão androgênica?	Não	 65% (13)
18. Se disponível, é recomendado o uso de abiraterona/enzalutamida como primeira linha de tratamento (pré quimioterapia) para pacientes com CPRCM sintomáticos em adição à supressão androgênica?	Sim	 75% (15)
19. Qual seria a recomendação preferencial de tratamento em primeira linha no CPRCM para pacientes assintomáticos se todas as opções estivessem disponíveis?	Abiraterona/Enzalutamida	 95% (19)
20. O score de Gleason tem importância para escolha entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia em primeira linha do CPRCM?	Não	 79% (15)
21. O tempo de duração de resposta à supressão androgênica tem importância para escolha entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia em primeira linha do CPRCM?	Sim	 60% (12)
22. A presença de metástases viscerais tem importância para escolha entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia em primeira linha do CPRCM?	Sim	 85% (17)
23. Em pacientes com CPRCM tratados com docetaxel anteriormente, há indicação de retratamento com docetaxel?	Não, apenas em casos muito selecionados	 70% (14)
24. Como deve se definir a resistência primária a abiraterona/enzalutamida, justificando a descontinuação precoce do tratamento?	Se houver progressão clínica e radiográfica dentro de 3 meses do início da terapia	 79% (15)
25. Qual a duração máxima de tratamento com docetaxel em pacientes com CPRCM?	Não deve haver duração máxima estabelecida	 55% (11)

Pergunta	Resposta mais votada	Consenso votos válidos (votos)
26. É recomendado reestadiamento em pacientes com CPRC metastático antes de iniciar uma nova linha de tratamento?	Sim	 95% (19)
27. Deve-se indicar exame de imagem para avaliação do risco de fratura, em todos os pacientes com metástases ósseas (em ossos longos ou coluna vertebral) diagnosticadas em cintilografia óssea?	Não	 70% (14)
28. A progressão isolada de PSA, sem deterioração clínica ou progressão radiológica, é suficiente para recomendar mudança de tratamento, no paciente com CPRC?	Não	 95% (19)
29. Como deve ser monitorada a resposta ao tratamento com novos agentes hormonais?	PSA e exames de imagem periodicamente	 100% (20)
30. O uso de inibidores de osteólise (zoledronato/denosumabe) deve ser indicado para pacientes com câncer de próstata com metástases ósseas?	Na doença resistente à castração	 70% (14)
31. Há indicação de pamidronato ou clodronato como terapia óssea no paciente com CPRCM com metástases ósseas?	Não	 100% (18)
32. Há indicação do uso de Radium-223 em pacientes com CPRCM assintomáticos?	Não	 100% (20)
33. Em que momento o radium-223 deverá ser utilizado para pacientes com CPRCM e metástases ósseas sintomáticas sem metástases viscerais?	Antes ou depois do uso de docetaxel	 75% (15)
34. O radium-223 pode ser indicado para pacientes com CPRCM e metástases ósseas sintomáticas com metástases viscerais?	Não	 85% (17)

Pergunta	Resposta mais votada	Consenso votos válidos (votos)
35. O radium-223 pode ser indicado para pacientes com CPRCm e metástases ósseas sintomáticas sem metástases viscerais, de forma concomitante a abiraterona ou enzalutamida?	Sim	 95% (19)
36. Na progressão da doença em vigência de tratamento com abiraterona/enzalutamida, você considera adequado o uso sequencial do outro agente (enzalutamida/abiraterona)?	Não	 71% (12)
37. Há alguma indicação atualmente para uso de biomarcadores como AR-V7 para decisão terapêutica entre abiraterona/enzalutamida ou quimioterapia?	Não	 95% (18)
38. É recomendado o uso de analogos da platina associado ao docetaxel, em pacientes com CPRCm?	Não, somente em casos excepcionais	 100% (16)
39. Para um paciente com resposta a docetaxel e com progressão de doença em menos de 3 meses pós descontinuação de docetaxel, a próxima linha de terapia deveria ser, preferencialmente?	Abiraterona/Enzalutamida	 50% (9)
40. Para um paciente com resposta a docetaxel e com progressão de doença após mais de 3 meses após descontinuação de docetaxel, a próxima linha de terapia deveria ser, preferencialmente?	Abiraterona/Enzalutamida	 68% (13)