

Avanços no
**TRATAMENTO DO
CÂNCER DE PRÓSTATA**

AVANÇADO



Avanços no Tratamento do Câncer de Próstata Avançado

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Progress in the Treatment of Advanced Prostate Cancer

Autores: Sternberg C., Petrylak D., Parker C. e colaboradores

Instituição: San Camillo Forlanini Hospital, Roma, Itália

Fonte: *American Society of Clinical Oncology* – Educational book, 117-131, 2014.

Esta revisão analisa os dados clínicos surgidos nos últimos anos sobre o uso de novos fármacos para o tratamento do câncer de próstata avançado.

Introdução e objetivos

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais frequente no mundo. Estima-se que 29.000 homens tenham falecido em decorrência do câncer de próstata metastático nos Estados Unidos em 2014. A supressão da ação da testosterona com hormonioterapia é a base do tratamento dos pacientes com recidivas posteriores ao tratamento da doença limitada à próstata e daqueles com doença metastática. O tratamento inicial para esta última forma é a ablação androgênica, seja com tratamento medicamentoso ou cirúrgico. Ambas as modalidades diminuem os níveis de testosterona para menos de 50 ng/dL, o que resulta em redução do tamanho do tumor prostático, diminuição dos níveis séricos de antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*) e redução da dor causada pelas metástases ósseas. Quando a ablação androgênica é complementada com altas doses de corticosteroides e com radioterapia, há melhora dos sintomas neurológicos causados pela compressão da medula espinhal. No entanto, a maioria dos pacientes evolui para um estágio da doença chamado de câncer de próstata resistente à castração (CPRC), definido como a piora, seja bioquímica, seja histológica, que ocorre apesar de se atingirem níveis de testosterona semelhantes aos da castração.

Antes do surgimento de um espectro de fármacos quimioterápicos, hormonais, imunoterápicos e radiofarmacológicos mais eficazes, o CPRC apresentava prognóstico muito ruim, com sobrevida global de nove a doze meses. Atualmente, os receptores de andrógenos (RA) representam o objetivo mais relevante para o tratamento do CPRC metastático (CPRCm). Existem dados suficientes para afirmar que os RA são funcionais na maioria dos pacientes durante a história natural do câncer de próstata.

O objetivo desta revisão foi analisar os dados clínicos surgidos nos últimos anos sobre o uso de novos fármacos para o câncer de próstata avançado.

Hormonioterapia

Inibidores da CYP17

A base para o tratamento do câncer de próstata avançado é a supressão dos andrógenos gonadais, o que invariavelmente leva à ocorrência de CPRC. Entretanto, são poucos os dados de estudos controlados sobre os resultados da hormonioterapia nas diferentes variantes do câncer de próstata. As opções terapêuticas foram am-

pliadas com a elaboração de novos fármacos que bloqueiam a síntese de testosterona e a transmissão de sinais em nível dos RA.

A isoenzima 17 do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP17) tem papel importante na síntese dos esteroides androgênicos e estrogênicos. A abiraterona é um inibidor da CYP17 administrado por via oral. Os estudos clínicos de fase I e fase II realizados com esse fármaco mostraram uma diminuição significativa dos níveis de PSA e das células tumorais circulantes, assim como a resposta radiológica favorável. A abiraterona promoveu o aumento rebote dos níveis do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), motivo pelo qual é necessária a associação de corticosteroides em doses baixas para diminuir os efeitos adversos. O estudo COU-AA-301, de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo incluiu 1.195 pacientes com CPRCm que não responderam a um ou dois esquemas de quimioterapia prévia (uma com docetaxel). Os participantes foram randomizados para receber abiraterona e prednisona ou placebo e prednisona. O critério principal de avaliação foi a sobrevida global, enquanto os critérios secundários incluíram o tempo até o aumento do PSA, a sobrevida livre de progressão radiológica e a resposta do PSA. Após uma mediana de seguimento de doze meses, observou-se que a sobrevida foi maior no grupo que recebeu abiraterona (14,8 meses *versus* 10,9 meses; *hazard ratio* [HR]: 0,65; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,54 a 0,77). Todos os critérios secundários avaliados foram superiores no grupo abiraterona. O estudo foi interrompido pelo comitê de avaliação depois da primeira análise parcial.

A abiraterona foi bem tolerada, embora os efeitos adversos relacionados aos mineralocorticoides tenham sido discretamente mais frequentes. A abiraterona apresentou benefícios significativos em comparação com a prednisona isolada, em termos de alívio da dor, fadiga e complicações esqueléticas. Dados novos do estudo, após vinte meses de seguimento, mostraram que a sobrevida foi maior no grupo de pacientes tratados com abiraterona (15,8 meses *versus* 11,2 meses; [HR]: 0,74; [IC] 95%: 0,64 a 0,86; $p < 0,0001$).

Assim como o COU-AA-301, o estudo COU-AA-302, foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Neste estudo foram incluídos pacientes com CPRCm que não haviam recebido quimioterapia prévia. Esses pacientes foram randomizados para receber abiraterona com prednisona ou placebo com prednisona. Novamente, os resultados da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão radiológica favoreceram o grupo que recebeu abiraterona. O estudo foi interrompido após a primeira análise parcial.

O resultado desses estudos clínicos tem levado a mudanças das práticas clínicas, e, atualmente, muitos pacientes com CPRCm que não haviam recebido quimioterapia prévia são tratados precocemente com abiraterona, isoladamente ou em associação a outros fármacos.

Nesta etapa do desenvolvimento clínico, existem outros fármacos direcionados ao mecanismo de transmissão de sinais aos RA. O orteronel possui mecanismo de ação semelhante ao da abiraterona, com maior seletividade em relação à enzima 17, 20-liase. O fármaco foi avaliado em estudos de fase III controlados com placebo e continua em avaliação em estudos em andamento. Os resultados iniciais indicam aumento da sobrevida e do tempo transcorrido até a elevação dos valores do PSA. Outros inibidores da CYP17, como a galeterona, encontram-se em estudo.

Antagonistas dos RA

A enzalutamida é um novo antagonista dos RA, com maior afinidade por estes receptores; ela previne a translocação nuclear e a ligação do DNA, induz a apoptose e não apresenta atividade agonista sobre a superexpressão dos RA. Após estudos de fases I e II, que mostraram que o fármaco apresenta boa atividade antitumoral e promove a estabilização da doença óssea, a diminuição dos níveis de PSA e do tamanho tumoral e a redução do número de células tumorais circulantes, foram realizados estudos de fase III.

O estudo AFFIRM comparou a enzalutamida com placebo em pacientes com CPRC. Nos pacientes tratados com o fármaco, foram observadas melhora significativa da sobrevida global, diminuição dos valores do PSA e maior tempo até a progressão do PSA. A segurança e a tolerabilidade da enzalutamida foram boas, tanto em pacientes com menos de 75 anos de idade como naqueles mais idosos. Outros estudos, alguns em andamento, foram desenhados para avaliar o efeito da enzalutamida, isoladamente ou em associação a outros fármacos, para diferentes estágios do câncer de próstata.

Um novo antiandrogênico é o ARN-509, que possui mecanismo de ação semelhante ao da enzalutamida. Atualmente, ele está sendo avaliado em estudos clínicos preliminares.

O ODM-201 é um antagonista dos RA de nova geração; é estruturalmente diferente da enzalutamida e do ARN-509. O ODM-201 inibe a função dos RA mediante o bloqueio da translocação nuclear. Diferentemente de outros antiandrogênicos, ele não penetra no cérebro. Foram realizados estudos de fases I e II com o ODM-201 e estão em andamento estudos clínicos de fase III.

A resistência ao tratamento direcionado aos RA é um tema complexo e pode ter diversas causas. Entre elas são conhecidas a síntese ectópica de andrógenos (pelas glândulas suprarrenais ou pelo tecido tumoral), a persistência da transmissão de sinais pelos RA (por exemplo, por mutação do receptor), a ativação das vias metabólicas compensatórias (independentes dos RA) e a modulação dos correguladores dos RA. O cruzamento desses mecanismos pode explicar algumas interações, ineficácias ou resistências nas estratégias terapêuticas para câncer de próstata, e é objeto de intensos estudos.

Quimioterapia

Historicamente, a quimioterapia para o câncer de próstata avançado é vista como um tratamento tóxico e ineficaz, sem impacto significativo na sobrevida, motivo pelo qual é geralmente restrita ao alívio das dores ósseas. A mitoxantrona parece ser superior à prednisona para o tratamento paliativo das dores ósseas no câncer de próstata avançado.

Recentemente, surgiram novos estudos sobre o uso do quimioterápico docetaxel, que demonstrou sua eficácia no tratamento do câncer de próstata. Os resultados mostraram aumento da sobrevida global, diminuição dos níveis de PSA, melhora da dor óssea e melhora dos indicadores de qualidade de vida. A neutropenia, a neuropatia e a alopecia são os efeitos adversos mais importantes, embora a prevalência deles seja baixa. Estuda-se atualmente a eficácia do docetaxel em associação com outros quimioterápicos, como a estramustina.

O cabazitaxel é um quimioterápico recentemente aprovado para uso em pacientes com CPRC que já receberam tratamento prévio com docetaxel. O cabazitaxel é um fármaco de nova geração, do grupo dos taxanos semissintéticos. A atividade antitumoral da droga parece ter relação estreita com seus efeitos sobre a glicoproteína P, que se expressa em diversos tumores, incluindo o câncer de próstata. No estudo TROPIC, comparou-se a eficácia do cabazitaxel com a da mitoxantrona em pacientes com CPRC previamente tratados com docetaxel; os pacientes que receberam cabazitaxel apresentaram sobrevida global mais prolongada do que os do grupo controle. Neutropenia, diarreia e astenia foram os efeitos adversos mais frequentes.

Imunoterapia

Um dos avanços mais surpreendentes dos últimos anos é o aparecimento da imunoterapia como opção terapêutica para o câncer de próstata. Embora esse tipo de câncer não seja considerado um tumor imunológico clássico (como o melanoma ou o carcinoma de células renais), existem motivos para acreditar que a imunoterapia pode ser eficaz.

O sipuleucel-T é uma vacina terapêutica para os pacientes com câncer de próstata que é obtida das próprias células do indivíduo por leucoferese. Essas células são submetidas a fatores estimulantes e, então, são reintroduzidas no paciente. Os estudos clínicos de fase III realizados com esse fármaco indicam, até o presente momento, benefício sobre as taxas de sobrevida.

O ipilimumabe e o Prostavac® são dois medicamentos em etapa de avaliação por estudos de fase III. O resultado desses estudos pode aumentar significativamente o papel da imunoterapia no tratamento do câncer de próstata avançado.

Radiofármacos

Os estudos com radiofármacos para tratamento de câncer de próstata foram iniciados há 50 anos. O primeiro fármaco a ser testado foi o fósforo-32, emissor de partículas beta e de uso endovenoso, que foi usado para o tratamento paliativo do câncer de próstata com boa resolução da dor óssea. A partir deste estudo, outros radiofármacos emissores de partículas betas foram desenvolvidos, como o estrôncio-89 e o samário-153. O estrôncio-89 demonstrou bons resultados no controle da dor e na redução da necessidade de radioterapia externa e o samário-153, apresentou eficácia no alívio da dor em comparação com o placebo. No entanto, estas drogas foram pouco utilizadas na prática, pois apresentavam taxas de toxicidade hematológica (leucopenia e trombocitopenia) superior a 80% dos pacientes.

Então, em 2013, o rádio-223 foi aprovado para uso em pacientes com CPRCm e foi realizado o estudo fase III ALSYMPCA em que o rádio-223 apresentou um aumento da sobrevida média de 3,6 meses (*hazard ratio* [HR]: 0,7; [IC] 95%: 0,58 a 0,83; $p < 0,001$), postergou em seis meses a ocorrência do primeiro evento ósseo ([HR]: 0,66; [IC] 95%: 0,52 a 0,83; $p < 0,001$) e apresentou melhora da qualidade de vida. A toxicidade no grupo rádio-223 foi menor que no grupo controle, eventos hematológicos foram incomuns (trombocitopenia em 6% do grupo rádio-223 e 2% no placebo). Novos estudos são necessários para explorar o uso de doses mais elevadas e maior número de ciclos do radiofármaco rádio-223.