

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LEANDRO ROQUE MADEIRA

**Revisão sistemática entre abiraterona e enzalutamida no tratamento  
de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à  
castração**

Ribeirão Preto

2017

LEANDRO ROQUE MADEIRA

**Revisão sistemática entre abiraterona e enzalutamida no tratamento  
de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à  
castração**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo, para obtenção  
do título de mestre em Ciências - Área:  
Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Altacílio Aparecido  
Nunes

Versão Corrigida

Ribeirão Preto

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

### Ficha Catalográfica

Madeira, Leandro Roque

Revisão sistemática entre abiraterona e enzalutamida no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração / Leandro Roque Madeira. Ribeirão Preto, 2017

51 págs.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre em Ciências - Área: Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Nunes, Altacílio Aparecido

1. Abiraterona 2. Enzalutamida 3. Câncer - Próstata. 4. Câncer - Tratamento.

MADEIRA, Leandro Roque

Título: Revisão sistemática entre abiraterona e enzalutamida no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre em Ciências - Área: Gestão de Organizações de Saúde.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

*Aos meus pais, Elizabete e Josemberg, que sempre acreditaram na educação como meio transformador.*

*A minha esposa Maria Amália pelo amor, estímulo, compreensão e paciência em todos os momentos.*

*Às minhas irmãs, Alessandra e Adriana, que sempre me apoiaram na busca pelo conhecimento.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar sempre presente em minha vida, por me dar serenidade e sabedoria para seguir em frente mesmo diante das dificuldades.

À Profa. Dra. Fernanda Maris Peria, pelas sugestões, críticas e disponibilidade em auxiliar o desenvolvimento desse projeto.

Ao Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, pelo incentivo e valiosas sugestões na banca de qualificação.

À Cláudia Propheta Alvez, secretária do Programa de Mestrado Profissional em Organizações de Saúde pela amizade, paciência e orientações.

À Universidade de São Paulo, por ter me recebido da melhor forma para que este projeto fosse concretizado.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me apoiaram e contribuíram para que essa pesquisa se concretizasse.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Altacílio Antônio Nunes**, pela ajuda em todas as etapas desse trabalho, pela disponibilidade e principalmente pela paciência. Obrigado por todos os ensinamentos, sua orientação, apoio e amizade serão guardados para sempre.

Aos gestores das empresas as quais trabalhei durante a realização do mestrado, principalmente a **Gabriela Romariz** e **Alexandre Accioli**. Muito obrigado por me estimularem a buscar o aperfeiçoamento e conhecimento.

Com certeza vocês foram responsáveis por tornar meu sonho realidade.

“A educação é a mais poderosa arma, pela  
qual se pode mudar o mundo”  
**Nelson Mandela**

## RESUMO

MADEIRA, L. R. Revisão sistemática entre abiraterona e enzalutamida no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração [dissertação] Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, FMRP, 2017.

**Introdução:** O câncer de próstata metastático resistente à castração apresenta sobrevida inferior a 30% em cinco anos, e o único tratamento disponível para os pacientes até pouco tempo atrás era o docetaxel. Com o maior entendimento dos mecanismos de resistência desse câncer às terapias utilizadas, novas drogas foram desenvolvidas, entre elas a abiraterona, que atua no bloqueio da enzima 17- $\alpha$  desidrogenase-hidroxiesteroide e a enzalutamida que age diretamente nos receptores de androgênios. Foi realizada uma revisão sistemática dos estudos que avaliaram a eficácia e segurança da abiraterona mais prednisona e da enzalutamida em pacientes com CPMRC, tanto previamente quanto posteriormente ao tratamento com docetaxel.

**Métodos:** A pesquisa bibliográfica foi realizada em março de 2016 nas bases da Pubmed, Google Acadêmico e ClinicalTrials.gov. Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados “prostate cancer metastatic resistant”, “prostate cancer”, “abiraterone” e enzalutamide”, restringido a estudos clínicos randomizados fase III, duplo cego e multicêntrico, publicados nos idiomas inglês, espanhol. Os estudos selecionados foram analisados de forma independente por LRM e AAN. Os critérios para análise foram a sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e o tempo até a progressão do PSA (TP PSA), previamente e após o uso de docetaxel.

**Resultados:** Foram identificados 53 estudos. Aplicando os critérios de inclusão foram selecionados quatro estudos que juntos somaram uma população de 5.199 (2.394 pacientes após docetaxel e 2.805 pacientes previamente ao uso do docetaxel). Em relação a SG, a abiraterona reduziu o risco de morte em 26% após docetaxel (HR 0,74 95% IC 0,64-0,86) e 19% no pré-docetaxel (HR 0,81 95% IC 0,70-0,93), e a enzalutamida reduziu em 37% após (HR 0,63 95% IC, 0,53-0,75) e 23% no pré-docetaxel (HR 0,77 95% IC 0,67-0,88). Em relação a SLPr, abiraterona retardou a progressão da doença em 34% após (HR 0,66 95% IC 0,58-0,76) e 48% na pré-quimio (HR 0,52 95% IC 0,45-0,61), e a enzalutamida em 60% após quimio (HR 0,40 95% IC 0,35-0,47) e 68% na pré-quimio (HR 0,32 95% IC 0,28-0,36). Abiraterona aumentou o tempo até a progressão do PSA em 64% após quimio (HR 0,36 95% IC 0,52-0,78) e 50% na pré-quimio (HR 0,50 95% IC 0,43-0,58), e a enzalutamida em 75% após quimio (HR 0,25 95% IC 0,20-0,30) e 83% na pré-quimio (HR 0,17 95% IC 0,15-0,20).

**Conclusão:** Tanto abiraterona quanto enzalutamida demonstraram melhores resultados no aumento da SG, da SLPr e do TP PSA no tratamento de pacientes com CPMRC. Não há um estudo comparativo direto e devido a diferenças nos critérios de inclusão e dos grupos comparadores entre esses estudos clínicos, não é possível uma análise indireta entre tais medicamentos. Assim, questões como qual a melhor estratégia de tratamento na pré e pós-quimio e o sequenciamento ideal para enfrentamento do CPMRC não podem ser respondidas.

**Palavras-chaves:** câncer de próstata metastático resistente a castração. Abiraterona enzalutamida.



## ABSTRACT

MADEIRA, L. R. Systematic review of abiraterone and enzalutamide in the treatment of patients with castration-resistant metastatic prostate cancer [dissertation]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, FMRP, 2017.

**Introduction:** Castrate-resistant metastatic prostate cancer presents survival less than 30% in five years, and the only treatment available to patients until recently was docetaxel. With the greater understanding of the mechanisms of resistance of this cancer to the therapies used, new drugs have been developed, among them abiraterone, which acts in the blockade of the enzyme 17- $\alpha$  dehydrogenase-hydroxysteroid and the enzyme that acts directly on the androgen receptors. A systematic review was made of studies evaluating the efficacy and safety of abiraterone plus prednisone and of enzyme adduct in patients with CPMRC both before and after docetaxel treatment.

**Methods:** The literature search was prepared in March 2016 based on Pubmed, Google Scholar and ClinicalTrials.gov. The following search terms were used "prostate cancer metastatic resistant", "prostate cancer", "abiraterone" and "enzyme", restricted to phase III, double blind and multicenter clinical trials published in English, Spanish, Italian and Portuguese. The selected studies were analyzed by LRM and AAN. The criteria for analysis were overall survival (OS), progression-free survival (PSA) and time to PSA progression (PS PSA), before and after docetaxel use.

**Results:** Fifty-three studies were identified and, according to the inclusion criteria, four studies were selected that together added a population of 5,199 (2,394 patients after docetaxel and 2,805 patients prior to docetaxel use). In relation to SG, abiraterone reduced the risk of death by 26% after docetaxel (HR 0.74 95% CI 0.64-0.86) and 19% in pre-docetaxel (HR 0.81 95% CI 0.70- 0.93), and enzyme reductase reduced by 37% (HR 0.63 95% CI, 0.53-0.75) and 23% in pre docetaxel (HR 0.77 95% CI 0.67-0, 88). In relation to SLPr abiraterone delayed disease progression by 34% (HR 0.66 95% CI 0.58-0.76) and 48% in pre-chemotherapy (HR 0.52 95% CI 0.45-0, 61), and enzyme-alpha 60% after chemo (HR 0.40 95% CI 0.35-0.47) and 68% in pre-chemo (HR 0.32 95% CI 0.28-0.36). Abiraterone increased the time until PSA progression by 64% after chemo (HR 0.36 95% CI 0.52-0.78) and 50% in pre-chemo (HR 0.50 95% CI 0.43-0, 58), and enzyme-alpha in 75% after chemo (HR 0.25 95% CI 0.20-0.30) and 83% in pre-chemo (HR 0.17 95% CI 0.15-0.20).

**Conclusion:** Both abiraterone and enzalutamide showed better results in increasing SG, SLPr and TP PSA in the treatment of patients with CPMRC. There is no direct comparative study and, because of differences in inclusion criteria and comparator groups between these clinical studies, indirect analysis of such drugs is not possible. Thus, questions such as the best pre and post chemo treatment strategy and the optimal sequencing for CPMRC coping cannot be answered.

**Keywords:** Castration-resistant metastatic prostate cancer. Abiraterone. Enzalutamide.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Frequência de casos novos, por sexo, dos dez tipos de câncer mais incidentes (exceto de pele não melanoma) estimados para 2014 no Brasil.....13
- Figura 2** - Fluxograma dos estudos identificados e avaliados durante a revisão.....33

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - A classificação Tumor Nodo Metástase (TNM) para câncer de próstata 16
- Quadro 2** - Classificação de acordo com o grupo de risco dos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata.....18
- Quadro 3** - Compilado dos Estudos em relação aos desfechos investigados e avaliação da qualidade metodológica segundo a escala de Jadad<sup>40</sup> .....34
- Quadro 4** - Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos para parametrizar os dados no modelo segundo a escala de Jadad et al<sup>40</sup> (1996).....40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Acetato de Abiraterona
ADT	Terapia Antiandrogênica
AR	Receptor de Andrógeno
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAP	Câncer de Próstata
CPMRC	Câncer de Próstata Metastático Resistente à Castração
CPRC	Câncer de Próstata Resistente à Castração
DHT	Dihidrotestosterona
ENZ	Enzalutamida
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
LHRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
MFS	Sobrevida Livre de Metastáse
PSA	Prostate Specific Antigen
PCWG	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SLPr	Sobrevida Livre de Progressão Radiológica
TP PSA	Tempo até a Progressão do PSA

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1 Epidemiologia do câncer de próstata .....	13
1.2 Etiologia e fatores de risco do câncer de próstata .....	14
1.3 Diagnóstico do câncer de próstata.....	14
1.4 Sinais e Sintomas do câncer de próstata .....	15
1.5 Classificação e estadiamento do câncer de próstata .....	15
1.6 Tratamento do câncer de próstata de acordo com grupo de risco .....	18
1.7 O câncer de próstata metastático .....	19
1.8 Câncer de próstata metastático resistente à castração .....	20
1.8.1 CPRC: Definição na prática clínica.....	20
1.8.2 Principais Estratégias Medicamentosas no CPRC .....	20
1.8.2.1 Docetaxel.....	22
1.8.2.2 Cabazitaxel.....	23
1.8.2.3 SIPULEUCEL – T .....	24
1.8.2.4 Abiraterona e Enzalutamida .....	25
1.8.2.5 Acetato de abiraterona .....	25
1.8.2.6 Enzalutamida.....	26
1.9 A importância dessa revisão sistemática .....	27
<b>2 OBJETIVO .....</b>	<b>28</b>
2.1 Objetivo Geral .....	28
2.2 Objetivos Específicos.....	28
<b>3 MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
3.1 Critérios de inclusão de estudos para a revisão sistemática.....	29
3.1.1 Tipos de estudos.....	29
3.1.2 Tipos de participantes.....	29
3.1.3 Tipos de intervenções.....	29
3.1.4 Tipos de desfechos avaliados.....	29
3.2 Identificação dos estudos.....	30
3.2.1 Buscas eletrônicas.....	30

3.3 Seleção de estudos.....	30
3.4 Extração e gerenciamento de dados.....	30
3.5 Avaliação dos riscos de vieses .....	31
3.6 Quantificações dos efeitos das Intervenções .....	31
3.7 Unidade de análise .....	31
3.8 Análise de cenário tratamento.....	31
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
4.1 Resultados das buscas .....	33
4.2 Estudos incluídos .....	34
4.2.1 Desenhos dos estudos .....	35
4.2.2 Pacientes e período de inclusão.....	35
4.2.3 Intervenções .....	36
4.2.4 Desfechos avaliados.....	38
4.3 Riscos de vieses dos estudos incluídos.....	38
4.3.1 Viés de seleção.....	38
4.3.2 Viés de avaliação.....	38
4.3.3 Dados de resultados incompletos (tendenciosidade).....	38
4.3.4 Vieses de publicação .....	38
4.4 Estudos excluídos .....	38
4.5 Efeitos das Intervenções .....	39
4.5.1 Sobrevida Global (SG).....	39
4.5.2 Sobrevida livre de progressão (SLPr) .....	39
4.5.3 Tempo até progressão do PSA (TP PSA).....	39
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia do câncer de próstata


O câncer de próstata (CAP) é a segunda neoplasia maligna mais frequente na população masculina em todo o mundo. De acordo com estimativas mundiais tivemos cerca de 1,67 milhões de casos em 2012 e cerca de 70% das pessoas diagnosticadas são oriundas de países desenvolvidos<sup>1</sup>.

No Brasil com exceção do câncer de pele não melanoma o CAP é a neoplasia mais frequente nos homens com estimativa de 61.200 novos casos para o ano de 2016<sup>2</sup>. A mortalidade desse tipo de neoplasia é relativamente baixa ocupando a 15ª posição entre todos os tipos de cânceres. Atualmente acredita-se que teremos no Brasil aproximadamente 13 mil mortes por essa doença a cada ano.

O CAP é considerado de bom prognóstico quando diagnosticado precocemente, e a sobrevida em cinco anos desse tipo de neoplasia varia entre 60% e 95% ao redor do mundo. No Brasil a sobrevida vem se elevando a cada década chegando aos atuais 95% em cinco anos<sup>3</sup>.

O Ministério da Saúde brasileiro não recomenda programas de rastreamento para o CAP como o toque retal e dosagem de PSA (Antígeno Prostático Específico), pois existem incertezas se há benefícios associados a essa prática. Assim, as ações para conter essa grave doença devem ser focadas no diagnóstico precoce<sup>4</sup>.

**Figura 1** - Frequência de casos novos, por sexo, dos dez tipos de câncer mais incidentes (exceto de pele não melanoma) estimados para 2014 no Brasil

Localização primária	casos novos	%			Localização primária	casos novos	%
Próstata	68.800	22,8%			Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Colón e Reto	17.530	6,4%
Colón e Reto	15.070	5,0%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%			Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%			Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%			Leucemias	4.320	1,6%

**Fonte:** BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Inca; 2014<sup>3</sup>.

## 1.2 Etiologia e fatores de risco do câncer de próstata

A etiologia do CAP é desconhecida embora alguns fatores de risco tenham sido identificados.

Os principais fatores de risco para o CAP são: idade, histórico familiar de câncer e etnia, porém o mais fortemente estabelecido é a idade, uma vez que somente 1% dos diagnosticados com a doença são homens abaixo dos 50 anos. A grande maioria dos acometidos por essa neoplasia são homens com mais de 65 anos de idade<sup>5</sup>.

O CAP familiar é definido como a ocorrência dessa condição em um homem com um ou mais familiares afetados pela doença. Uma pequena população de indivíduos (cerca de 9%) tem câncer de próstata hereditário verdadeiro, definido por três ou mais familiares afetados em 3 gerações sucessivas ou, no mínimo, dois familiares com a doença diagnosticada antes dos 55 anos<sup>6</sup>.

É interessante observar que os afrodescendentes constituem o grupo racial com a maior incidência e formas mais agressivas da doença. Esse fato contrasta com a incidência de câncer de próstata que varia entre as áreas geográficas, sendo mais alta nos Estados Unidos e países nórdicos da Europa, e mais baixa no Sudeste da Ásia<sup>7</sup>.

Esses achados indicam que fatores exógenos podem afetar a progressão do CAP, mas ainda não sabemos os reais motivos desses desfechos, embora alguns fatores como o alto consumo de gordura animal, a baixa ingestão de vitamina E, selênio e isoflavonoides possam estar relacionados com a doença.

Em resumo, fatores hereditários são importantes no desenvolvimento do câncer de próstata clínico e fatores exógenos podem ter um importante impacto no risco<sup>8</sup>.

## 1.3 Diagnóstico do câncer de próstata

Para a confirmação do CAP é necessário realizar um estudo histopatológico do tecido obtido através de biópsia da próstata, a qual deve ser considerada sempre que houver anormalidades no toque retal ou na dosagem do PSA<sup>9</sup>.

O toque prostático é recomendável e fundamental para o estadiamento da doença, assim como para definição do tratamento. Em relação ao exame de PSA a variação dos limites normais é de até 4 ng/ml, porém podem existir tumores com PSA abaixo desse valor.

Para um valor de PSA acima de 10 ng/ml há indicação formal para biópsia e para valores identificados entre 4-10 ng/ml deve ser também levado em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total<sup>10</sup>.

#### **1.4 Sinais e Sintomas do câncer de próstata**

Na fase inicial o CAP tem uma evolução silenciosa e a grande maioria dos pacientes não apresentam sintoma ou, se apresentam, são semelhantes ao crescimento benigno da próstata como dificuldade miccional e frequência urinária aumentada durante o dia ou à noite.

Já a fase avançada da doença pode ser caracterizada por um quadro de dor óssea, sintomas urinários e, quando mais grave, com infecções generalizadas e/ou insuficiência renal, causando também urina sanguinolenta e retenção urinária<sup>11</sup>.

#### **1.5 Classificação e estadiamento do câncer de próstata**

O fator determinante para que a estratégia médica seja eficaz para um determinado tratamento é a realização de um diagnóstico preciso. Assim, o correto estadiamento do CAP é de fundamental importância para que o médico possa discutir com o paciente um tratamento individualizado e eficaz.

A classificação do CAP segue o sistema TNM (Tumor, Linfonodo, Metástases), T – a extensão do tumor primário; N – a presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais e; M – a presença de metástase a distância.



**Quadro 1** - A classificação Tumor Linfonodo Metástase (TNM) para câncer de próstata

T - Tumor primário		
	Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
	T0	Sem evidência do tumor primário
T1		Tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem
	T1a	Tumor incidental – achado histopatológico em ≤5% do tecido de ressecção
	T1b	Tumor incidental – achado histopatológico em >5% do tecido de ressecção
	T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (PSA elevado)
T2		Tumor confinado à próstata
	T2a	Tumor engloba metade de um dos lobos ou menos
	T2b	Tumor engloba mais da metade de um lobo, mas não os dois lobos
	T2c	Tumor engloba ambos lobos
T3		Tumor além da cápsula prostática
	T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
	T3b	Tumor envolve a vesícula seminal (uma ou ambas)
T4		Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica
N - Envolvimento linfonodal regional		
	Nx	Linfonodos regionais não avaliados
	N0	Sem metástases para linfonodos regionais
	N1	Metástases linfonodais regionais
M - Metástases a distância		
	Mx	Metástases a distância não avaliadas
	M0	Ausência de metástase a distância
	M1	Metástase a distância
		M1a – Linfonodos não regionais
		M1b – Ossos
		M1c – Outros órgãos

Fonte: TNM Classification of Malignant Tumours<sup>12</sup>.

O estadiamento do CAP se baseia em quanto as células analisadas são diferentes das células normais, quanto maior essa diferença maior é o indicativo de agressividade do tumor. Assim, são baseadas em cinco critérios<sup>12</sup>:

- 1- Extensão do tumor primário (T);
- 2- Se o tumor se disseminou para os linfonodos próximos (N);
- 3- Ausência ou presença de metástase a distância (M);
- 4- Nível de PSA no momento do diagnóstico;
- 5- Pontuação de Gleason, com base na biópsia ou cirurgia da próstata.

Existem dois tipos de estadiamento para o CAP: o estadiamento clínico, que é baseado no exame físico (toque retal), exames laboratoriais, biópsia e exames de imagens, que são a melhor estimativa para extensão da doença. E o estadiamento

patológico, que é baseado na análise do tecido retirado quando há realização da cirurgia. O estadiamento pode mudar após análise do tecido retirado<sup>13</sup>.

O escore de Gleason é uma escala que auxilia na avaliação do prognóstico e varia de 2 a 10. Um escore de 2 está associado com o melhor prognóstico, enquanto o escore de 10 com o pior. O escore final é uma combinação de dois escores diferentes, que variam cada um de 1 a 5. Os escores de Gleason estão associados com as seguintes características:

- Grau 1 - A próstata cancerosa se parece muito com o tecido normal. As glândulas são pequenas, bem-formadas e muito próximas.
- Grau 2 - O tecido ainda possui glândulas bem formadas, mas elas são maiores e possuem maior quantidade de tecido entre cada uma.
- Grau 3 - O tecido ainda possui glândulas reconhecíveis, mas as células são mais escuras. Com ampliação dessa imagem, algumas dessas células deixaram as glândulas e estão começando a invadir o tecido circundante.
- Grau 4 - O tecido possui poucas glândulas reconhecíveis. Muitas células estão invadindo o tecido circundante.
- Grau 5 - O tecido não possui glândulas reconhecíveis.

Dessa forma, pode-se classificar em:

- Pontuação 4 ou menor (G1): Células bem diferenciadas, bom prognóstico, pouco risco de complicações. Pode ser um achado acidental em uma cirurgia para remover parte da hiperplasia benigna de próstata. Acompanhamento anual.
- Pontuação 5 a 7 (G2): Células moderadamente diferenciadas, prognóstico menos previsível. O paciente deve decidir se quer remover a próstata para evitar complicações ou não.
- Pontuação 8 ou maior (G3): Células muito irregulares, invasor, câncer de alto grau. Mal prognóstico por maior risco de complicações e metástases, a próstata deve ser removida<sup>14</sup>.

Há grandes chances de existirem metástases ósseas e tumores indiferenciados caso a dosagem de PSA seja maior que 20ng/ml<sup>15</sup>.

Assim, os pacientes são classificados em baixo, médio e alto risco, de acordo com o valor de PSA e dados da biópsia, inclusive o escore de Gleason<sup>16</sup>.

**Quadro 2 - Classificação de acordo com o grupo de risco dos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata**

Grupo de risco	Estadiamento clínico	PSA (ng/mL)	Escore de Gleason	Crterios de biópsia
Baixo	T1a ou T1c	< 10	2 – 5	Unilateral ou <50% da biópsia
Intermediário	T1b ou T2a	< 10	6 ou 3 + 4 = 7	Bilateral
Alto	T2b ou T3	10 – 20	4 + 3 = 7	>50% de envolvimento na biópsia
Muito alto	T4	> 20	8 – 10	Invasão linfovascular ou diferenciação neuroendócrina

**Fonte:** Pettus JA, Masterson TA, Abel EJ, Middleton RG, Stephenson RA. Risk stratification for positive lymph nodes in prostate cancer. *Journal of endourology*. 2008<sup>16</sup>.

## 1.6 Tratamento do câncer de próstata de acordo com grupo de risco

As opções de tratamento variam de acordo com o estadiamento, as comorbidades e a expectativa de vida de cada paciente e, além disso, é preciso considerar os possíveis efeitos colaterais das medicações que podem alterar a qualidade de vida desses pacientes. Também é de suma importância um bom diagnóstico quanto à agressividade da doença medida pela escala de “Gleason” e o valor do PSA no sangue.

Os pacientes com CAP de baixo risco e risco intermediário são aqueles cuja doença está localizada na próstata, com baixo PSA e escore de Gleason menor ou igual a 7. Se a doença se encontra localizada (somente na próstata), é indicado a cirurgia de retirada da próstata ou radioterapia associada a hormonioterapia para o bloqueio na produção dos hormônios masculinos<sup>17</sup>.

Avaliando-se o risco pode-se avaliar conjuntamente a realização de linfadenectomia pélvica, nessa cirurgia são retiradas por inteiro tanto a próstata quanto as vesículas seminais. Porém, há efeitos colaterais importantes como a disfunção erétil e incontinência urinária, a disfunção erétil é o principal efeito colateral da prostatectomia radical.

Há outros procedimentos para pacientes de baixo risco, como a radioterapia (que é uma boa opção para controle oncológico, porém há complicações como lesões

actínias que pode aparecer no decorrer dos anos), a hormonioterapia e a vigilância ativa<sup>18</sup>.

A vigilância ativa é uma opção que vem crescendo bastante no tratamento de pacientes de baixo risco e baixo volume tumoral, bem como aos pacientes que não sejam candidatos a nenhum outro tipo de tratamento. O objetivo é a exposição ao menor risco entre os diversos tipos de tratamentos que podem ser oferecidos à pessoa com CAP<sup>19</sup>.

Mas, uma vez que a doença já invadiu os órgãos ao redor da próstata ou quando há metástases, o tratamento é focado na supressão androgênica (a cura não é mais possível): orquiectomia bilateral (tratamento padrão-ouro); análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH); estrógenos; antiandrogênicos puros ou mistos (flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona) e recentemente novos medicamentos que inibem a produção dos hormônios de forma mais potente e com poucos efeitos colaterais, como a abiraterona e a enzalutamida<sup>20</sup>.

Cada vez mais as estratégias de tratamento visam não somente o controle oncológico da doença em si, mas também a manutenção da qualidade de vida, principalmente na fase metastática da doença<sup>21</sup>.

### **1.7 O câncer de próstata metastático**

Se o paciente está com o câncer de próstata na fase metastática, não é mais possível fazer tratamento local (seja prostatectomia radical ou radioterapia). O tratamento mais indicado é um tratamento sistêmico, seja através da castração cirúrgica ou castração medicamentosa e o bloqueio hormonal<sup>22</sup>.

Se a opção for pela cirurgia o procedimento é a orquiectomia bilateral, mas se a opção escolhida for a castração medicamentosa, o tratamento se baseará na utilização dos análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas e os antiandrogênicos.

Nos pacientes de alto risco a terapia medicamentosa geralmente é a escolhida devido à agressividade da doença, mesmo que ainda não haja a presença de metástase<sup>22</sup>.

Quando há metástases ósseas localizadas que provocam muita dor, podemos lançar mão de radioterapia externa paliativa, com objetivo de analgesia. Porém, quando há metástases múltiplas e já disseminadas, o controle com radioterapia

externa torna-se mais difícil, sendo eventualmente indicada a utilização de radioisótopos<sup>22</sup>.

## **1.8 Câncer de próstata metastático resistente à castração**

É sabido que as células do câncer de próstata dependem da sinalização do receptor de andrógeno (RA) para seu crescimento e sobrevivência. Seguindo esse raciocínio, a terapia de privação androgênica é o padrão de tratamento para o CAP na fase avançada ou metastático. Porém, mesmo que inicialmente mais de 80% dos pacientes respondam à privação androgênica, com o tempo muitos tumores se tornam refratários e resistentes à castração.

A resistência ao tratamento com hormonioterapia é uma fase da doença na qual, mesmo com o bloqueio androgênico, os pacientes podem variar desde aqueles assintomáticos e sem metástases (somente elevação do PSA) até os gravemente debilitados pelos sintomas, pelo volume e agressividade da doença<sup>23</sup>.

### **1.8.1 CPRC: Definição na prática clínica**

Níveis de testosterona < 50 ng/ml

- Três elevações consecutivas do PSA, com intervalo mínimo de uma semana entre elas, que resulte em aumento  $\geq 50\%$  acima do nadir;
- Progressão do PSA após manipulação hormonal secundária;
- Retirada dos antiandrógenos (mínimo de 4 semanas para flutamida e seis semanas para bicalutamida) - Aumento das lesões ósseas ou aparecimento de novas lesões ósseas (>2) ou de partes moles ou de linfonodos > 2 cm.

### **1.8.2 Principais Estratégias Medicamentosas no CPRC**

- Quimioterapia citotóxica: Docetaxel e Cabazitaxel
- Imunoterapia: Sipuleucel-T
- Inibidores dos sinais do RA: Abiraterona e Enzalutamida.

Os pacientes com CAP que estão em tratamento com bloqueio hormonal podem ficar grandes períodos em remissão, porém cedo ou tarde ocorrerá progressão da doença, caracterizando a fase denominada de escape hormonal ou *Câncer de Próstata Resistente à Castração* (CPRC). Esses pacientes apresentarão elevação do PSA e/ou alguma evidência clínica de progressão da doença, mesmo com níveis dosados de testosterona baixos<sup>23</sup>.

A sobrevida dos pacientes CPRC sem metástase óssea pode chegar a 40 meses. Mas, nos casos em que há presença de metástase óssea, essa sobrevida pode ser reduzida para aproximadamente 24 meses e, infelizmente, a chance de um paciente com doença resistente à castração sem metástases desenvolvê-la é em média de 33% em dois anos<sup>23</sup>.

O câncer de próstata metastático resistente à castração (CPMRC) até pouco tempo atrás era considerado refratário à quimioterapia, o tratamento realizado visava apenas a palição para aliviar os sintomas.

Historicamente, diversas moléculas quimioterápicas foram utilizadas em pacientes não mais responsivos à hormonioterapia, ou câncer de próstata hormônio refratário, como a estramustina, metotrexate, cisplatina, vimblastina, doxorubicina ou mitomicina, porém sem adicionar nenhuma vantagem aos pacientes.

Em 1985 uma revisão não sistemática envolvendo 17 estudos clínicos e 1.464 pacientes acenou para uma modesta taxa de resposta de apenas 4,5%<sup>24</sup>. Em outra revisão realizada entre os anos de 1987 e 1991, foram analisados 26 estudos que demonstram uma taxa de resposta de apenas 8,7% e sem impacto na sobrevida dos pacientes<sup>25</sup>.

Mudanças reais nesse cenário se iniciaram com um estudo de fase III, publicado em 1996<sup>26</sup> investigando o papel da quimioterapia em 161 pacientes com CPMRC. Todos os pacientes apresentavam dor óssea e foram randomizados em dois grupos, um recebendo mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> a cada três semanas, mais prednisona 10 mg diários e o outro grupo recebeu prednisona isoladamente na mesma dose. Pacientes não responsivos à prednisona poderiam receber na sequência mitoxantrona.

O endpoint primário foi definido como uma diminuição de dois pontos numa escala de dor de seis pontos, auto aplicado pelo paciente, desde que não houvesse aumento da medicação analgésica e que fosse mantida por pelo menos duas consultas com intervalo mínimo de três semanas.

Observou-se resposta, como definida acima, em 23 de 80 pacientes (29%, intervalo de confiança 95%, variando de 19% a 40%) no grupo mitoxantrona mais prednisona, em contraste com 10 de 81 pacientes (12%; intervalo de confiança 95%, variando de 6% a 22%) que receberam prednisona isoladamente ( $P = 0,01$ ).

A quimioterapia foi bem tolerada e com pouca toxicidade cardíaca, porém não foi observada diferença de sobrevida entre os grupos. Os autores concluíram que a quimioterapia resulta em benefício paliativo em alguns pacientes com câncer de próstata hormônio refratário.

Outro estudo randomizado e de fase III envolvendo 242 pacientes hormônio refratário comparou mitoxantrona associada à hidrocortisona com hidrocortisona isolada veio comprovar os benefícios dessa terapia. Os resultados foram semelhantes, como melhora da dor no grupo que recebeu quimioterapia e sem impacto na sobrevida global<sup>27</sup>.

Assim, como ambos os estudos demonstrando benefício paliativo como ganho na qualidade de vida em relação ao uso de prednisona sozinha (mesmo sem ganhos comprovados de sobrevida), a mitoxantrona tornou-se padrão nessa fase da doença e foi aprovada pelo FDA para o tratamento do câncer de próstata hormônio refratário.

#### *1.8.2.1 Docetaxel*

É um taxano que altera o equilíbrio normal entre tubulina e microtúbulos. Esse desequilíbrio celular interfere na mitose e outras funções celulares causando a morte das células em divisão. Porém, como interfere em todas as células cancerosas ou não, possuiu baixa tolerabilidade devido à alta toxicidade.

No início dos anos 2000 o docetaxel através de 2 grandes estudos clínicos, o SWOG 99-16 que recrutou 674 pacientes randomizados em dois grupos (um recebeu estramustina + docetaxel 60mg a cada 3 semanas e o outro grupo mitoxantrona + prednisona), comprovou um aumento da taxa de SG 17,5 vs 15,6 meses ( $HR=0,80$ ; IC de 95%: 0,67-0,97;  $p=0,02$ ) em favor do braço com docetaxel. Além disso, no braço tratado com docetaxel houve queda de 50% ou mais no nível de PSA sérico em 50% versus 27% ( $p < 0,001$ )<sup>28</sup>.

O outro estudo fase III, TAX 237, recrutou 1061 pacientes hormônio refratários que foram randomizados em 3 grupos. O primeiro grupo recebeu docetaxel 75m/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, o segundo grupo recebeu docetaxel 30mg/m<sup>2</sup> a cada semana e o

terceiro grupo recebeu mitoxantrona 12mg/m<sup>2</sup> a cada semana. E, todos os grupos, também foram tratados com 5mg de prednisona oral 2 vezes ao dia.

O principal desfecho avaliado foi sobrevida global, e o grupo de pacientes que recebeu docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias teve melhor resposta (SG 18,9 meses) comparado ao grupo que recebeu docetaxel semanalmente (SG 17,4 meses) e ao grupo que recebeu mitoxantrona (SG 16,5 meses) com HR = 0,75 4 (p=0,009)<sup>28</sup>.

Uma atualização do estudo TAX 237 comprovou aumento significativo da taxa de SG somente no braço do docetaxel a cada 3 semanas, em comparação com o braço da mitoxantrona (19,2 vs. 16,3 meses, HR=0,79; IC de 95%: 0,67-0,93; p=0,004). Com esses resultados, docetaxel passou a ser o tratamento quimioterápico de primeira linha para pacientes diagnosticados com CPMRC<sup>29</sup>.

Mesmo com a alta taxa de toxicidade nos pacientes, a quimioterapia com o docetaxel foi estabelecida como tratamento padrão ouro, sendo o referencial no tratamento do CPMRC, e o desenvolvimento de novas moléculas a partir de então passou a tê-lo como marco. Assim o cenário foi dividido em dois grupos, nos pacientes não previamente tratados (pré-docetaxel) e nos pacientes que já receberam tratamento (pós-docetaxel).

Além da busca por maior efetividade clínica, buscam-se também medicamentos que possam oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes nesse estágio de doença. Novos agentes com atividade promissora e perfis de toxicidade favoráveis têm sido investigados nos campos da terapêutica hormonal, citotóxica, alvo e imunologia desde então<sup>30</sup>.

### *1.8.2.2 Cabazitaxel*

O cabazitaxel é um taxano semissintético desenvolvido para ultrapassar a resistência ao taxano tido como padrão ouro, o docetaxel. Em 2010 estudos pré-clínicos comprovaram que essa molécula possui atividade antitumoral igual ou superior ao docetaxel e está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata com metástase hormônio-refratário (que não responde ao tratamento hormonal), previamente tratados com um regime contendo docetaxel.

Em 2010 o estudo TROPIC<sup>31</sup> randomizou 920 pacientes em 2 grupos, sendo que um grupo recebeu cabazitaxel 25mg/m<sup>2</sup> + prednisona a cada 21 dias e o outro grupo mitoxantrona + prednisona. O principal desfecho avaliado foi a SG que



demonstrou um aumento de 15,1 vs 12,7 meses (HR = 0,70; P < 0,001) no grupo de pacientes que receberam cabazitaxel. Referente a eventos adversos, o mais comum e ao mesmo tempo grave foi a neutropenia 82% (das quais 7,5% foram neutropenia febril)<sup>31</sup>.

Tivemos com a aprovação desse medicamento quimioterápico um modesto aumento na sobrevida global aliado a uma alta toxicidade, o que compromete a qualidade de vida dos pacientes em tratamento com cabazitaxel.

### 1.8.2.3 Sipuleucel – T

Numa outra abordagem, inovadora até então, buscou-se desenvolver um tipo de imunoterapia para o tratamento do CPMRC, o Sipuleucel-T. Trata-se de uma imunoterapia celular que visa estimular o sistema imune do paciente para combater o tumor e está indicada para o tratamento de casos assintomáticos ou minimamente sintomáticos de câncer de próstata metastático que não respondem à terapia hormonal.

O estudo IMPACT<sup>32</sup> recrutou e randomizou 512 pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos em dois grupos, um para receberem Sipuleucel-T e o outro placebo.

O principal desfecho analisado foi a sobrevida global e os resultados comprovaram que a SG no grupo que recebeu sipuleucel-T foi de 25,8 meses versus 21,7 meses comparado ao grupo que recebeu placebo. Um achado intrigante desse estudo foi que menos de 10% dos pacientes tratados com Sipuleucel-T apresentaram resposta clínica, radiológica ou redução do PSA, questionando então a importância desses desfechos secundários na análise do CPMRC<sup>32</sup>.

O elevado custo econômico e a complexidade clínica associados ao uso dessa vacina limitou a sua utilização, principalmente fora dos USA<sup>33</sup>.

Com os resultados positivos confirmados nos estudos de Cabazitaxel e de Sipuleucel-T, em 2010 o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização de dois novos medicamentos para o tratamento do CPMRC.

Pouco tempo depois, aproximadamente um ano, foi aprovado o acetato de abiraterona e no ano seguinte, em 2011, tivemos a aprovação da enzalutamida.

Assim, desde a aprovação de docetaxel em 2004, os pacientes que não contavam com novas opções terapêuticas tiveram em menos de 3 anos quatro novos medicamentos aprovados para fase hormônio refratária do câncer de próstata.

E, dentre as novas opções terapêutica, foi a abiraterona e a enzalutamida que revolucionaram o tratamento nessa fase da doença. Além de serem drogas com resultados efetivos ampliaram o horizonte de tratamento, já que os pacientes têm opções terapêuticas para utilizar antes e após quimio com docetaxel, não só com aumento significativo na SG e na SLPr, mas principalmente com uma melhor qualidade de vida.

#### *1.8.2.4 Abiraterona e Enzalutamida*

A via de sinalização através do receptor de andrógenos é crucial para o desenvolvimento de medicamentos, pois é essa via que está envolvida nos tumores da próstata fazendo com que eles progridam mesmo sob privação androgênica. E ainda, mesmo com a castração química ou cirúrgica, locais como as suprarrenais mantêm a produção de baixos níveis de andrógenos de forma contínua.

Adicionado a esse fato alguns tumores podem adquirir a capacidade de converter os esteroides adrenais em andrógenos, mantendo assim o nível suficiente para a ativação dos receptores de andrógenos.

A inibição da produção dos andrógenos e da sinalização mediada pelos seus receptores constituem estratégias terapêuticas importantes no tratamento do CPMRC e, a partir desse raciocínio, iniciou-se o desenvolvimento de novas moléculas como é o caso da abiraterona e enzalutamida<sup>34</sup>.

#### *1.8.2.5 Acetato de abiraterona*

O acetato de abiraterona (AA) é um inibidor seletivo da biossíntese androgênica que bloqueia o citocromo P450 (CYP17) e, dessa forma, inibe a conversão do colesterol em testosterona e dihidrotestosterona (DHT). Por inibir a via bioquímica do colesterol e para prevenir a insuficiência suprarrenal, o AA deve sempre ser administrado com prednisona.

A eficácia da abiraterona foi demonstrada no estudo COU-AA-301<sup>35</sup> com uma população de 1200 indivíduos previamente tratados com docetaxel que foram

selecionados aleatoriamente em dois grupos: AA e prednisona vs placebo e prednisona. Verificou-se acréscimo na sobrevida global de 14,8 meses vs 10,9 meses no grupo que recebeu abiraterona (HR = 0,65,  $p < 0,001$ ), comprovando assim sua eficácia no cenário pós-docetaxel<sup>35</sup>.

Já no estudo COUAA-302<sup>36</sup> 1088 pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos que não receberam quimioterapia prévia com docetaxel foram randomizados em dois grupos, um com AA e prednisona vs placebo e prednisona.

Nesse estudo verificou-se uma importante diferença estatística na sobrevida livre de progressão (SLP) entre os dois grupos: 8,3 meses para o grupo placebo vs 16,5 meses para o braço tratado com AA ( $p < 0,001$ , HR = 0,53). Foram observados resultados importantes também na SG e nos endpoints secundários como tempo até o uso de opiáceos, progressão do PSA e qualidade de vida<sup>36</sup>.

#### 1.8.2.6 Enzalutamida

A enzalutamida é um antagonista do RA que demonstrou em estudos pré-clínicos ter mecanismo de ação diferente da abiraterona. Ela se liga ao RA dentro da célula inibindo sua translocação para o núcleo e ligação com a molécula de DNA, e assim inibe a síntese de fatores essenciais para a multiplicação celular.

O estudo AFFIRM<sup>37</sup> comparou a eficácia e segurança da enzalutamida versus placebo em 1200 doentes com CPMRC previamente expostos à quimioterapia com docetaxel. Esse estudo foi interrompido precocemente quando se verificou um benefício significativo na sobrevida global no braço enzalutamida de 18,4 meses versus 13,6 meses para o placebo<sup>37</sup>.

Outro estudo de fase III, o PREVAIL<sup>38</sup>, agora no cenário prévio ao uso de quimioterapia com docetaxel, recrutou 1.717 pacientes com CPMRC e o braço com enzalutamida demonstrou um benefício estatisticamente significativo em relação ao placebo, alcançando SG com uma redução de 29% no risco de morte, e ainda demonstrou aumento na sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) reduzindo em 81% o risco de progressão radiográfica<sup>38</sup>.

Esses dois novos medicamentos, AA e ENZ, em ambos os cenários (pré e pós-quimioterapia com docetaxel), comprovaram em seus respectivos estudos clínicos um aumento expressivo na SG e SLP versus o braço comparador. Tiveram ainda um resultado significativo na manutenção da qualidade de vida dos pacientes o que é tão

importante quanto os resultados clínicos, já que estamos analisando uma doença na fase metastática.

### **1.9 A importância dessa revisão sistemática**

Atualmente, com a introdução de novos agentes farmacológicos para o tratamento do CPMRC, temos um cenário mais favorável para o enfrentamento desse tumor quando comparado ao início dessa década, ampliando a possibilidade dos portadores de CPMRC não só de viverem mais, mas também com uma melhor qualidade de vida.

Porém, como ambas as drogas foram desenvolvidas praticamente no mesmo período de tempo não havendo estudos comparativos entre elas, os chamados *head-to-head*, e devido a seus braços comparadores nos estudos serem diferentes uns dos outros é evidente que surgem algumas dúvidas de como e qual medicação poderia ser melhor em cada perfil de paciente e em cada cenário (pré e pós-quimio com docetaxel).

Portanto, faz-se necessário uma revisão sistemática com os estudos randomizados fase III até então disponíveis para que possamos extrair de acordo com os importantes desfechos clínicos qual é a melhor estratégia para o tratamento dos pacientes com CPMRC, e que esse resultado possa auxiliar os médicos e gestores de saúde no enfrentamento dessa importante e impactante doença.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a eficácia e segurança no uso de abiraterona mais prednisona e de enzalutamida em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, nos indivíduos já tratados e não tratados previamente com docetaxel.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Analisar a SG de cada medicamento em cada cenário de tratamento;
- Analisar a SLPr de cada medicamento em cada cenário de tratamento;
- Analisar o TP PSA de cada medicamento em cada cenário de tratamento.

### **3 MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão sistemática sem meta-análise, incluindo ensaios clínicos randomizados e duplo cego seguindo as recomendações PRISMA<sup>39</sup>.

#### **3.1 Critérios de inclusão de estudos para a revisão sistemática**

##### **3.1.1 Tipos de estudos**

Ensaio clínico prospectivo, randomizado, fase III, multicêntrico, duplo cego, os quais usaram abiraterona ou enzalutamida no tratamento de pacientes com CPMRC.

##### **3.1.2 Tipos de participantes**

Homens com câncer de próstata metastático refratários ao tratamento com hormonioterapia, assintomáticos ou levemente sintomáticos, com uso prévio ou não de terapia com docetaxel.

##### **3.1.3 Tipos de intervenções**

Acetato de abiraterona oral, dosagem de 1000mg/dia (4 cápsulas de 250mg) diário associado à prednisona comparado à prednisona mais placebo ou, enzalutamida oral, dosagem de 160mg/dia (4 cápsulas de 40mg) comparada ao placebo.

##### **3.1.4 Tipos de desfechos avaliados**

A sobrevida global (SG), definida como o tempo a partir da data da randomização até a data de morte por qualquer causa<sup>40</sup>.

Sobrevida livre de progressão radiológica (SLP), é o tempo entre a data da randomização até a data de progressão do tumor ou morte por qualquer causa<sup>40</sup>.

Tempo até progressão do PSA (TP PSA), o tempo para a progressão do PSA foi definido como o tempo desde a randomização até a data da primeira observação confirmada da progressão do PSA para cada paciente.

## **3.2 Identificação dos estudos**

### **3.2.1 Buscas eletrônicas**

Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados na pesquisa: “*metastatic castration-resistant prostate cancer*” AND *abiraterone* AND *enzalutamida*. Os critérios de pesquisa foram limitados aos idiomas inglês e espanhol e se restringiu aos estudos realizados em humanos. Foram pesquisadas no mês de março de 2016 nas bases eletrônicas de dados Pubmed, Google Acadêmico e ClinicalTrials.gov, abrangendo publicações entre de março de 2011 e fevereiro de 2016

## **3.3 Seleção de estudos**

Os estudos foram selecionados conforme orientação do Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas das intervenções<sup>41</sup> e, posteriormente:

- Agruparam-se resultados de busca;
- Examinaram-se títulos e resumos para descartar relatórios irrelevantes;
- Recuperaram-se textos integrais dos relatórios potencialmente relevantes;
- Ligaram-se entre si vários relatórios do mesmo estudo;
- Examinaram-se relatórios de textos completos para verificação de estudos com critérios de elegibilidade;
- Tomaram-se decisões finais sobre a inclusão do estudo e procedeu-se à coleta de dados.

## **3.4 Extração e gerenciamento de dados**

Dois revisores (LRM e AAN) extraíram, de forma independente, todos os dados relativos às intervenções estudadas.

### 3.5 Avaliação dos riscos de vieses

Dois autores (LRM e AAN) avaliaram independentemente cada estudo. Foi apresentada uma estimativa do efeito da intervenção com base em todos os estudos disponíveis e o risco de viés para cada estudo incluiu a utilização de ferramentas do *Cochrane Collaboration*<sup>42</sup> para avaliar o risco de viés:

- A geração da sequência de alocação foi aleatória?
- Houve ocultação da alocação?
- Houve cegamento de participantes e profissionais?
- Os dados de resultados incompletos foram tratados de forma adequada?
- Todos os desfechos pré-estabelecidos de interesse da revisão foram relatados?
- O estudo foi aparentemente livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em um alto risco de viés?

Esse método classifica os riscos de viés em três categorias (baixo, indeterminado, alto).

### 3.6 Quantificações dos efeitos das Intervenções

Para todos os desfechos “tempo até um evento”, tais como a SG, SLPr e TP PSA foi utilizada a taxa de risco (HR), uma vez que é considerada a estatística mais adequada. Os valores foram extraídos das próprias publicações<sup>43</sup>.

### 3.7 Unidade de análise

Foram considerados estudos que incluíram dois grupos em paralelo (tratamento e controle) e uma medida de desfecho para cada paciente<sup>44</sup>.

### 3.8 Análise de cenário tratamento

As análises realizadas foram divididas por cenário. Agrupamos estudos que avaliaram os pacientes após tratamento com docetaxel e estudos que avaliaram o



tratamento de pacientes previamente ao uso de quimioterapia com docetaxel, segundo os comparadores:

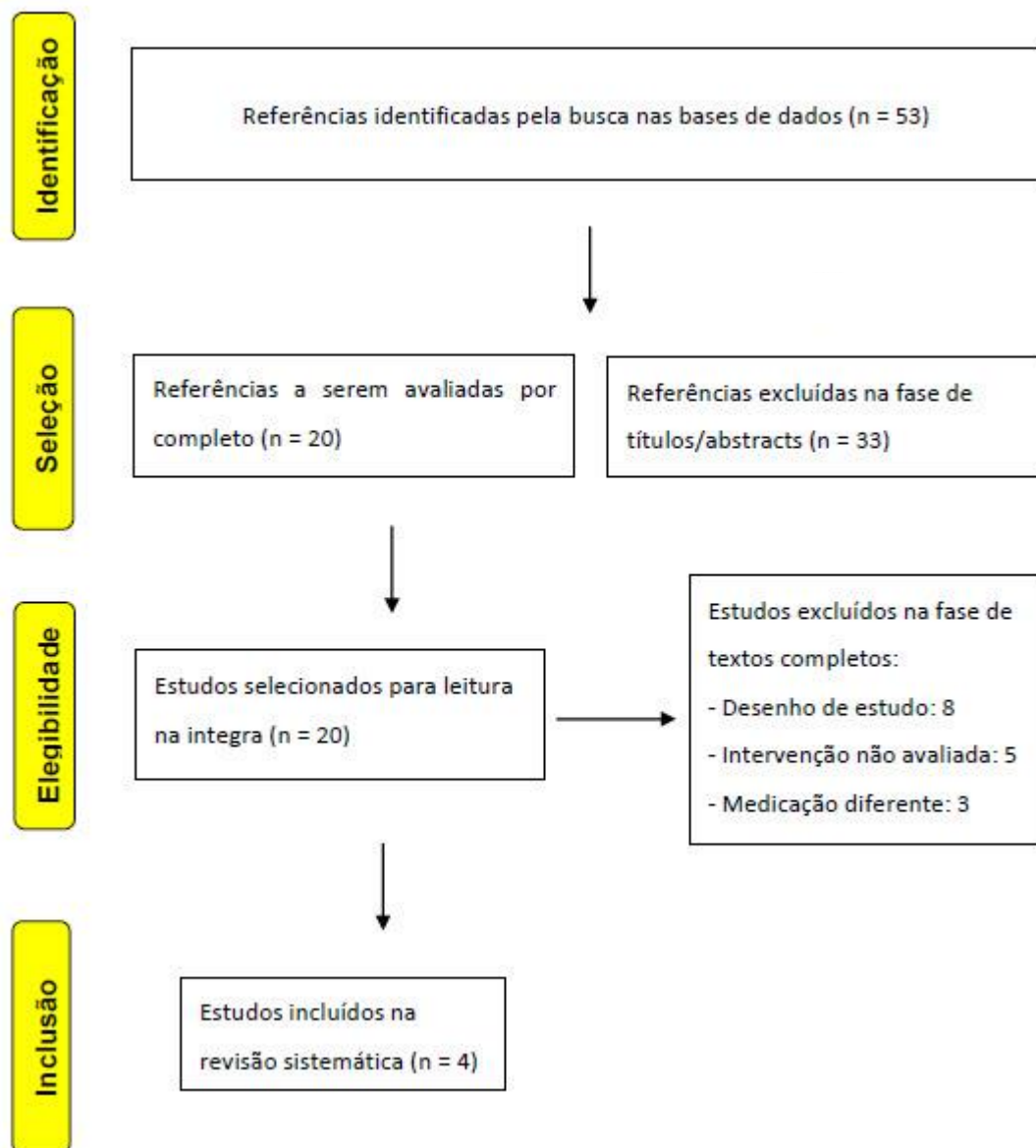
- Abiraterona + Prednisona versus Placebo + Prednisona;
- Enzalutamida versus Placebo.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Resultados das buscas

Um total de 53 estudos foi localizado a partir da procura nos bancos de dados eletrônicos. Após a leitura dos títulos, resumos e verificação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 4 artigos para revisão de texto completo COU-AA-301<sup>35</sup>, COU-AA-302<sup>36</sup>, AFFIRM<sup>37</sup>, PREVAIL<sup>38</sup> conforme figura 2:

**Figura 2** - Fluxograma dos estudos identificados e avaliados durante a revisão



Fonte: University of Oxford<sup>39</sup>

## 4.2 Estudos incluídos

Os quatro estudos incluídos somados envolveram um total de 5199 participantes e são descritos como ensaios clínicos randomizados. Dois estudos, o COU-AA-302<sup>36</sup> e o PREVAIL<sup>38</sup>, avaliaram os pacientes com CPMRC tratados respectivamente com abiraterona mais prednisona e enzalutamida no cenário após uso de docetaxel.

Outros dois estudos, o COU-AA-301<sup>35</sup> e o AFFIRM<sup>37</sup>, tiveram respectivamente a avaliação de abiraterona mais Prednisona e da enzalutamida no tratamento dos pacientes com CPMRC previamente ao uso de docetaxel (quadro 3).

**Quadro 3** - Compilado dos Estudos em relação aos desfechos investigados e avaliação da qualidade metodológica segundo a escala de Jadad<sup>40</sup>

Estudo	Cenário	N	Intervenção	SG	SLP	Tempo	TX	J A D A D
				HR, 95% IC	HR, 95% IC	Progressão PSA HR, 95% IC	Resposta PSA HR, 95% IC	
FIZAZI et al	Pós - Docetaxel	1195	Abiraterona + Predinisona N= 797 Placebo + Predinisona N= 398	15,8 meses 11,2 meses HR 0,74 (0,64-0,86)	5,6 meses 3,6 meses HR 0,66 (0,58-0,76)	8,5 meses 6,6 meses HR 0,36 (0,52-0,78)	29,5% 5,5% HR 7,15 (4,50-11,30)	5
SCHER et al	Pós - Docetaxel	1199	Enzalutamida N= 800 Placebo N= 399	18,4 meses 13,6 meses HR 0,63 (0,53-0,75)	8,3 meses 2,9 meses HR 0,40 (0,35-0,47)	8,3 meses 3,0 meses HR 0,25 (0,20-0,30)	54% 1,5% HR 76,41 (31,20-187,0)	5
RYAN et al	Pré - Docetaxel	1088	Abiraterona + Predinisona N= 546 Placebo + Predinisona N= 542	35,3 meses 30,1 meses HR 0,81 (0,70-0,93)	16,5 meses 11,2 meses HR 0,52 (0,45-0,61)	11,1 meses 5,6 meses HR 0,50 (0,43-0,58)	68% 29% HR 5,38 (4,15-6,97)	5
BEER et al.	Pré - Docetaxel	1717	Enzalutamida N= 872 Placebo N= 845	NA meses 31 meses HR 0,77 (0,67-0,88)	NA meses 3,9 meses HR 0,32 (0,28-0,36)	11,2 meses 2,8 meses HR 0,17 (0,15-0,20)	59% 5% HR 27,23 (16,5-45,0)	5

Fonte: O próprio autor.

#### **4.2.1 Desenhos dos estudos**

Todos os quatro estudos incluídos estudos COU-AA-301<sup>35</sup>, COU-AA-302<sup>36</sup>, AFFIRM<sup>37</sup> e o RIVAIL<sup>38</sup> foram reportados como ensaios clínicos randomizados controlados (ECR) fase III, multicêntricos e duplo cego.

#### **4.2.2 Pacientes e período de inclusão**

Podemos dividir os quatro estudos em dois cenários, no primeiro temos os estudos em que os pacientes com CPMRC tiveram tratamento prévio em algum momento com docetaxel. Nesse contexto temos os estudos de COU-AA-301<sup>35</sup> e o de AFFIRM<sup>37</sup>, conforme podemos ver abaixo:

Considerou-se principalmente o diagnóstico histológico ou citológico de câncer de próstata que foi previamente tratado com docetaxel, progressão da doença de acordo com o PCWG (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group). Os pacientes foram considerados com progressão da doença se apresentassem duas medições consecutivas indicando aumento na concentração de PSA acima do valor de referência, ou evidência radiográfica de progressão em tecidos moles ou osso com ou sem progressão nos valores basais de PSA, e privação androgênica em andamento, com níveis de testosterona sérica de 50 ng/dL ou menos ( $\leq 2$  nmol/L)<sup>35</sup>.

Foram considerados como critérios de inclusão pacientes com diagnóstico histológico ou citológico de câncer de próstata, testosterona em níveis de castração (<50 ng/dL [1,7 nmol/L]), tratamento prévio com docetaxel e doença progressiva definida de acordo com o critério do PCWG, incluindo três valores crescentes para PSA ou progressão confirmada radiograficamente com ou sem aumento no nível de PSA.

As características da população incluída em ambos os estudos são comparáveis, observando-se para o grupo enzalutamida (AFFIRM) um maior percentual de pacientes com extensão da doença pulmonar (15,4% enzalutamida *versus* 13% acetato de abiraterona). A diferença principal entre os dois estudos está na escolha do grupo controle, enquanto que no estudo COU AA 301 todos os pacientes do grupo comparador receberam prednisona mais placebo, no estudo AFFIRM o uso de prednisona ou outro corticoide associado ao placebo era opcional, mas não obrigatório.

Já no segundo cenário tivemos os pacientes que não receberam terapia prévia com docetaxel. Os pacientes foram considerados elegíveis se possuísem adenocarcinoma histológico ou citologicamente confirmado da próstata com metástases

documentadas e apresentassem progressão do PSA, progressão radiográfica ou ambas no tecido ósseo ou tecido mole, (apesar de terem recebido terapia analógica de LHRH ou terem sido submetidos a orquiectomia), performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) entre 0 e 1 e com um nível sérico de testosterona de 1,73 nmol por litro (50 ng/dl) ou menos<sup>37</sup>.

Os pacientes com metástase visceral foram excluídos. Pacientes com histórico ou predisposição à convulsão poderiam ser incluídos no estudo<sup>36</sup>.

Os pacientes com doença visceral, incluindo metástases pulmonares ou hepáticas, eram elegíveis, já os pacientes com história de convulsão ou uma condição que poderia conferir uma predisposição à convulsão foram excluídos<sup>38</sup>.

Apesar de serem dois estudos distintos, tanto o estudo COU-AA-302<sup>36</sup> quanto o PREVAIL<sup>38</sup> recrutaram pacientes com critérios de inclusão semelhantes, como a comprovação histológica e citológica de adenocarcinoma de próstata, com metástases, progressão de antígeno prostático específico (PSA), progressão radiográfica tanto em tecidos moles quanto em ossos, apresentação de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1, privação de androgênio com níveis de testosterona menores que 50 ng/dl, assintomáticos ou com sintomas médios e que não tenham realizado terapia citotóxica prévia com docetaxel.

Porém, apesar das populações de ambos os estudos apresentarem características semelhantes, reforçamos mais uma vez que há uma diferença entre os grupos controles dos estudos. Enquanto PREVAIL<sup>38</sup>, realizou a comparação entre enzalutamida *versus* placebo (prednisona era opcional) apenas, COU-AA-302<sup>36</sup>, comparou acetato de abiraterona ou placebo associados à prednisona, exemplificando a inconsistência dos grupos em relação a seus comparadores:

### **4.2.3 Intervenções**

Dois estudos COU-AA-301<sup>35</sup> e COU-AA-302<sup>36</sup> compararam Acetato de Abiraterona e Prednisona *versus* Placebo e Prednisona e, os outros dois estudos AFFIRM<sup>37</sup> e PREVAIL<sup>38</sup> compararam Enzalutamida *versus* placebo, como segue a descrição:

No total foram incluídos 1195 pacientes que foram randomizados na proporção 2:1 e receberam abiraterona 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes ao dia, (n = 797) pacientes, ou placebo 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes do dia, (n =542) pacientes. Os doentes foram mantidos sob a terapêutica em estudo até que se verificasse progressão do PSA (aumento confirmado de 25% em relação ao valor inicial/valor mais baixo do doente) juntamente com progressão radiográfica definida em protocolo e progressão sintomática ou clínica<sup>35</sup>.

No total 1088 pacientes foram incluídos e randomizados na proporção 1:1, sendo que um grupo recebeu abiraterona 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes ao dia (n= 546) e, o outro grupo recebeu placebo 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes ao dia (n =398).

Esse estudo envolveu doentes não tratados previamente com quimioterapia, eram indivíduos assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos para os quais a quimioterapia ainda não estava clinicamente indicada. Os doentes com metástases viscerais foram excluídos. Os tratamentos do estudo foram descontinuados no momento de progressão clínica e também no momento em que se confirmasse a progressão radiográfica<sup>36</sup>.

Fora randomizado na proporção de 2:1 um total de 1199 indivíduos, dos quais um grupo recebeu enzalutamida por via oral numa dose diária de 160 mg (n = 800) e o outro grupo recebeu placebo uma vez por dia (n = 399). Os doentes foram autorizados, mas não obrigados, a tomarem prednisona (a dose diária máxima permitida foi de 10 mg de prednisona ou equivalente) sempre que necessário.

Os doentes randomizados para cada um dos braços permaneciam no estudo até a progressão da doença que foi definida como progressão radiográfica confirmada ou ocorrência de um acontecimento musculoesquelético<sup>37</sup>.

Um total de 1717 pacientes virgens de tratamento de quimioterapia com docetaxel, assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos foram randomizados 1:1 para receber enzalutamida por via oral numa dose de 160 mg uma vez por dia (N = 872) ou placebo por via oral uma vez por dia (N = 845).

Foram incluídos doentes com doença visceral e com antecedentes de insuficiência cardíaca de ligeira a moderada. Foram excluídos doentes com antecedentes de convulsão ou uma patologia que os pudesse predispor para convulsão, e doentes com dor moderada ou grave derivada do cancro da próstata. O tratamento do estudo continuou até a progressão da doença (progressão radiográfica, um acontecimento musculoesquelético ou progressão clínica) e início de quimioterapia citotóxica<sup>38</sup>.

#### **4.2.4 Desfechos avaliados**

Todos os estudos incluídos utilizaram os critérios de avaliação de resposta para tumores sólidos definidos no "*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*" (RECIST).

As definições dos desfechos foram uniformes entre os estudos e os quatro estudos definiram "sobrevida global" (**SG**) como desfecho primário. Como desfecho secundário foram avaliados "sobrevida livre de progressão radiológica" (**SLPr**), "tempo até progressão do PSA" (**TP PSA**).

### **4.3 Riscos de vieses dos estudos incluídos**

#### **4.3.1 Viés de seleção**

Os estudos foram descritos como randomizados e nenhum estudo descreveu as estratégias adotadas para garantir a randomização sigilosa.

#### **4.3.2 Viés de avaliação**

Todos os quatro estudos foram descritos como duplo cego.

#### **4.3.3 Dados de resultados incompletos (tendenciosidade)**

Todos os dados foram encontrados nos estudos.

#### **4.3.4 Vieses de publicação**

Não foi possível encontrar vies nos estudos.

### **4.4 Estudos excluídos**

Todos os estudos excluídos dessa revisão sistemática assim o foram por não atender aos critérios pré-estabelecidos, ou seja, não eram estudos clínicos randomizados de fase III, duplo-cego e multicêntrico.

## **4.5 Efeitos das Intervenções**

### **4.5.1 Sobrevida Global (SG)**

Essa análise mostrou que a abiraterona associada à prednisona reduziu o risco de morte em 26% (HR 0,74 95% IC 0,64-0,86) no cenário pós-quimioterapia e 19% (HR 0,81 95% IC 0,70-0,93) no tratamento prévio à quimioterapia com docetaxel.

Da mesma forma, a enzalutamida reduziu o risco de morte em 37% (HR 0,63 95% IC, 0,53-0,75) nos pacientes após quimioterapia e 23% (HR 0,77 95% IC 0,67-0,88) nos pacientes não tratados previamente pela quimioterapia com docetaxel.

### **4.5.2 Sobrevida livre de progressão (SLPr)**

Essa análise mostrou que a abiraterona associada à prednisona diminui a probabilidade de eventos de progressão em 34% (HR 0,66 95% IC 0,58-0,76) no cenário pós-quimioterapia e 48% (HR 0,52 95% IC 0,45-0,61) no tratamento prévio à quimioterapia com docetaxel.

Da mesma forma, a enzalutamida reduziu o risco de progressão em 60% (HR 0,40 95% IC 0,35-0,47) nos pacientes pós-quimioterapia e 68% (HR 0,32 95% IC 0,28-0,36) nos pacientes não tratados previamente com o quimioterápico docetaxel.

### **4.5.3 Tempo até progressão do PSA (TP PSA)**

Essa análise mostrou que a abiraterona associada à prednisona aumentou significativamente o tempo até a progressão do PSA em 64% (HR 0,36 95% IC 0,52-0,78) no cenário pós-quimioterapia e 50% (HR 0,50 95% IC 0,43-0,58) no tratamento prévio à quimioterapia com docetaxel.

Da mesma forma, a enzalutamida aumentou o TP PSA em 75% (HR 0,25 95% IC 0,20-0,30) nos pacientes pós-quimioterapia e em 83% (HR 0,17 95% IC 0,15-0,20) nos pacientes não tratados previamente com docetaxel.

Os estudos selecionados apresentaram alta qualidade metodológica pela escala de Jadad<sup>40</sup> com pontuação entre três e cinco, sendo que todos os quatro estudos incluídos apresentaram pontuação máxima.



**Quadro 4 - Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos para parametrizar os dados.**

Questão	Bono et al. (2011)	Scher et al. (2012)	Ryan et al. (2015)	Beer et al. (2014)
1.a O estudo foi descrito como aleatório (randômico, randomizado)?	Sim	Sim	Sim	Sim
1.b A randomização foi descrita e adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim
2.a O estudo foi descrito como duplo cego (tipo de mascaramento)?	Sim	Sim	Sim	Sim
2.b O método foi descrito e adequado?	Sim	Sim	Sim	Sim
3. Foram descritas as perdas e exclusões dos participantes do estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Pontuação 0-2 (baixa); 3-5 (alta)</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

Fonte: Jadad et al<sup>40</sup>

## 4 DISCUSSÃO

Com o crescente aumento da população mundial e da expectativa de vida elevou-se o número de homens acometidos por essa doença. Assim, houve, há e haverá sempre uma incansável busca por medicamentos que possam aliar maior sobrevida com qualidade de vida para esses indivíduos.

Câncer de próstata resistente à castração representa mais da metade das mortes dentro dessa neoplasia. Por muito tempo não havia um medicamento que comprovasse ganhos de sobrevida, e o tratamento medicamentoso somente era feito para palição da doença visando melhorar de alguma forma a qualidade de vida desses pacientes, principalmente em relação ao controle da dor.

A história de tratamento do CPMRC começou a mudar com a aprovação de docetaxel, que foi por muitos anos a única alternativa efetiva no tratamento desses pacientes. Segundo a última atualização do estudo TAX 237 docetaxel ofereceu 19,2 meses de sobrevida global vs 16,3 meses do grupo controle que foi tratado com mitoxantrona, porém docetaxel tem um perfil de tolerabilidade limitado<sup>28</sup>.

Mas, se por algum motivo houvesse a necessidade de terapia subsequente as opções eram somente a palição dos sintomas ou até mesmo reintrodução do docetaxel quando possível (devido a tolerabilidade), contribuindo com ganhos modestos de sobrevida desses indivíduos.

O horizonte de tratamento começa a mudar com o lançamento de duas novas moléculas que demonstraram acréscimo, mesmo que modesto, na sobrevida global após terapia com docetaxel, o cabazitaxel e o sipuleucel-t.

O cabazitaxel + prednisona através do estudo TROPIC ofereceu 15,1 versus 12,7 meses quando comparado ao braço tratado somente com prednisona, porém com mesmo perfil limitado de tolerabilidade do docetaxel<sup>31</sup>.

Outra droga que teve a aprovação para uso após o tratamento com o docetaxel, porém, com um custo muito elevado limitando o acesso à tecnologia, foi o Sipuleucel-T que demonstrou no estudo IMPACT um ganho de sobrevida de 25,8 versus 21,7 meses comparado ao braço tratado com placebo<sup>32</sup>.

Embora a quimioterapia ofereça um benefício de sobrevida aos homens com o CPMRC muitos desses pacientes são inicialmente assintomáticos ou suavemente sintomáticos, ou têm comorbidades existentes e, portanto, podem não ser elegíveis para esse tipo de tratamento citotóxico.

Mais recentemente os pacientes com CPMRC tiveram um ganho expressivo no enfrentamento dessa patologia com o lançamento de duas moléculas, a abiraterona e a enzalutamida. Tanto em relação à sobrevida global e livre de progressão quanto ganhos em qualidade de vida, o cenário de tratamento deu um salto importante de patamar.

A abiraterona + prednisona, através do estudo COU-AA-301, demonstrou uma sobrevida global de 14,8 versus 10,9 meses comparado ao braço tratado com placebo + prednisona<sup>35</sup>. E a enzalutamida, através do estudo AFFIRM, comprovou um ganho de sobrevida global de 18,4 versus 13,6 meses comparado ao braço que utilizou placebo<sup>37</sup>.

Quando analisamos o cenário dos pacientes com CPMRC que não receberam terapia prévia com docetaxel no qual tanto abiraterona quanto enzalutamida tiveram posterior aprovação de tratamento, os ganhos de sobrevida global e qualidade de vida são ainda maiores.

No estudo COU-AA-302, a abiraterona + prednisona comprovou um aumento na sobrevida global de 35,3 versus 30,1 meses do braço com prednisona + placebo<sup>36</sup>. E, a enzalutamida, demonstrou segundo o estudo PREVAIL uma sobrevida global de 32,4 versus 30,0 meses do grupo placebo<sup>38</sup>.

Em todos os quatro estudos investigados tanto abiraterona quanto enzalutamida alcançaram uma melhora bem significativa em todos os desfechos clínicos avaliados. E, ambas as drogas foram bem toleradas em todos os perfis de pacientes, inclusive nos mais idosos que muitas vezes não têm indicação para quimioterapia citotóxica.

Embora a incidência de todos os eventos adversos de grau 3 ou 4 para AA e ENZ sejam bastante similares, cada uma dessas drogas tem seus eventos adversos particulares sendo os problemas relacionados aos mineralocorticoides mais importantes para o grupo tratado com abiraterona e a fadiga para o grupo da enzalutamida.

Devido esses fatores a associação da abiraterona com prednisona era obrigatória devido a eventos relacionados aos mineralocorticoides, já o uso de corticoide associado à enzalutamida era permitido, mas não obrigatório.

Os estudos que avaliaram cada medicamento em cada cenário do CPMRC (pré e pós-quimioterapia) tiveram várias características homogêneas, como idade da

população, a maioria dos critérios de inclusão e exclusão de pacientes, horizontes de tratamentos e etc., porém há importantes limitações que precisam ser expostas.

Nos estudos, a abiraterona mais prednisona foi comparada ao placebo mais prednisona, e a enzalutamida, foi comparada ao placebo sozinho. E ainda, a inclusão de pacientes com metástase visceral foi realizada nos estudos com enzalutamida e não permitida nos estudos que envolveram a abiraterona.

Devido às limitações dos estudos não é possível realizar uma comparação direta entre os tratamentos e qual traria melhores benefícios clínicos para os pacientes com CPMRC. Porém, há evidências relevantes que ambas as drogas trazem ganhos significativos em todos os desfechos analisados, e ambas vieram para mudar a conduta de tratamento dos pacientes com CPMRC realizados até então.

De acordo com os dados avaliados de SG dos pacientes com CPMRC a abiraterona mais prednisona comparada ao placebo mais prednisona reduziu o risco de morte em 26% e 19% respectivamente nos cenários pré e pós-quimioterapia.

Igualmente positivos foram os resultados analisados para a enzalutamida que comparado ao braço placebo reduziu em 23% o risco de morte nos pacientes com CPMRC já tratados com docetaxel e 37% no risco de morte de pacientes virgens de quimioterapia.

Quando analisamos a SLPr o grupo de pacientes que recebeu abiraterona mais prednisona reduziu a probabilidade de progressão em 34% e 48% e, o grupo de enzalutamida teve uma redução de 60% e 68% respectivamente versus seus comparadores nos cenários pós e pré-quimioterapia.

Quando avaliamos o tempo até progressão do PSA que é um importante desfecho clínico no controle do câncer de próstata na fase metastática, tivemos no grupo da abiraterona um aumento de 64% e 50% respectivamente nos pacientes pós e pré-quimioterapia. E, no grupo tratado com enzalutamida, tivemos 75% na pré-quimio e 83% após quimio.

Recentemente 3 estudos, o CHAARTED<sup>41</sup>, o GETUG-AFU<sup>42</sup> e o STAMPED<sup>43</sup> investigaram a terapia com docetaxel em pacientes com CPMRC, porém de forma mais precoce que os demais estudos com docetaxel até então.

Eles avaliaram os pacientes num cenário em que docetaxel foi adicionado à terapia antiandrogênica (ADT) versus ADT isoladamente. Porém, os resultados de dois deles foram bem diferentes, enquanto o CHAARTED<sup>41</sup> demonstrou ganho de SG

de docetaxel + ADT, cerca de 17 meses o estudo GETUG-AFU não demonstrou diferença de SG entre os braços comparadores<sup>47</sup>.

Acredita-se que a diferença nos resultados desses estudos seja pela disponibilidade de novos medicamentos (quando realizado o GETUG-AFU não havia disponível nem abiraterona nem enzalutamida) e pelo fato de que as populações não eram constituídas pelo mesmo percentual de pacientes com alto volume de doença e pacientes mais graves que parecem se beneficiar mais de docetaxel, enquanto CHAARTED teve 65% dessa população, o GETUG-AFU tinha cerca de 53%.

Após os resultados contraditórios dos estudos acima tivemos mais recentemente a divulgação do resultado de outro estudo, o STAMPED. STAMPED é o maior estudo nesse perfil de doença com 2.962 pacientes incluídos e que corroborou com os achados do estudo CHAARTED demonstrando sim benefício no tratamento de pacientes tratados precocemente com docetaxel + ADT no CPMRC<sup>48</sup>.

Há muitos pacientes como os idosos frágeis ou com baixo volume de doença aos quais a quimioterapia além de não impactar positivamente na SG pode ser deletéria, uma vez que compromete a qualidade de vida desses pacientes.

Devemos ressaltar que há sim evidência para tratamento precoce com a associação de docetaxel + terapia ADT o que se faz necessário é identificar quais são os pacientes corretos os quais mais se beneficiariam da terapia.

Dentro dessa linha de raciocínio para a antecipação de tratamento há dois novos estudos para pacientes com câncer de próstata avançado, um envolvendo a abiraterona que avaliou os pacientes recém diagnosticados com CPMRC e o estudo LATITUDE<sup>48</sup>. E ainda, há outro com enzalutamida, o estudo PROSPER que avaliará o tratamento de pacientes com CPMRC sem metástases<sup>50</sup>.

O LATITUDE<sup>49</sup> é um estudo randomizado e multicêntrico que incluiu 1199 pacientes com CPMRC alto risco sem tratamento prévio e que tiveram o diagnóstico há menos de 3 meses com a doença. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um recebeu abiraterona + prednisona + ADT e o outro grupo recebeu ADT + placebo.

Recentemente no último congresso americano de oncologia que ocorreu em junho de 2017 (ASCO) foram divulgados os resultados, e já na primeira análise com 30,4 meses de seguimento o braço tratado com abiraterona + ADT demonstrou um risco de morte 38% menor e um risco de progressão de doença 53% menor versus o braço comparador com placebo.

Devido ao expressivo resultado já nessa primeira análise e mesmo ainda sem atingir o tempo preestabelecido para avaliação final, o estudo foi interrompido e todos os pacientes passaram a receber terapia com a abiraterona + ADT<sup>49</sup>.

Fica evidente que devido ao tratamento precoce alguns eventos adversos da abiraterona foram exacerbados entre eles os mais importantes foram a hipertensão arterial e hipocalcemia. Mas os benefícios demonstrados no estudo LATITUDE mudam de forma contundente a maneira de tratar os pacientes recém diagnosticados com CPMRC.

Já o estudo PROSPER<sup>45</sup> que incluirá aproximadamente 1560 pacientes com CPRC não metastático visa comparar o tratamento de enzalutamida versus placebo em pacientes estágio M0, tendo como parâmetro primário a sobrevida livre de metástase (MFS) e o principal objetivo secundário será sobrevida global.

Contudo, o estudo PROSPER<sup>45</sup> tem previsão de ser finalizado e ter seus dados publicados somente em maio de 2020.

## 6 CONCLUSÃO

Fica evidente através das literaturas investigadas que tanto abiraterona quanto enzalutamida mudaram substancialmente a perspectiva do tratamento dos pacientes com CPMRC. E, por maior que seja o anseio na busca de uma melhor utilização e customização das estratégias medicamentosas disponíveis para o horizonte de tratamento do CPMRC, o resultado dessa revisão é que não há como definirmos qual das duas drogas a abiraterona ou enzalutamida é a melhor opção terapêutica.

Através dos números vinculados aos desfechos dos estudos fase III avaliados poderíamos inferir que os resultados com enzalutamida, com exceção da sobrevida global, são melhores que os resultados atingidos com abiraterona. Mas é preciso cautela que é propósito dessa revisão para uma análise baseada em evidências robustas.

O que foi encontrado são importantes obstáculos que limitam uma comparação indireta entre ambos medicamentos como o critério de inclusão de pacientes e os braços comparadores presentes em cada estudo. O cenário ideal seria uma análise comparativa robusta como um estudo *head to head* que avaliasse diretamente qual o melhor perfil de pacientes, o sequenciamento ideal de tratamento e demais questionamentos usando ambas as drogas no horizonte do CPMRC.

Somente assim médicos e gestores de saúde poderão customizar um tratamento mais efetivo para seus pacientes de acordo com o estágio da doença, optando por cada droga no momento ideal e utilizando o maior número possível de tratamentos disponíveis de forma mais racional e com maior impacto na sobrevida global do CPMRC.

## REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide; 2012.
2. Ministério da saúde instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva-inca. Acessado em. 2017; Ago;25.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Inca; 2014.
4. Ministério da saúde instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva-inca. Acessado em. 2015; Nov;25.
5. Amorim VM, Barros MB, César CL, Goldbaum M, Carandina L, Alves MC. Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. Cadernos de Saúde Pública. 2011 Feb 1:347-56.
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. European urology. 2014 Jan 31;65(1):124-37.
7. Melo WA, Teixeira M, Carvalho MD. Fatores demográficos associados à realização do antígeno prostático específico (PSA) em município sul brasileiro. Gestão e Saúde. 2013 Mar 12;1(1):pag-2078.
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014 Jan 1;64(1):9-29.
9. Rhoden EL, Averbek MA. Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(8):956-62.
10. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. European urology. 2014 Jan 31;65(1):124-37.
11. Srougi M, Ribeiro LA, Piovesan AC, Colombo JR, Nesrallah A. Doenças da próstata. Revista de Medicina. 2008 Sep 18;87(3):166-77.
12. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons; 2011 Aug 31.



- 13.** Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2017 Apr 30;71(4):618-29.
- 14.** Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*. 2016 Feb 1;40(2):244-52.
- 15.** Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, Tombal B, Marchioro G, Walz J, Kneitz B, Bader P. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *European urology*. 2015 Jan 31;67(1):157-64.
- 16.** Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *European urology*. 2014 Jan 31;65(1):124-37.
- 17.** Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2017 Apr 30;71(4):618-29.
- 18.** Ommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Le Prise E, Wagner JP, Azria D, Beckendorf V, Suchaud JP, Bernier V, Perol D. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Update of the long-term survival results of the GETUG-01 randomized study. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2016 Nov 15;96(4):759-69.
- 19.** Dall'Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, Morgan SC, Tyldesley S, Haluschak JJ, Tan W, Justman S. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Feb 16;34(18):2182-90.
- 20.** Chang AJ, Autio KA, Roach III M, Scher HI. High-risk prostate cancer [mdash] classification and therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014 Jun 1;11(6):308-23.
- 21.** Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson Jr IM, Redman MW, Canby-Hagino ED, Higgins BA, Sullivan JW, Lemmon D, Breslin S, Crawford ED. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with

- radical prostatectomy plus radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jan 1;26(1):112-20.
22. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A, Sternberg CN, Tombal B, Alcaraz A, Bahl A, Bracarda S, Di Lorenzo G, Efstathiou E. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *European Journal of Cancer*. 2014 Jun 30;50(9):1617-27.
  23. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
  24. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1985 Jun;3(6):827-41.
  25. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(S3):1098-109.
  26. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of Clinical Oncology*. 1996 Jun;14(6):1756-64.
  27. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Aug;17(8):2506-.
  28. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.
  29. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
  30. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, De Placido S, Sternberg CN. Castration-resistant prostate cancer. *Drugs*. 2010 May 1;70(8):983-1000.

31. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010 Oct 8;376(9747):1147-54.
32. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Jul 1;24(19):3089-94.
33. Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Medical Oncology*. 2012 Jun 1;29(2):776-85.
34. Molina A, Beldegrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. *The Journal of urology*. 2011 Mar 31;185(3):787-94.
35. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman Jr OB, Saad F, Staffurth JN. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
36. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
37. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
38. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, Higano CS, Rathkopf DE, Loriot Y, Saad F, Joshua AM, De Bono JS, Venner PM, Carles J. Enzalutamide (ENZA) in men with chemotherapy-Naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final analysis of the phase 3 PREVAIL study.
39. Prisma [homepage on the Internet]. University of Oxford [citado 15 nov. 2017.]. Disponível em: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)
40. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled clinical trials*. 1996 Feb 1;17(1):1-2.

41. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, Eisenhauer EA. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *European journal of cancer*. 2009 Jan 31;45(2):261-7.
42. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2011 Aug 24.
43. Van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, Bouter LM, Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group*
44. Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, Kereiakes DJ, Yeh RW. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2015 Mar 6;385(9970):792
45. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0 (updated March 2011)* The Cochrane Collaboration; 2011.
46. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
47. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MK. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: *The Lancet Oncology*. 2016 Feb 29;17(2):243-56.
48. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR. Adding docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive multi-arm multi-stage platform randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015.
49. Fizazi K, Tran N, Fein LE, Matsubara N, Rodríguez Antolín A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P. LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer.
50. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore N, Heidenreich A, Hirmand M, Perabo F, Khondher Z, Modelska K, Hussain M. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients.