

**Opinião**

# Quimioterapia no carcinoma refractário da próstata: Futuras direcções

João Paias

Chefe de Serviço de Urologia – Hospital Barlavento Algarvio

## Resumo

Devido ao impacto no controlo da dor, a mitoxantrona e prednisona foram consideradas, durante bastante tempo, como o melhor regime terapêutico para tratamento do HRPC. Nos anos mais recentes, com a publicação dos resultados dos ensaios da fase III, SWOG 9916 e TAX 327, houve uma mudança daquele cenário. A melhoria da sobrevida com docetaxel-based transforma-o no regime standard para o tratamento do HRPC. A necessidade de melhores terapias envolve, ainda, a estreita colaboração entre urologistas e oncologistas para benefício de todos os doentes com carcinoma da próstata.

## Abstract

Due to their impact on pain control, mitoxantrone and prednisone were long considered the best regimen for HRPC. In recent years, the results in Phase III trials, SWOG 9916 and TAX 327 have changed this scenario. A survival benefit with docetaxel-based regimens has changed it as the new standard of care for the treatment of HRPC. Optimal patient management will involve close coordination between the urologist and medical oncologist.

Historicamente, desde 1961 até ao final da década de 90, os resultados da quimioterapia para o carcinoma hormono-refractário da próstata têm-se mostrado desencorajadores. Por um lado, na era pré-PSA, os doentes apresentavam-se em estadios de doença avançada, com grandes cargas tumorais, pobre performance status e variados factores de co-morbilidade, o que os excluía da quimioterapia. Por outro lado, a quimioterapia demonstrava resultados muito fracos no que tocava às taxas de respostas objectivas, na ordem dos 4,5%-8,7%, quase sempre acompanhadas de toxicidade severa.

Só no fim da década de 90, com a aprovação pela FDA da Mitoxantrona associada aos corticóides como o

único regime para tratamento do carcinoma refractário, ressurgiu um novo entusiasmo no que concerne ao papel da quimioterapia nestas situações clínicas. De facto, esta aprovação decorre da análise de dois grandes ensaios, um realizado por Tannock e col. e outro conduzido por Cancer Leucemia Group B (CALG-B), em que são comparadas corticoterapia versus corticoterapia associada a mitoxantrona. A redução da dor e a melhoria da QoL, apesar de estatisticamente significativas, não foram acompanhadas de melhoria da sobrevida. No entanto, a associação mitoxantrona-corticóide tornou-se o regime terapêutico padrão com o qual as novas estratégias terapêuticas se deveriam comparar.

Aquele regime perdurou até 2004, altura em que é destronado pelos regimes docetaxel-based. No simpósio satélite intitulado “Current Management of Prostate Cancer: An Interdisciplinary Approach”, realizado em Outubro de 2004 em conjunto com o 27º Congresso da Sociedade Internacional de Urologia em Honolulu, são revistos os progressos com a quimioterapia no carcinoma refractário. Os resultados dos ensaios da fase III, TAX237 e Southwest Oncology Group (SWOG) 9916 são apresentados e irão servir de base às actuais guidelines que recomendam os regimes docetaxel-based para doentes com HRPC metastático que são candidatos à terapêutica citotóxica. Ao contrário do tratamento com mitoxantrona-based, o docetaxel-based demonstrou, para além da melhoria da dor e QoL, melhoria na sobrevida.

Embora uma melhoria na sobrevida de 2 meses seja modesta do ponto de vista clínico não o é do ponto de vista oncológico, se nos lembrarmos que decorreram cerca de 50 anos desde os primeiros ensaios com agentes antineoplásicos para o HRPC.

Se estes dados na verdade nos impressionam, não é menos verdade que já estamos a enfrentar novos desafios que, de uma forma genérica, se direccionam nas seguintes direcções:

## I.

Investigação de novos agentes como terapêutica de 2ª linha. À medida que o docetaxel se torna a quimioterapia frontline standard no HRPC surge a necessidade cada vez maior de dispormos de tratamentos de 2ª linha. O Satraplatin, análogo oral do Platinum, é um dos agentes que tem sido testado no ensaio SPARC 5 e que é activo nas linhas celulares taxano-resistentes. A FDA deseja acelerar a aprovação deste ensaio em virtude da inexistência de outros agentes aprovados. Trata-se de um ensaio multicêntrico, internacional, randomizado e duplamente cego, que se iniciou em 2003.

## II.

Combinação do docetaxel com outros agentes de modo a melhorar os resultados e o estudo de novas populações alvo que possam beneficiar deste tipo de tratamento. Vários agentes perfilam-se no horizonte e destes destacam-se o Calcitriol, Talidomida, Bevacizumab e o Atrasetan. Pensa-se que este agente terá sido

revisto pela FDA, em finais de 2005/ inícios de 2006, para uso nos doentes com HRPC, cujos resultados ainda permanecem por conhecer. A Imunoterapia e em particular as vacinas, também sujeitas a intensa investigação, perfilam-se, ainda, como tratamento, embora num horizonte mais longínquo.

Poder-se-ão apontar como resultados preliminares da utilização do Ácido Zoledrónico, a preservação da mineralização óssea, a diminuição da morbilidade óssea e, também, a evidência pré-clínica de uma eventual diminuição da metastização óssea – pelo menos nos estádios mais precoces do HRPC.

O Ácido Zoledrónico parece, ainda, partilhar algum sinergismo de acção com o docetaxel o que, ainda que sem confirmação clínica, o poderá tornar num candidato à terapêutica combinativa com aquele.

## III.

A doença localizada de alto risco, vulgarmente vista na prática clínica, é outra das situações que eventualmente poderá beneficiar da quimioterapia. A prostatectomia radical e a radioterapia, embora curativas para muitos doentes, poderão ser insuficientes no controlo daquela situação clínica. Vários ensaios decorrem neste momento quer num contexto neo-adjuvante quer adjuvante. Dos ensaios neo-adjuvantes, que decorrem neste momento, destaca-se o ensaio inter-grupo Cancer Leukemia Group B (CALGB-90203), cujo objectivo primário é a determinação da taxa de recorrência aos 5 anos. Uma vez que o insucesso do tratamento curativo, prostatectomia radical/radioterapia, se traduz, na maioria dos casos, por metastização à distância, torna-se claro a necessidade de uma terapêutica sistémica e adjuvante. Os ensaios SWOG 9921 e o TAX 3501 que estão a decorrer neste momento, o primeiro com mitoxantrona e o segundo com docetaxel, têm por objectivo testar de forma adjuvante estas drogas numa fase em que a carga tumoral é mais baixa. Tratam-se de dois ensaios importantes mas cujos resultados só estarão disponíveis dentro de alguns anos.

## IV.

O HRPC, clinicamente silencioso, que, apenas, se manifesta por elevação do PSA, levanta também a questão da utilização da quimioterapia nas fases mais precoces da doença. Concomitantemente, surge, ainda, a

questão da continuidade ou não, da manipulação hormonal com drogas de 2ª linha, pois sabemos que a duração da resposta neste tipo de tratamento é de curta duração e a sobrevida não é afectada. O ensaio da fase III, ECOG 1899, que testava ketoconazol-hidrocortisona *versus* docetaxel – estramustina, foi encerrado prematuramente devido a um recrutamento insuficiente, originado pela inclusão da estramustina num dos braços, que foi responsável pela toxicidade que muitos doentes apresentavam.

Mesmo redesenhado em momento posterior e já sem estramustina, não foi conseguido um recrutamento suficiente, pois estávamos perante doentes assintomáticos, cuja aderência era problemática. Em **conclusão**, é cada vez mais premente, neste tipo de situações

clínicas, a estreita colaboração entre o urologista e o oncologista.

---

## Bibliografia

- Current Management of Prostate Cancer: An Interdisciplinary Approach, in Supplement to Urology, June 2005, Volume 65, number 6 A;
- New standards in the chemotherapy of metastatic hormone-refractory prostate cancer, in Expert. Rev. Anticancer Ther. 5 (1), 53-62 (2005);
- Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer, in Cancer Treatment Reviews 2003; 29: 171-187.