

SUPLEMENTO NOVEMBRO 2019

REVISTA PORTUGUESA DE

# Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

**CONSENSO NACIONAL  
DE CANCRO DA PRÓSTATA**



## Índice

<b>Prefácio</b> .....	<b>2</b>
Gabriela Sousa e Arnaldo Figueiredo	
<b>Conselho editorial</b> .....	<b>3</b>
<b>GRUPO I</b>	
<b>Cancro da próstata oligometastático</b> .....	<b>5</b>
<i>Dr. Pedro Nunes, Dr. Hélder Mansinho</i>	
<b>GRUPO II</b>	
<b>Cancro da próstata metastizado hormonosensível</b> .....	<b>9</b>
<i>Dra. Joaquina Maurício, Dr. Pedro Monteiro</i>	
<b>GRUPO III</b>	
<b>Cancro da próstata resistente à castração M0</b> .....	<b>13</b>
<i>Dr. Carlos Silva</i>	
<b>GRUPO IV</b>	
<b>Cancro da próstata resistente à castração M1</b> .....	<b>18</b>
<i>Dr. Luís Osório, Dr. António Quintela</i>	

ISSN 2182-8067

**Direção****Presidente:** Dr. Paulo Cortes**Secretário:** Dra. Noémia Afonso**Tesoureiro:** Dra. Paula Jacinto**Vogal:** Dra. Joana Ribeiro**Vogal:** Dr. Nuno Bonito**Vogal:** Dra. Ana Joaquim**Assembleia Geral:****Presidente:** Dra. Ana Martins**Vogal:** Dra. Ana Raimundo**Vogal:** Dra. Cláudia Vieira**Conselho Fiscal:****Presidente:** Dra. Camila Coutinho**Vogal:** Dr. Andre Mansinho**Vogal:** Dra. Isabel Pazos**Propriedade:**

Sociedade Portuguesa de Oncologia - Voimarães Residence, Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra; Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165; E-mail: direccao@sponcologia.pt; Website: www.sponcologia.pt

**Correspondência:**

Editores-Chefes da Revista Portuguesa de Oncologia - Voimarães Residence, Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra; Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165; E-mail: revistaspo@sponcologia.pt

**Submissão de artigos:**

Consultar o website da SPO: [www.sponcologia.pt](http://www.sponcologia.pt) no menu REVISTA SPO

**Edição, coordenação e produção**

Springer Healthcare Ibérica • Rosario Pino 14, 28020 Madrid, Espanha.

## Prefácio

O cancro da próstata (CP) é a neoplasia mais frequente no homem, e representa um importante problema de Saúde Pública, com grande impacto social e económico.

Nos últimos anos tem-se assistido a significativos avanços no diagnóstico e tratamento desta doença, fruto do desenvolvimento tecnológico que tem sido transversal a todas as áreas da medicina e em particular à Oncologia.

A investigação clínica e translacional tem contribuído, de forma apreciável, para um melhor conhecimento da biologia tumoral do cancro da próstata. Hoje todos estamos conscientes que para além da doença que temos de tratar, há um doente com particularidades próprias e exigências específicas, e mais do que tratar a doença terá que ser tratado o indivíduo doente!

A medicina baseada na evidência assume na oncologia particular relevância. Contudo, nem sempre encontramos na evidência científica respostas para as questões clínicas do dia-a-dia.

Este trabalho reuniu médicos de várias áreas da medicina (urologia, anatomia-patológica, radio-oncologia, oncologia médica, medicina nuclear, radiologia e medicina paliativa), num total de cerca de 40 especialistas, que numa metodologia de pergunta e resposta tentaram consensualizar a melhor evidência científica à experiência da sua prática diária.

Pretendeu-se resumir, de forma prática e objetiva, o percurso clínico de um doente com cancro da próstata avançado e os principais desafios do atual momento.

Estamos conscientes que o saber evolui a cada momento e que rapidamente este consenso perderá a atualidade.

Até lá, desafiamos todos os que tratam estes doentes, a usar este trabalho para melhor fundamentar as suas decisões e/ou para o tomarem como base para reflexões críticas.

Agradecemos a todos os intervenientes neste consenso, especialmente aos coordenadores de cada um dos grupos; e também à Janssen, que de uma forma completamente isenta, nos facilitou o apoio financeiro que permitiu que ele pudesse ser concretizado.

*Gabriela Sousa e Arnaldo Figueiredo*

## Conselho editorial



**Revista Portuguesa de Oncologia**  
**Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia**  
*The Journal of the Portuguese Society of Oncology*

### **Conselho Editorial**

#### **Editores-chefes**

Paulo Cortes  
Noémia Afonso

#### **Editores Adjuntos**

Ana Martins  
Ana Cristina Raimundo  
Camila Coutinho  
Claudia Vieira  
Gabriela Sousa  
Helena Pereira  
Ida Negreiros  
Joaquim Abreu de Sousa  
Paula Alves  
Rui Medeiros  
Saudade André

### **Editores**

Ana Félix  
Ana Luísa Catarino  
Ana Luísa Teixeira  
Ana Catarina Pereira  
Ângelo Oliveira  
António Moreira  
Deolinda Pereira  
Eduardo Neto  
Fátima Cardoso  
Filomena Pina  
Gilberto Melo  
Hélder Mansinho  
Inês Vaz Luís  
Isabel Fernandes  
Jorge Guimarães  
José Barbosa  
Jose Dinis  
José Luís Passos Coelho  
Judy Paulo  
Lúcio Santos  
Luís Costa  
María Clara Bicho  
Maria Rita Dionisio  
Miguel Abreu  
Miguel Barbosa  
Olga Sousa  
Raquel Catarino  
Ricardo Ribeiro  
Rui Dinis  
Víctor Farricha



# GRUPO I

## Cancro da próstata oligometastático

### Coordenação

**Dr. Pedro Nunes**

Urologista, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE

**Dr. Hélder Mansinho**

Diretor do Serviço de Hemato-Oncologia, Hospital Garcia de Orta, EPE

### Membros

**Dr. Nunes Marques**

Oncologista, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

**Dra. Isabel Augusto**

Oncologista, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE

**Dr. Frederico Furriel**

Urologista, Hospital de Santo André - Centro Hospitalar de Leiria

**Dra. Catarina Gameiro**

Urologista, Hospital Beatriz Ângelo

**Dr. José Venâncio**

Radiologista, Instituto Português de Oncologia, Lisboa

**Dr. João Casalta**

Radio-oncologista, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE

## 1 A definição de cancro da próstata oligometastático (CPO) e a sua abordagem na prática clínica

As teorias biológicas da metastização do cancro da próstata têm evoluído, sendo a perspetiva multidisciplinar atual que o CPO apresenta um número limitado de metástases que se desenvolvem a partir de uma expansão monoclonal, podendo, por isso, oferecer um alvo terapêutico atrativo, numa janela de tempo possivelmente mais adequada por ainda existir menor heterogeneidade tumoral no pequeno número de metástases presente.

A sua definição é sujeita a interpretações diversas, tal como a própria ideia de se tratar de um subgrupo especial de doentes com prognóstico e terapêuticas próprias.

A definição de CPO não é consensual, sendo habitualmente considerado quando são detetadas menos de 5 lesões metastáticas síncronas em até 3 órgãos e o grande interesse baseia-se em que alguns destes doentes podem ser curados com terapêuticas dirigidas.

São de referir também as variáveis a incluir na descrição dos doentes com CPO: a distinção entre metástases síncronas e metácronas, o número e localização das metástases e a sensibilidade versus a resistência à castração.

De realçar, também, o método de imagem utilizado no estadiamento clínico, sabendo-se que as novas técnicas de imagem poderão detetar mais metástases que os exames convencionais recomendados habitualmente (tomografia computadorizada [TC] e cintigrafia óssea).

A análise dos ensaios de fase 3 mostra que os doentes com CPO, com baixa carga tumoral, podem alcançar uma sobrevivência mediana da ordem dos sete anos que se reduz para cerca de três anos na presença de doença metastática com maior volume.

O conceito de oligometástases implica que um tratamento local dirigido ao tumor primário e/ou às metástases pode melhorar a sobrevivência, embora ainda não exista evidência clínica suficiente para suportar esta ideia.

Atualmente, o entusiasmo sobre o tema excede a evidência existente.

Estudos sugerem a exequibilidade e benefício clínico da associação do tratamento do tumor primário ao tratamento dirigido às metástases (cirúrgico, radioterapia estereotáxica, bloqueio androgénico). Contudo os resultados devem ser considerados experimentais e justificam os ensaios prospetivos que estão em curso e darão orientação para a prática clínica.

Por enquanto, e até que os resultados dos ensaios randomizados em curso estejam disponíveis, o tratamento destes doentes, se diferente do recomendado nas orientações publicadas (NCCN, EAU, ESMO...), deve ser incluído em estudos nacionais ou internacionais que permitam uma colheita prospetiva dos dados dos doentes tratados.

## 2 Quais são os exames imagiológicos desejáveis para confirmar o diagnóstico de CPO?

Tradicionalmente a TAC e a cintigrafia óssea têm sido as técnicas mais utilizados no estadiamento do CP, avaliando os locais mais comuns de secundarização prostática (osso, adenopatias, e menos frequentemente pulmão, fígado, pleura e supra-renais).

Nos últimos anos a PET e a Ressonância Magnética Multiparamétrica (RMmp) revolucionaram o manuseamento dos doentes com CP, quer no estadiamento local, regional ou à distância. Estas técnicas permitem a deteção de doença com menor volume tumoral.

A RM de Corpo Inteiro (WB-MRI) é superior à cintigrafia óssea na pesquisa de metástases ósseas, e associando as sequências de difusão (DW) é comparável e, em alguns estudos, superior à PET-Colina, na avaliação ganglionar e parenquimatosa, com a vantagem de não utilizar radiações ionizantes.

A PET Ga-PSMA está a demonstrar elevada sensibilidade na deteção de doença em doentes com baixo valor de PSA. Os estudos comparativos que têm sido publicados são poucos e com pequeno número de doentes, necessitando-se de grandes séries que comparem os resultados da WBDW-MRI com os do PET-Colina e PET Ga-PSMA.

A técnica ideal no futuro deverá diagnosticar numa mesma sessão metástases ósseas, viscerais e adenopatias, com elevada sensibilidade e especificidade, com mínima exposição a radiações ionizantes, custos baixos e facilmente acessível.

## Estadiamento local e à distância

### 1. Risco Intermédio

CP com gradação predominante Gleason 4 e grau de risco (ISUP) 3: TC abdominal e pélvica + cintigrafia óssea + RMmp

### 2. Alto Risco

RMmp + TC abdominal e pélvica + cintigrafia óssea ou preferencialmente RMmp + WB-MRI ou Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada (PET-CT) (vários marcadores)

## 3 A biópsia (das metástases) é um procedimento fundamental em situações de suspeita de doença oligometastática?

A biópsia, neste contexto, deve ser realizada em doentes para quem o resultado potencialmente impactará na oferta terapêutica, nomeadamente, na doença visceral exclusiva ou predominante, na suspeita de componente neuro-endócrino, entre outros.

Na maioria dos doentes com metástases metácrônicas diagnosticadas no contexto de progressão bioquímica, a morbilidade e custos associados à biópsia não se vê hoje reflectida no seguimento, tratamento ou, resultados clínicos dos doentes.

Assim, a biópsia das metástases não deve ser realizada por rotina na doença oligometastática.

## 4 O CPO deve ser tratado de forma diferente do carcinoma da próstata metastizado? O CPO deve ser tratado com intuito curativo?

Para além da evidente distinção com base na extensão anatómica doença, há indícios de que o CPO pode representar uma entidade com características biológicas próprias.

Presentemente, não há recomendações específicas para o tratamento do CPO, pelo que, à luz das linhas de orientação mais importantes, deverá ser tratado de forma semelhante ao CaP com metastização disseminada. Contudo, os dados disponíveis são francamente encorajadores e poderão ser reforçados pelos estudos prospetivos que se encontram em curso. A abordagem do CPO reveste-se ainda de um carácter experimental, admitindo-se poder ser adotada em casos selecionados, em função da idade/comorbilidades, número e localização dos focos metastáticos e agressividade histológica do CaP primário.

De acordo com os dados disponíveis, o tratamento do CPO não deve ser encarado com intuito curativo, embora possa representar o primeiro passo de uma abordagem multimodal destinada a atrasar a progressão da doença, aumentar o tempo livre de terapêutica sistémica e prolongar a sobrevivência.

## 5 Que opções terapêuticas devemos oferecer na doença oligometastática síncrona?

O cancro da próstata oligometastático síncrono, ou seja, aquele em que, no momento do diagnóstico do CaP se identifica a presença de um número limitado de focos metastáticos, é uma entidade clínica em expansão, impulsionada pelos métodos de estadiamento mais sensíveis atualmente disponíveis. Esta situação impõe a decisão de tratamento do tumor primário, das metástases e a escolha da terapêutica sistémica.

### Tratamento do tumor primário na doença oligometastática

Admite-se que, apesar da presença de metástases, o tratamento do tumor primário possibilita a melhoria da sobrevivência. Existem diversas explicações biológicas para este fenómeno, como a eliminação da sinalização mediada por citoquinas que estimulam a implantação metastática, ou a eliminação do foco de produção de metástases. Por outro lado, o tratamento do tumor primário poderá atrasar o desenvolvimento de sintomas decorrentes da progressão local, melhorar a qualidade de vida, bem como melhorar a resposta ao tratamento sistémico subsequente ou acompanhante.

Não existem resultados de estudos prospetivos aleatorizados que demonstrem uma vantagem da sobrevivência nos

doentes com cancro da próstata oligometastático submetidos a tratamento local.

Contudo, há vários estudos retrospectivos e alguns pequenos estudos prospectivos não aleatorizados que sustentam esta estratégia, em casos selecionados.

### Tratamento das metástases

Para além do tratamento do tumor primário, também o tratamento dirigido às metástases parece acarretar vantagens no controlo sistémico da doença. O fenómeno hoje conhecido da disseminação de metástases para metástases (e não apenas do tumor primário para as metástases) poderá ajudar a explicar porque é que o tratamento das metástases altera o curso da doença e pode aumentar a sobrevivência.

Assim, o objetivo da irradiação das metástases é o controlo da neoplasia, porventura evitando ou atrasando a introdução da terapêutica sistémica. A maior parte da literatura neste contexto refere-se à doença oligometastática metácrona, não sendo certo que os resultados se possam extrapolar para a doença oligometastática síncrona.

Também permanece em aberto qual a estratégia ideal, mas a radioterapia estereotáctica corporal das lesões oligometastáticas, associada ou não a prostatectomia radical/radioterapia da próstata, parece ser a forma de tratamento mais promissora.

### Tratamento sistémico

Não existem recomendações específicas que distingam o tratamento sistémico do CaP oligometastático do metastático em geral. Contudo, há que ter em conta que os doentes com doença oligometastática apresentam menor risco de complicações decorrentes das metástases, quando comparados com os restantes, fazendo com que a vantagem da castração imediata possa ser menor neste contexto.

## 6 Que opções terapêuticas oferecer na doença oligometastática metácrona?

O tratamento de metástases metácronas no carcinoma da próstata oligometastático não está suficientemente estudado. As intervenções terapêuticas dependerão da localização das metástases, das terapêuticas prévias e do estado funcional do doente.

A linfadenectomia pélvica ou retroperitoneal de salvação pode estar indicada em doentes previamente tratados localmente com cirurgia radical ou radioterapia, apesar da maior dificuldade técnica e complicações potenciais. A associação de bloqueio androgénico pode ser dispensada se se assumir que a doença metastática está confinada às cadeias ganglionares ressecadas cirurgicamente. Por outro lado, poderá ser utilizada se considerarmos que o conceito oligometastático deriva da insuficiência dos métodos diagnósticos disponíveis.

Não existe evidência que suporte uma opção em detrimento da outra.

O papel do tratamento local na doença oligometastática metácrona, tem (ainda) menos suporte do que na doença oligometastática síncrona. Ainda assim, no contexto multidisciplinar pode ser discutido caso a caso o papel do tratamento local de salvação em doentes com metastização ganglionar exclusiva. A maior parte dos estudos neste âmbito foram realizados com recurso a radioterapia, com aparente aumento de sobrevivência livre de progressão e/ou tempo até introdução de terapêutica sistémica, com um perfil de toxicidade aceitável.

Atualmente, existem vários estudos a decorrer, devendo-se considerar, preferencialmente, este tipo de terapêutica como uma abordagem experimental em contexto de ensaio clínico.

## 7 Recomenda a hormonoterapia no Carcinoma da Próstata oligometastático síncrono? Como e durante quanto tempo?

A abordagem padrão na doença metastática é a terapêutica sistémica. O desenvolvimento de novas técnicas de imagem anatómica e funcional com elevada sensibilidade tem colocado novos desafios, decorrentes da deteção mais precoce de metástases, não havendo evidência do benefício do tratamento hormonal imediato vs diferido, neste contexto.

A opção de terapêutica hormonal de curta ou longa duração, após o tratamento dirigido às lesões metastáticas, é relativamente recente. Os estudos efetuados até à data não permitem concluir acerca da melhor opção entre terapêutica hormonal diferida ou imediata, nem acerca da sua duração.

## 8 Recomenda a quimioterapia no carcinoma da próstata oligometastático síncrono?

Não há, até à data, estudos prospetivos randomizados que definam qual a estratégia terapêutica mais adequada a utilizar neste contexto. A evidência disponível na utilização de quimioterapia no carcinoma da próstata metastizado refere-se apenas a cargas tumorais mais elevadas.

### Bibliografia

- Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, et al. Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Urol.* 2015;669:775-787.
- Beer T, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Eng J Med.* 2014;371:424-433.

- Bernard B, Karnes K, Sweeney CJ, et al. Approach to Oligometastatic Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:119-129.
- Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578-583.
- Clement JM, Sweeney CJ. Evolving Treatment of Oligometastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *J Oncological Pract*. 2017;13(1):9-18.
- Conde-Moreno AJ, Herrando-Parreño G, Muelas-Soria R, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging (WB-DW-MRI) vs choline-positron emission tomography-computed tomography (choline-PET/CT) for selecting treatments in recurrent prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(5):553-561.
- Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol*. 2014;65:1058-1066.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352-360.
- Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2017;73(2):178-211.
- Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of Radical Prostatectomy in Metastatic Prostate Cancer: Data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol*. 2014;66(3):602-603.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;14(2):149-158.
- Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*. 2015;520(7547):353-357.
- Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest*. 2013;123:4918-4922.
- Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol*. 2015;193(3):832-838.
- James ND, Bono JS, Spears M, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-351.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-1177.
- Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009;139(7):1315-1326.
- Kirk D. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997;79:235-246.
- Larbi A, Dallaudière B, Pasoglou V, et al. Whole body MRI (WB-MRI) assessment of metastatic spread in prostate cancer: Therapeutic perspectives on targeted management of oligometastatic disease. *Prostate*. 2016;76(11):1024-1033.
- Martini-Klinik am UKE GmbH. Impact of Radical Prostatectomy as Primary Treatment in Patients With Prostate Cancer With Limited Bone Metastases (g-RAMPP). Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454543>
- M.D. Anderson Cancer Center. Best Systemic Therapy or Best Systemic Therapy (BST) Plus Definitive Treatment (Radiation or Surgery). Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751438>
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629.
- Nuffield Department of Surgical Sciences. Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone. Retrieved from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN15704862>
- O'Shaughnessy MJ, Bride SM, Vargas HA, et al. A pilot study of a multimodal treatment paradigm to accelerate drug evaluations in early-stage metastatic prostate cancer. *Urology*. 2017;102:164-172.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223.
- Pasoglou V, Michoux N, Tombal B, Lecouvet F. Optimising TNM Staging of Patients with Prostate Cancer Using WB-MRI. *J Belg Soc Radiol*. 2016;100(1):1-11.
- Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6:8491-8524.
- Ryan CJ, Smith MR, Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-148.
- Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol*. 2017;73(3):452-461.
- Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014;43:1503-1513.
- Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*. 1988;61(1):195-202.
- Steuber T, Berg KD, Røder MA, et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *Eur Urol Focus*. 2017;3(6):646-649.
- Stevens DJ, Sooriakumaran P. Oligometastatic Prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(12):62.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-746.
- Tasoian J, Gorin M, Schaeffer E, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*. 2017;14(1):15-25.
- Van Poppel H, De Meerleer G, Joniau S. Oligometastatic prostate cancer: Metastases-directed therapy? *Arab J Urol*. 2016;14(3):179-182.

## GRUPO II

# Cancro da próstata metastizado hormonosensível

### Coordenação

**Dra. Joaquina Maurício**

Oncologista, Instituto Português de Oncologia, Porto

**Dr. Pedro Monteiro**

Urologista, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, EPE

### Membros

**Dra. Catarina Cardoso**

Oncologista, Instituto Português de Oncologia, Lisboa

**Dr. Francisco Botelho**

Urologista, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE

**Dr. Rodrigo Ramos**

Urologista, Instituto Português de Oncologia, Lisboa

## 1 O que podemos oferecer aos doentes com doença metastática hormonosensível, 75 anos após a introdução desta terapêutica?

Em 1941, Huggins publicou o seu artigo sobre a manipulação hormonal no carcinoma da próstata concluindo que a castração cirúrgica bem como o uso de estrogénios inibem a proliferação celular do carcinoma da próstata enquanto o uso de androgénios a estimula. Uma ideia hoje quase axiomática na interpretação desta doença mas que, à data, foi de tal forma revolucionária que culminou com a atribuição do Nobel da Medicina em 1966.

Desde 2015, o tratamento da doença metastática hormonosensível entrou num novo paradigma que inclui, nos doentes de alto risco, o uso de agentes como quimioterapia para além da castração médica ou cirúrgica.

Nos próximos anos é certo que os fármacos disponíveis para esta fase de doença se diversificarão e, provavelmente, ganhará mais importância a terapêutica dirigida às oligometástases ou mesmo à doença primária prostática nos doentes metastizados de baixo risco.

A castração médica ou cirúrgica mantém-se como uma opção nos doentes com doença metastizada.

Os agonistas LHRH, ao exporem a hipófise a níveis suprafisiológicos de corticotropina condicionam um período inicial de elevação de testosterona (*flare-up phenomenon*) com a duração de até 4 semanas. Os antagonistas da LHRH permitem uma mais rápida redução dos valores de testosterona (< 72 h), podendo estar indicados nos doentes com risco eminente de compressão medular.

Muitos foram os estudos que analisaram a combinação do análogo da LHRH com um anti-androgénio, o chamado bloqueio androgénico máximo ou completo. Porém o benefício concreto desta associação foi verificado apenas em determinados subgrupos de doentes, não havendo um impacto substancial na sobrevivência.

Em 2015, os ensaios STAMPEDE e CHARTED demonstraram benefício da associação de quimioterapia e hormonoterapia *ab initio* no carcinoma da próstata metastizado hormonosensível com elevada carga tumoral. Estes trabalhos romperam com a noção de que a quimioterapia apenas teria indicação em homens com doença mais avançada e reforçaram a importância da abordagem multidisciplinar do carcinoma da próstata.

Em 2017 ocorreu novo avanço com a demonstração do benefício da associação do acetato de abiraterona à hormonoterapia *ab initio* no carcinoma da próstata metastizado hormonosensível com elevada carga tumoral.

## 2 Como estratificar os doentes com doença metastática hormonosensível e selecionar o melhor tratamento inicial?

Nos doentes com baixa carga metastática (sem metástases viscerais e com poucas metástases ósseas) a terapêutica padrão mantém-se a

hormonoterapia (análogo LHRH, antagonista LHRH ou castração cirúrgica). Em doentes oligometastáticos existe alguma evidência de benefício do tratamento dirigido às metástases e ao tumor primário, mas ainda a título experimental.

Nos doentes com maior carga tumoral o tratamento padrão actual é hormonoterapia associada a quimioterapia com docetaxel ou a abiraterona. A abiraterona tem o benefício de um perfil de efeitos laterais mais favoráveis que a associação com docetaxel mas a desvantagem dos elevados custos, sendo preferencialmente usada em doente menos sintomáticos e com mais comorbilidades.

Em casos de doentes com contra-indicações ao docetaxel (sobretudo doença hepática ou neutropenia) não se deverá usar a quimioterapia. Nos doentes com patologia cardíaca tende-se a evitar a abiraterona pelo risco de toxicidade cardiovascular. Nos doentes mais debilitados e com pouca vida de relação opta-se geralmente apenas pela hormonoterapia clássica.

Em doentes em risco de compressão da medula a castração deverá ser efetuada de modo cirúrgico ou usando antagonistas da LHRH. Existe alguma evidência que os antagonistas LHRH são mais eficazes que os agonistas LHRH nos doentes com PSA > 20 ng/mL ao prolongarem mais o tempo até resistência à castração. Ao iniciar um análogo LHRH num doente sintomático devido a neoplasia ou suas metástases ou em risco de complicações deverá ser co-administrado um anti-androgénio durante a fase inicial do tratamento (para prevenção do flare).

Perante um doente assintomático poderá ser ponderado, em casos muito seleccionados o início diferido do tratamento.

Perante uma boa resposta bioquímica (geralmente considerada se PSA < 4 ng/mL antes de 9 meses de tratamento) poderá ser ponderada realizar hormonoterapia em protocolo intermitente, reduzindo custos e minimizando impacto na qualidade de vida.

### 3 Que preditores de resposta ao tratamento sistémico podemos usar?

Em doença hormonosensível, existem alguns preditores de resposta ao tratamento sistémico que podem ser úteis na orientação terapêutica.

Incluem-se o PSA (ao diagnóstico, nadir, tempo até nadir, período de manutenção, velocidade de diminuição); a fosfatase alcalina e LDH; marcadores inflamatórios (Proteína C reativa, IL-6); marcadores metabólicos (IMC - índice de massa corporal, marcadores de turn-over ósseo); CTC (*Circulating tumor cells*): valor inicial poderá ser preditivo de duração e magnitude de resposta à terapêutica hormonal; poderá identificar doentes em risco de progressão para resistência à castração antes de iniciar terapêutica. Um valor elevado de CTCs pré-tratamento está associado a pior sobrevivência.

### 4 Em que casos se pode fazer bloqueio androgénico intermitente? E monoterapia com antiandrogénio?

O bloqueio androgénico intermitente pode ser usado em cerca de metade dos doentes com carcinoma da próstata em progressão bioquímica após tratamento local (M0) ou com doença metastizada, que deem o seu consentimento informado após esclarecimento de vantagens e riscos desta abordagem terapêutica. São candidatos ao bloqueio intermitente os doentes que tenham obtido uma boa resposta de PSA após início de tratamento. Esta modalidade terapêutica tem por objetivo reduzir o impacto dos efeitos secundários da privação androgénica mantendo o maior controlo possível sobre a doença oncológica. A longo prazo, são de especial importância a redução de massa magra (músculo, osso), a deterioração dos perfis glicémico e lipídico, alguns potenciais efeitos neurológicos e psiquiátricos, o aumento do risco cardiovascular para eventos isquémicos e o impacto na qualidade de vida sexual. Esta noção é bem ilustrada pelo facto de, na população de doentes com carcinoma da próstata, a principal causa de mortalidade ser cardiovascular.

O uso criterioso do bloqueio intermitente permite ainda uma otimização da relação custo-benefício do tratamento do carcinoma da próstata.

Os critérios de interrupção e reinício de hormonoterapia não têm sido homogéneos. Habitualmente define-se como limiar para interrupção de tratamento PSA < 4 ng/mL. O doente deve manter seguimento regular e ser reinstituído o tratamento após subida significativa do valor do PSA - habitualmente valores entre 10-20 ng/mL. Alguns autores usam limiares consideravelmente mais baixos: PSA < 1 ng/mL para interrupção e PSA > 4 ng/ml para reinício. Na clínica diária é importante perceber qual o perfil de risco de cada doente com base nas características da doença de base (PSA inicial e histologia, localização e número de metástases).

A monoterapia com antiandrogénio tem um papel limitado na terapêutica do carcinoma da próstata M0 em progressão após falência de tratamento local ou M1 pela sua inferioridade relativamente à castração no controlo da doença em termos de sobrevida global, progressão clínica, falência terapêutica e efeitos adversos.

Ao permitir a manutenção dos níveis de testosterona, esta abordagem está especialmente indicada para o doente jovem, bem informado, que deseja manter a sua libido e função erétil, e que compreende e aceita risco de menor controlo do processo oncológico.

O uso de anti-androgénios em dose mais elevada (p. ex. bicalutamida 150 mg) permite um controlo de doença mais próximo da castração médica ou cirúrgica, mas ainda assim sem a mesma capacidade de controlo metabólico.

## 5 Qual o impacto negativo da hormonoterapia? Como monitorizar e minimizar os seus efeitos a longo prazo?

Os efeitos laterais da privação androgénica podem ser estratificados nos relacionados com a diminuição da testosterona e os não relacionados (específicos do medicamento) e poderão manifestar-se a curto prazo ou a longo prazo.

Entre os relacionados com a diminuição da testosterona estão a diminuição da libido, disfunção erétil, anemia, afrontamentos, aumento de peso, perda de massa muscular, fadiga, resistência à insulina, alteração do perfil lipídico, osteoporose e aumento do risco de eventos cardiovasculares, embora provavelmente não a mortalidade cardiovascular.

Os efeitos laterais devem ser monitorizados pela inquirição nas consultas dos sinais e sintomas destes, pelo doseamento regular do perfil lipídico e hepático, pelo rastreio da diabetes e por densitometrias ósseas.

A disfunção erétil nos doentes que mantêm libido pode ser tratada com os habituais tratamentos. Os afrontamentos podem ser tratados com acetato de megestrol, ciproterona, venlafaxina ou gabapentina, devendo ser ponderado com o doente os riscos e benefícios destes tratamentos.

A fadiga, os efeitos metabólicos e cardiovasculares podem ser contrariados e prevenidos com a cessação tabágica, dieta, exercício físico regular, controlo adequado do peso, da HTA e dislipidemia e ponderar o uso de AAS em baixa dose. Existem estudos com resultados positivos com a utilização da metformina, mas ainda não é um tratamento padrão. A osteoporose previne-se com o exercício físico e a toma de suplementos com cálcio e vitamina D. O ácido zoledrónico e o denosumab reduzem a osteoporose e suas complicações nomeadamente as fracturas mas só estão indicados nos doentes já resistentes à castração ou com risco muito elevado de fractura.

Está descrito que os antagonistas da LHRH e a castração cirúrgica poderão estar associados a menor toxicidade cardiovascular do que os agonistas da LHRH. A ginecomastia pode ser prevenida com radioterapia profilática e/ou tamoxifeno e este último pode ser utilizado como tratamento.

Uma forma de diminuir os efeitos laterais da hormonoterapia (e baixar os custos) é a utilização da hormonoterapia intermitente.

### Bibliografia

- Agarwal N, Hussain M. Management of hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(6):1221-1241.
- Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int.* 2013;111(4):543-548.
- Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2009;55(6):1269-1277.
- Direção-Geral de Saúde. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Retrieved from: <https://www.dgs.pt/programas-de-saude-prioritarios/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-para-as-doencas-oncologicas.aspx>
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352-360.
- Goodman OB Jr, Symanowski JT, Loudy A, Fink LM, Ward DC, Vogelzang NJ. Circulating tumor cells as a predictive biomarker in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2011;9(1):31-38.
- Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11Suppl3:S1-50;quiz S1.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;14(2):149-158.
- Greiman AK, Keane TE. Approach to Androgen Deprivation in the Prostate Cancer Patient with Pre-existing Cardiovascular Disease. *Curr Urol Rep.* 2017;18(6):41.
- Grivas PD, Robins DM, Hussain M. Predicting response to hormonal therapy and survival in men with hormone sensitive metastatic prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;85(1):82-93.
- Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(4):603-616.
- Huggins C, Hodges CU. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293.
- Hunter J. Observations on Certain Pares of the Animal Economy. Philadelphia: Haswell, Barrington & Haswell; 1840.
- Hussain M, Goldman B, Tangen C, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2450-2456.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol.* 2000;164:1579-1582.
- James ND, Bono JS, Spears M, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-351.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-1177.
- Kim J, Park JS, Ham WS. The role of metastasis-directed therapy and local therapy of the primary tumor in the management of oligometastatic prostate cancer. *Investig Clin Urol.* 2017;58(5):307-316.
- Koo KC, Park SU, Kim KH, et al. Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate Int.* 2015;3(1):10-15.

- Kunath F, Grobe HR, Rücker G. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2015;116(1):30-36.
- Marino P, Sfumato P, Joly F, et al. Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naive prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial. *Eur J Cancer.* 2017;84:27-33.
- Merck Sharp & Dohme Corp. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475- 028/KEYNOTE-28). Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02054806>
- Miller RE, Sweeney CJ. Chemotherapy for metastatic castrate-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):139-144.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2017. Retrieved from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825-836.
- Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):2029-2036.
- Nozawa M, Hara I, Matsuyama H, et al. Significance of baseline bone markers on disease progression and survival in hormone-sensitive prostate cancer with bone metastasis. *World J Urol.* 2015; 33(9):1263-1268.
- Pont A, Williams PL, Loose DS, et al. Ketoconazole blocks adrenalsteroidsynthesis. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):370-372.
- Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88-101.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-746.
- Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol.* 2010;57(5):836-842.
- Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol.* 2012;19(7):594-601.
- Weckermann D, Harzmann R. Hormone Therapy in Prostate Cancer: LHRH Antagonists versus LHRH Analogues. *Eur Urol.* 2004;46(3):279-284.

# GRUPO III

## Cancro da próstata resistente à castração M0

### Coordenação

**Dr. Carlos Silva**  
Urologista, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE

### Membros

**Dr. José Alberto Teixeira**  
Oncologista, Hospital Beatriz Ângelo

**Dra. Filomena Pina**  
Radio-oncologista, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE

**Dra. Paula Lapa**  
Medicina Nuclear, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

**Prof. Doutor Rui Henrique**  
Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia, Porto

**Dra. Virgínia Mareco**  
Radio-oncologista, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE

## 1 Definição de cancro próstata resistente à castração, critérios para o diagnóstico de cancro próstata resistente à castração M0 e por que motivo os adenocarcinomas se tornam resistentes à castração

O cancro da próstata resistente à castração (CPRC) corresponde à progressão da doença a nível bioquímico (três elevações consecutivas do PSA sérico, com o mínimo de uma semana de intervalo, resultando em dois aumentos de 50% acima do nadir e com PSA sérico > 2 ng/mL) ou imagiológico (aparecimento de duas ou mais novas lesões ósseas na exame cintigráfico ou de uma nova lesão nas partes moles, usando os critérios RECIST), na presença de níveis séricos de testosterona típicos de castração (< 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L).

O CPRC Não-Metastático (CPRC M0) corresponde a um período particular da fase de resistência à castração em que não há ainda evidência imagiológica de metastização, havendo apenas progressão bioquímica da doença (aumento dos níveis de PSA). Deve ser salientado que para a detecção imagiológica da metastização, têm sido considerados como métodos padrão a Cintigrafia Óssea e a TC de Torax, Abdomen e Pelvis (TC - TAP). No entanto, na prática clínica temos assistido à utilização progressiva de novos métodos de imagem com maior sensibilidade (e.g. PET/ RMN) na objectivação de metastização e detecção mais precoce da mesma.

A elevação dos níveis séricos de PSA demonstra que as vias de sinalização celular ativadas pelo receptor de androgénio (AR) se mantêm fulcrais para o crescimento e funcionamento das células tumorais.

O desenvolvimento de CPRC é uma consequência da utilização de terapêutica de privação androgénica (TPA). Nos casos de doença localmente avançada ou metastizada, é comum a utilização de TPA para o seu controlo, levando à progressão para CPRC num período médio de 2 a 3 anos.

De uma forma genérica, os mecanismos responsáveis pela emergência do fenótipo CPRC podem ser categorizados como dependentes ou independentes do AR. Os mecanismos dependentes do AR constituem a vasta maioria dos casos, sendo a amplificação (30-80% dos casos) ou a aquisição de mutações do gene AR (15-25%) as situações mais frequentes. Ambas permitem incrementar a atividade do recetor na presença de baixos níveis de ligandos. Um mecanismo mais recentemente identificado consiste na expressão de variantes de splice do gene AR (AR-Vs), as quais são constitutivamente ativas. A variante AR-V7 é umas das melhores caracterizadas, tendo sido associada, também, a aquisição de resistência a abiraterona e enzalutamida.

Alguns estudos demonstraram que a progressão do CaP se pode associar a elevação da expressão das moléculas co-ativadoras e/ou redução das co-repressoras do RA. Alterações da esteroidogénese constituem, igualmente, mecanismos de desenvolvimento de CPRC. A utilização de TPA reduz marcadamente os níveis séricos de testosterona (em cerca de 90%), mas outras fontes de androgénios permanecem ativas, nomeadamente o

córtex da suprarrenal onde ocorre produção de desidroepiandrosterona (DHEA) e da sua forma sulfatada (DHEA-S), bem como de androstenediona (AD), que são convertidos em DHT no tecido tumoral. Existem, ainda, diversas formas de ativação do AR que são independentes do ligando, incluindo fatores de crescimento, citocinas ou cinases (e. g., vias NF- $\kappa$ B e PI3K/AKT), cuja ativação se associa a progressão para CPRC. Finalmente, alguns casos de CPRC poderão surgir através de um processo de transdiferenciação neuroendócrina, associado com perda de expressão do AR, correspondendo, portanto, a um mecanismo de progressão independente da sinalização androgénica.

## **2 Faz sentido procurar doença oligometastática (com exames de maior sensibilidade como a PET) para tratamento loco-regional, nomeadamente radioterapia ou cirurgia?**

Na fase particular de progressão apenas bioquímica do cancro da próstata (CPRCM0), a deteção e localização precoce de lesões metastáticas poderá ser fundamental para a delimitação de uma estratégia terapêutica individualizada, nomeadamente a identificação de doentes candidatos a terapêuticas loco-regionais de salvação. Estas poderão ser consideradas nos casos em que a metastização loco-regional seja limitada e a metastização à distância seja excluída, sendo estes casos identificados com mais segurança com recurso a métodos de imagem de nova geração. Deve ser realçado que ainda não há consenso acerca da definição de doença metastática de baixo volume, sendo definida como a presença de um número limitado (entre 3 e 10) de metastases ganglionares e/ou ósseas, sem metastases viscerais.

Adicionalmente, ainda não temos disponíveis resultados de ensaios clínicos com doentes identificados como CPRC metastizados com base nos métodos de imagem de nova geração. Por exemplo, os ensaios clínicos PROSPER e SPARTAN que demonstraram a eficácia em doentes CPRC não metastizados respectivamente da enzalutamida e da apalutamida incluíram doentes avaliados apenas com os métodos convencionais (cintigrafia óssea; TAC/RMN). E novas questões de levantam na prática clínica: Quantos destes doentes seriam reclassificados como M1 se se tivesse recorrido aos novos métodos de imagem? E se estivessem metastizados, qual a terapêutica a propor?

O racional biológico para o tratamento da doença oligometastática é que um reduzido número de metastases contém clones resistentes que são uma fração mínima da carga tumoral total e, deste modo, o doente poderá beneficiar de um tratamento ablativo como por exemplo a radioterapia, que o reverta para a condição clínica M0.

O recurso a terapêuticas dirigidas a doença loco-regional, nomeadamente radioterapia estereotáxica, tem mostrado excelentes taxas de controlo local e sobrevivências livres de

progressão promissoras com introdução mais tardia de outras terapêuticas como a quimioterapia, embora ainda sem repercussão na sobrevivência global.

Os dados também sugerem que o CPRC oligometastático, em contexto de agentes hormonais de segunda linha (e. g., enzalutamida, abiraterona), também pode ser revertido para um estado responsivo com a radioterapia sobre as metastases, seja pela natureza aditiva das células tumorais aos recetores de androgénios oncogénicos, seja por um efeito imunomodulador decorrente da libertação de moléculas aquando da morte das células tumorais. Deste modo, a radioterapia pode afetar não apenas as células diretamente irradiadas, mas também as células tumorais vizinhas (efeito *bystander*) ou à distância (efeito abscopal).

## **3 Faz sentido procurar doença metastática (com exames de maior sensibilidade como PET e RMN) para iniciar um tratamento mais precoce? Haverá alguma utilidade da quimioterapia, dos novos fármacos (apalutamida, enzalutamida) ou outras possíveis terapêuticas nestes doentes?**

A procura de doença metastática com os métodos de imagem de nova geração faz sentido na medida em que, para além da informação prognóstica, pode ser alterada a orientação terapêutica de acordo com os resultados. A título de exemplo, um doente classificado como CPRCM0 com os exames de estadiamento convencionais (cintigrafia óssea e TAC) poderia ser reclassificado com estes novos métodos como oligometastático ou metastático à distância. Assim, esse doente em particular que seria um candidato para apalutamida ou enzalutamida de acordo com os resultados dos ensaios clínicos SPARTAN e PROSPER respetivamente, poderia passar a ser um candidato a outras opções como terapêuticas loco-regionais de salvação em caso de doença oligometastática ou provavelmente outras terapêuticas sistémicas (e. g., docetaxel, abiraterona, rádio-223 e enzalutamida); um doente classificado como oligo-metastático pelos métodos convencionais poderia ser portador de uma carga tumoral mais extensa só detetada pelos novos métodos, com implicações óbvias na terapêutica como por exemplo o uso menos adequado de terapêuticas loco-regionais de salvação.

Nos estudos SPARTAN e PROSPER, acima mencionados, a apalutamida e a enzalutamida respetivamente demonstraram reduzir o risco de metastização e prolongaram a sobrevivência livre de metastização em homens com cancro da próstata resistente à castração de alto risco, não metastizados.

#### 4 Quais as vantagens do re-estadiamento por PET/CT nos doentes com CPRC M0? E qual o radiofármaco PET a utilizar, COLINA-F18 ou PSMA-GA68?

A principal causa da ineficácia das terapêuticas localizadas de salvação é a não deteção de doença metastática, reconhecendo-se a necessidade de uma metodologia capaz de o fazer corretamente. Comparativamente com outras modalidades imagiológicas, como a Tomografia Computorizada (CT) e a Ressonância Magnética (RM), a PET/CT emerge como uma técnica capaz de identificar lesões, independentemente de critérios dimensionais, o que se traduz em maior precocidade e mais elevada sensibilidade na sua deteção. Na verdade, cerca de 70% das adenopatias no carcinoma da próstata apresentam dimensões reduzidas (eixo axial < 8 mm, facto que limita a sensibilidade de técnicas imagiológicas que se baseiam apenas em critérios morfológicos.

O PSMA-Ga68 demonstra em relação ao radiofármaco Colina marcada com Flúor-18 ([18F]FCH) uma maior eficácia na avaliação do carcinoma da próstata, não só na avaliação da doença prostática/loca prostática e da doença ganglionar, bem como na identificação da doença extraganglionar, incluindo a metastização óssea. Comparativamente com a PET/CT com [18F]FCH, as imagens de PET/CT com [68Ga]PSMA são de melhor qualidade e com superior contraste lesão/fundo, apresentando sensibilidade e especificidade superiores. Possibilitam a identificação de lesões, prostática, ganglionar, nos tecidos moles e no esqueleto, com menores dimensões, detetando pequenos volumes de doença e doença oligometastática, e identificando os locais de doença numa fase mais precoce da progressão bioquímica, mesmo com valores baixos de PSA.

Salienta-se ainda que a introdução de moléculas PSMA marcadas com emissores beta, como o lutécio-177 (<sup>177</sup>Lu), oferece a possibilidade num futuro próximo de uma abordagem diagnóstica/terapêutica molecular dirigida (theragnostics), que pode vir a revolucionar o tratamento do CaP metastizado.

#### 5 Qual será a mais-valia da PET/RM em relação à PET/CT na avaliação imagiológica do carcinoma da próstata?

A utilização conjunta da PET com a ressonância magnética (RM), em imagiologia híbrida (PET/RM), combina a elevada capacidade de deteção de detalhes anatómicos e a informação funcional multiparamétrica da RM com a informação molecular da PET. A PET/RM apresenta um valor diagnóstico superior ao das duas técnicas individualmente consideradas ou mesmo quando somadas.

Existe a expectativa de que a introdução na prática clínica de equipamentos PET/RM de corpo inteiro possa vir a oferecer aos doentes com carcinoma da próstata uma elevada capacidade para a deteção global e precoce de todas as localizações de doença em atividade, incluindo a metastização medular óssea.

Com a emergência destas modalidades de imagem de nova geração, que permitem uma avaliação morfológica e funcional, com uma maior sensibilidade e especificidade, quando comparados com os métodos utilizados até recentemente na prática clínica e nos ensaios clínicos (cintigrafia óssea, TAC ou RMN), é de prever que haja uma redução drástica no número de doentes classificados como CPRCM0. Este facto implicará seguramente alterações na abordagem terapêutica.

#### 6 Como devemos seguir estes doentes: com que periodicidade e com que exames complementares de diagnóstico?

O CPRC não metastático é uma doença altamente heterogénea para a qual faltam guias de orientação padronizadas. Sabe-se que um terço dos doentes com CPRCM0, sem evidência de metástases em exames de imagem convencionais como o TAC e a cintigrafia óssea, desenvolve metástases ósseas nos primeiros 2 anos, com uma sobrevivência livre de metastização óssea mediana de 30 meses. Consideram-se factores preditores de intervalo mais curto para a deteção de metástases e com impacto na Sobrevivência Global (OS) um PSA basal > 10, a velocidade de PSA e o tempo de duplicação de PSA (PSA-DT) < 6 meses.

A periodicidade e extensão da avaliação dependem fundamentalmente dos níveis de PSA e do PSA-DT. O PSA deve ser determinado pelo menos cada 3 meses. Os exames imagiológicos devem ser feitos quando se atinge o DT de PSA ou quando surgem sintomas sugestivos de metastização.

#### E que exames imagiológicos?

De uma forma geral, não são recomendados na actualidade outros métodos de deteção de doença metastática, além de Cintigrafia Óssea e TAC.

Os novos métodos de imagem de nova geração como a PET-Colina e PSMA e também a RM de corpo inteiro devem contudo ser considerados em doentes que possam ser candidatos a uma terapêutica local não efectuada antes (e.g., Radioterapia ou Cirurgia de salvação) ou com doença oligometastática passível de tratamento dirigido.

#### Bibliografia

- Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol. 2014;171:2122-2127.

- Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68) Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11-20.
- Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol*. 2013;2:215.
- Albisinni S, Artigas C, Aoun F, et al. Clinical impact of 68 Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int*. 2017;120(2):197-203.
- Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):625-633.
- Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov*. 2011;1(6):487-495.
- Chung AC, Zhou S, Liao L, et al. Genetic ablation of the amplified-in-breast cancer 1 inhibits spontaneous prostate cancer progression in mice. *Cancer Res*. 2007;67:5965-5975.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-642.
- Coutinho I, Day TK, Tilley WD, Selth LA. Androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer: a lesson in persistence. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):T179-T197.
- Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1155.
- Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*. 2014;83(3):664-669.
- Crawford ED, Petrylak DP, Shore N, et al. The Role of Therapeutic Layering in Optimizing Treatment for Patients with Castration-resistant Prostate Cancer (Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence II). *Urology*. 2017;104:150-159.
- Detti B, D'Angelillo RM, Ingrosso G, et al. Combining Abiraterone and Radiotherapy in Prostate Cancer Patients Who Progressed During Abiraterone Therapy. *Anticancer Res*. 2017;37(7):3717-3722.
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668-674.
- Eiber M, Nekolla SG, Maurer T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M. (68)Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1769-1771.
- Fitzpatrick C, Lynch O, Marignol L. 68Ga-PSMA-PET/CT Has a Role in Detecting Prostate Cancer Lesions in Patients with Recurrent Disease. *Anticancer Res*. 2017;37(6):2753-2760.
- Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*. 2015;520(7547):353-357.
- Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):76-85.
- Heemers HV, Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev*. 2007;28:778-808.
- Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics*. 2018;38(1):200-217.
- Hong MK, Macintyre G, Wedge DC, et al. Tracking the origins and drivers of subclonal metastatic expansion in prostate cancer. *Nat Commun*. 2015;6:6605.
- Hricak H, Choyke P, Eberhardt S, Leibel S, Scardino P. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243:28-53.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(6\_suppl):3-3.
- Kaur P, Asea A. Radiation-induced effects and the immune system in cancer. *Front Oncol*. 2012;2:191.
- Kim YI, Cheon GJ, Paeng JC, et al. Usefulness of MRI-assisted metabolic volumetric parameters provided by simultaneous (18)F-fluorocholine PET/MRI for primary prostate cancer characterization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1247-1256.
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180-1192.
- Knudsen KE, Scher HI. Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(15):4792-4798.
- Löfgren J, Mortensen J, Rasmussen SH, et al. A Prospective Study Comparing 99mTc-Hydroxyethylene-Diphosphonate Planar Bone Scintigraphy and Whole-Body SPECT/CT with 18F-Fluoride PET/CT and 18F-Fluoride PET/MRI for Diagnosing Bone Metastases. *J Nucl Med*. 2017;58(11):1778-1785.
- Lowrance WT, Roth BJ, Kirkby E, Murad MH, Cookson MS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2015. *J Urol*. 2016;195(5):1444-1452.
- Luo J, Tomasz MB, Julie NG. Prostate Cancer Year in Review 2016. *Oncology*. 2016;30(4).
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2017. Retrieved from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(6):1229-1238.
- Nakazawa M, Antonarakis ES, Luo J. Androgen receptor splice variants in the era of enzalutamide and abiraterone. *Horm Cancer*. 2014;5:265-273.

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer (version 2.2017). 2017. Retrieved from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Accessed November 12, 2017.
- Paño B, Sebastià C, Buñesch L, et al. Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. *Radiographics*. 2011;31(1):135-160.
- Phillips R, Ost P, Tran PT. What role does stereotactic ablative radiotherapy have in advanced castrate-resistant prostate cancer? *Future Oncol*. 2017;13(24):2121-2124.
- Picchio M, Mapelli P, Panebianco V, et al. Imaging biomarkers in prostate cancer: role of PET/CT and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(4):644-655.
- Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2018;73(5):656-661.
- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell*. 2015;161(5):1215-1228.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-1418.
- Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077-2085.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-1418.
- Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800-3806.
- Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2918-2925.
- Tamae D, Mostaghel E, Montgomery B, et al. The DHEA-sulfate depot following P450c17 inhibition supports the case for AKR1C3 inhibition in high risk localized and advanced castration resistant prostate cancer. *Chem Biol Interact*. 2015;234:332-338.
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2167-2172.
- Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18(4):215-222.
- Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*. 2017;14(1):15-25.
- Vali R, Loidl W, Pirich C, Langesteger W, Beheshti M. Imaging of prostate cancer with PET/CT using (18)F-Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;5(2):96-108.
- Visakorpi T, Hyytinen E, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet*. 1995;9(4):401-406.
- von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018;4(5):686-693.
- Wang Q, Li W, Zhang Y, Yuan X, et al. Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independent prostate cancer. *Cell*. 2009;138(2):245-256.
- Xie W, Tan AE, Cheng C, Whatt AG. Occult Prostate Cancer Detected with 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World J Nucl Med*. 2014;13(3):205-208.
- Xu J, Wu RC, O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:615-630.
- Zhu Y, Sharp A, Anderson CM, Silberstein JL, et al. Novel Junction-specific and Quantifiable In Situ Detection of AR-V7 and its Clinical Correlates in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018;73(5):727-735.

# GRUPO IV

## Cancro da próstata resistente à castração M1

### Coordenação

**Dr. Luís Osório**  
Urologista, Hospital Lusíadas Porto

**Dr. António Quintela**  
Oncologista, Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE

### Membros

**Prof. Dr. António Araújo**  
Diretor do Serviço de Oncologia Médica,  
Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE

**Dr. Bruno Pereira**  
Urologista, Centro Hospitalar Cova Da Beira, EPE

**Dr. Isaac Braga**  
Urologista, Instituto Português de Oncologia,  
Porto

**Dr. Miguel Barbosa**  
Diretor do Serviço de Oncologia, Hospital  
de São Pedro de Vila Real,  
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes  
e Alto Douro, EPE

## 1 Quais são os tratamentos de 1.ª linha atualmente considerados efetivos?

O carcinoma da próstata metastizado, independentemente do seu tratamento inicial, acaba invariavelmente por desenvolver resistência à castração (CPRCm). Os objetivos do tratamento nesta fase da doença são o aumento da sobrevivência global e a melhoria da qualidade de vida do doente, com um eficaz controlo de sintomas, sobretudo da dor gerada pela metastização óssea (sintoma mais frequente). Existem atualmente diversas opções terapêuticas disponíveis em 1.ª linha: acetato de abiraterona, enzalutamida, docetaxel, rádio-223 e os agentes moduladores do osso.

### a) Tratamento hormonal (acetato de abiraterona e enzalutamida)

A terapêutica de privação do androgénio pode ser obtida pela supressão da secreção testicular de androgénios (castração) ou pela inibição da ação dos androgénios circulantes ao nível do receptor. Estes 2 métodos podem ser combinados e constituem o bloqueio androgénico total ou completo. No cancro da próstata resistente à castração (progressão da doença, sob níveis baixos de testosterona: < 50 ug/ml), não está demonstrado que manipulações hormonais subsequentes, com os anti- androgénios vulgarmente usados tenham impacto na sobrevivência.

Este paradigma foi alterado com a introdução do acetato de abiraterona e com a enzalutamida em doentes assintomáticos ou com sintomas ligeiros (sem consumo de fármacos opiáceos) sem metastização visceral ou com baixo volume de metástases viscerais (apenas o ensaio clínico de aprovação da enzalutamida tinha incluído na sua população cerca de 10% de doentes com metastização visceral). Ambos os tratamentos demonstraram impacto estatisticamente significativo na sobrevivência global, com melhoria significativa na sobrevivência livre de progressão radiográfica, com atraso na introdução da quimioterapia e significativa melhoria da qualidade de vida.

### b) Quimioterapia com docetaxel

O docetaxel, citostático cujo mecanismo de ação é a inibição dos microtúbulos, interferindo com a mitose, mas também com a movimentação do recetor de androgénio do citoplasma para o núcleo celular, é o único fármaco de quimioterapia que demonstrou aumento da sobrevivência global mediana em cerca de 3 meses, quando comparado com a mitoxantrona, com significativo impacto no controlo da dor. Assim, poderá ser utilizada como primeira linha terapêutica nos doentes:

- Sintomáticos, com doença visceral e ECOG/PS adequado ou com fatores de mau prognóstico [tempo de duplicação de PSA rápido (< 55 dias), Gleason elevado (> 8), LDH e FA elevada] ou com pouca duração de resposta à HT de 1.ª geração (< 9 meses).

Posteriormente, foram estudados outros fármacos neste contexto (cabazitaxel, vinorelbina, carboplatina) mas que não revelaram

superioridade relativamente ao docetaxel, pelo que este se mantém o estado na arte nas situações em que é necessário recorrer à quimioterapia.

### c) Radiofármacos

Sendo o principal local de metastização do cancro da próstata o osso, com possibilidade de eventos esqueléticos graves, desde há longa data que os radiofármacos têm aplicabilidade em neoplasias com aptencia pelo osso (carcinoma da próstata e carcinoma da mama). Até ao aparecimento do rádio-223 nenhum radiofármaco tinha apresentado impacto na sobrevivência.

O rádio-223, cujo princípio é a emissão de radiação alfa, com acção nas células tumorais e no microambiente tumoral, minimizando a toxicidade nos tecidos circundantes, atua, tal como um mimetizador do cálcio, ligando-se a áreas de elevado *turnover* ósseo nas metástases ósseas, induzindo efeitos apoptóticos através de quebras na dupla cadeia de DNA.

Demonstrou impacto no sobrevivência global dos doentes com metastização óssea que tinham progredido após docetaxel ou que não eram candidatos a esta terapêutica ou que a tinham recusado. Contudo, atualmente, a sua utilização está restrita pelas autoridades do medicamento (EMA e INFARMED) após 2 linhas de tratamento, na sequência dos resultados do estudo de associação com a abiraterona.

## 2 Qual a sequência terapêutica “ideal” e factores de decisão a considerar? Há lugar para re-tratamento? Quando/com quê?

A utilização dos tratamentos referidos apesar de cada vez mais generalizadas na prática clínica não está definida qual a sequência terapêutica “ideal”.

São vários os estudos em curso, com diversas linhas de investigação, para se tentar obter mais respostas para esta questão.

A eficácia e a segurança do tratamento, o perfil de toxicidade, a evidência consolidada na prática e no tempo de utilização do fármaco, a própria doença (local, tipo e extensão da metastização) e o próprio doente (sintomatologia, estado geral e comorbilidades), são os factores de decisão terapêutica a considerar. É, também, fundamental conhecer que terapêuticas prévias foram realizadas e a resposta e tolerância às mesmas. A decisão terapêutica deve ser partilhada, tendo em conta as expectativas do doente e a sua preferência, pelo que a relação médico/doente é de extrema importância. Na actualidade, também à que equacionar o custo e disponibilidade de cada fármaco, o que de algum modo também influenciará esta decisão.

Existe evidência do benefício marginal ao nível da sobrevivência global em doentes que se mantiveram sob

análogos LHRH durante tratamentos de segunda e terceira linhas, contudo, aliado à ausência de estudos prospectivos, os benefícios ainda que modestos da castração contínua, suplantam os riscos mínimos inerentes a este tratamento, pelo que esta terapêutica deve ser continuada indefinidamente. Todas as opções de tratamento subsequente pressupõem que os doentes se mantenham sob níveis de castração de testosterona.

Os agentes anti-androgénicos –abiraterona ou enzalutamida- são cada vez mais utilizados como 1.ª linha terapêutica, e aquando da progressão pode ser considerada QT com docetaxel ou rádio-223 (se apenas metastização óssea). Atualmente, na sequência do estudo ERA 223 que associou o rádio-223 com o acetato de abiraterona, com aumento significativo do número de fraturas ósseas, foi emitido uma restrição de utilização do rádio-223, apenas após 2 linhas de tratamento.

Não existem dados suficientes para a alternância entre agentes hormonais de 2.ª geração (abiraterona→enzalutamida ou enzalutamida→abiraterona).

Como 3.ª linha de terapêutica existe ainda aprovação para o uso de quimioterapia com cabazitaxel e o rádio-223 (se apenas metastização óssea).

Após progressão com docetaxel, como segundas linhas terapêuticas podem considerar-se:

- Se indicação para QT: cabazitaxel,
- Hormonoterapia com abiraterona ou enzalutamida,
- Rádio-223 (se apenas metastização óssea).

### QT com cabazitaxel

Doentes que progridam sob docetaxel podem ser tratados com cabazitaxel, um taxano de segunda geração, que demonstrou actividade em linhas celulares resistentes ao docetaxel. Quando comparado com a mitoxantrona, o tratamento com cabazitaxel resultou numa sobrevivência global mediana e sobrevivência livre de progressão mais longas, maior resposta de PSA e maior intervalo de tempo até à progressão, tornando este fármaco na segunda linha de quimioterapia *standard* do CPRCm.

### Hormonoterapia com acetato de abiraterona ou enzalutamida

Ambas as opções estão aprovadas e comparticipadas no âmbito do SNS após o tratamento com docetaxel, pelo que são opções terapêuticas válidas no tratamento dos doentes que mantêm adequado ECOG/PS após quimioterapia com docetaxel.

### Radiofármacos: rádio-223

É uma opção terapêutica aprovada no CPRCm com metastização óssea sintomática e sem metastização visceral, atualmente restrita à possibilidade de ser utilizado após 2 linhas de tratamento (conforme EMA e INFARMED).

As **terapêuticas modeladoras do osso** (ácido zoledrónico/denosumab) podem ser utilizadas em combinação com as opções anteriores, independentemente da linha terapêutica.

### Com todas estas opções, como efectuar a escolha mais acertada inicialmente e que condicionará a sequenciação do tratamento?

Se o doente com CPRcm apresentar metástases viscerais (como no fígado, pulmão, suprarenal, peritoneal ou cérebro) ou sintomático (incluindo tratamento com opiáceos): docetaxel+prednisona ou enzalutamida, são a primeira linha de tratamento preferida (categoria 1). A abiraterona não foi avaliada nesta população de doentes antes do docetaxel (categoria 2A).

Os doentes que progridem após enzalutamida ou abiraterona têm as seguintes opções:

1. docetaxel (categoria 1),
2. abiraterona se previamente realizou tratamento com enzalutamida,
3. enzalutamida se antes foi tratado com abiraterona.

*Nota: Não existe nenhum ensaio clínico randomizado que avalie a sequenciação entre as novas terapias hormonais e parece existir evidência de alguma resistência cruzada entre a abiraterona e a enzalutamida.*

Os doentes que progridem após docetaxel (1.<sup>a</sup> linha), poderão ser tratados com:

1. Abiraterona ou a enzalutamida (categoria 1), desde que esses agentes não tenham sido usados previamente ao docetaxel.
2. Outras opções incluem o cabazitaxel (categoria 1) ou rádio-223 para metástases ósseas sintomáticas sem metástases viscerais (categoria 1) em doentes já submetidos a 2 linhas de tratamento sistémico.

O **re-tratamento com docetaxel** continua a ser uma opção de tratamento válida em doentes selecionados: com resposta prévia ao docetaxel em primeira linha, pelo menos > 3 meses sem progressão de doença após ter finalizado o tratamento, idade inferior a 75 anos, bom PS e toxicidade prévia aceitável.

### 3 Monitorização e avaliação da eficácia do tratamento: qual o papel da imagem e dos biomarcadores? Qual a periodicidade?

#### Monitorização do tratamento

##### Avaliação da resposta ao tratamento

A avaliação deve ser clínica, laboratorial e imagiológica. A avaliação clínica deve ser realizada em todas as consultas (mensalmente ou cada 3 semanas, de acordo com o tipo de

tratamento em curso), nomeadamente com registo sobre a dor (usando preferencialmente medidas objetivas e validadas para a população portuguesa); registo do uso de opióides e sua dosagem, registo sobre o estado geral do doente (ECOG/PS).

A periodicidade do doseamento do PSA total não é consensual. Há recomendações no sentido de ser realizado entre 2-4 meses ou sempre que clinicamente se justifique.

A vigilância imagiológica regular, mesmo na ausência de indicação clínica (dor ou novos sintomas) deve ser efetuada a cada 3-6 meses, devendo ser usados os mesmos métodos de imagem que estabeleceram a progressão de doença: métodos clássicos (TC e cintigrafia óssea ou RM) ou PET/CT.

#### Monitorização dos potenciais efeitos secundários

Em cada consulta deve ser feito o registo e graduação das toxicidades de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0* Published: November 27, 2017.

Devem ser monitorizados os seguintes parâmetros:

##### Acetato de abiraterona

- TGO/AST e TGP/ALT e bilirrubina doseadas antes do início do tratamento, de 2 em 2 semanas nos primeiros 3 meses e mensalmente depois.
- Monitorização da tensão arterial, potássio sérico e retenção hídrica mensalmente.

##### Enzalutamida

- Não necessita de monitorização específica de parâmetros clínicos ou laboratoriais pelo que a vigilância poderá ser individualizada de acordo com as comorbilidades do doente.
- Recomenda-se a avaliação da tensão arterial antes do início do tratamento e depois mensalmente.
- Em doentes com risco para anomalias hidroelectrolíticas ou prolongamento do intervalo QT recomenda-se a realização de ionograma e ECG antes do início do tratamento e monitorização regular subsequente; (referencia: *Canadian Urologic Association*).

#### Quimioterapia: docetaxel e cabazitaxel

- Hemograma com leucograma (contagem de neutrófilos) antes de cada administração de tratamento.
- Avaliação da função hepática com TGO/AST, TGP/ALT, FA, bilirrubina sérica e creatinina.

##### Rádio-223

À semelhança de outras terapêuticas para o carcinoma da próstata metastizado pode verificar-se um flare associado

a um aumento da dor relacionada com as metástases ósseas ou a um aumento aparente do número de metástases nos estudos de imagem pode ocorrer durante os primeiros três ciclos de tratamento e não devem ser interpretados como progressão da doença. O flare do PSA que se pode verificar durante o tratamento com rádio-223 pode ser acompanhado de flare funcional na cintigrafia óssea. Desta forma, as implicações práticas da realização de cintigrafia óssea durante a terapêutica com rádio-223 não estão esclarecidas, visto que novas lesões aos 3 meses serão compatíveis com flare ósseo.

Durante o tratamento com rádio-223 é raro verificar-se progressão da metastização óssea (apenas em 6% dos casos) enquanto a progressão radiológica extra-esquelética se desenvolve em praticamente metade dos doentes (46%), o que

justifica a realização de TC antes do tratamento e após 3 e 6 ciclos de aplicação do rádio-223.

## Biomarcadores

Os marcadores prognósticos visam avaliar objectivamente a probabilidade de recorrência após o tratamento standard, podendo ser úteis na seleção de um tratamento, mas não predizendo, necessariamente, a resposta que se poderá obter.

Os marcadores preditivos pretendem avaliar objectivamente a probabilidade de se beneficiar de uma intervenção clínica específica ou comparar os resultados diferenciais de duas ou mais intervenções, incluindo a toxicidade.

**Tabela 1. Biomarcadores prognósticos ou preditivos no cancro da próstata.**

BIOMARCADOR	FONTE	RELEVÂNCIA CLÍNICA	VALOR PROGNÓSTICO vs. PREDITIVO
Características da doença metastática	Clínico	Número de metástases ósseas.	Prognóstico e Preditivo
		Extensão da doença	
		Metastização visceral	
<i>Performance Status</i>	Clínico	ECOG performance status (0-4)	Prognóstico e Preditivo
Tempo até CRPC	Clínico	Tempo entre o início da hormonoterapia primária até estado CRPC	Preditivo
Terapêuticas prévias	Clínico	Número de antiandrogénios ou esteróides	Preditivo
PSA	Sangue	Antigénio específico da próstata	Prognóstico
Cinética do PSA	Tecidos	Decréscimo do PSA sob terapêutica	Prognóstico
<i>Score</i> de Gleason	Tecidos	Características patológicas que influenciam fortemente o prognóstico	Prognóstico e Preditivo
Lactato desidrogenase (LDH)	Sangue	Parâmetro inespecífico elevado em diversas lesões e doenças, incluindo oncológicas	Prognóstico e Preditivo
Fosfatase alcalina (FA)	Sangue	Elevada em neoplasias com metastização óssea ou hepática	Prognóstico
Albumina	Sangue	Indicador do estado nutricional	Prognóstico
Hemoglobina	Sangue	Diminuída em caso de anemia	Prognóstico e Preditivo
Ratio neutrófilos-linfócitos	Sangue	Um ratio elevado é indiciador de baixa sobrevida global em doentes com cancro	Prognóstico
Testosterona	Sangue	Ligando do receptor androgénico associado com a proliferação do cancro da próstata	Prognóstico e Preditivo
Número de células tumorais circulantes (CTC's)	Sangue	Elevado número de CTC's associadas com pior prognóstico oncológico	Prognóstico
Variantes do receptor androgénico nas CTC's (em particular o ar-v7)	Sangue	Correlaciona-se com uma fraca resposta à enzalutamida e abiraterona mas com boa resposta a quimioterapia	Preditivo
Concentração de DNA livre ( <i>Cell-free DNA</i> - cfDNA)	Sangue	Abundância de cfDNA correlaciona-se com prognóstico mais reservado	Prognóstico
Mutações do recetor androgénico e número de cópias do cfDNA	Sangue	Correlaciona-se com fraca eficácia da enzalutamida e abiraterona	Preditivo
Mutações somáticas do DNA	Sangue	Correlaciona-se com fraca resposta à hormonoterapia, mas boa resposta aos inibidores PARP (poli-ADP ribose polimerase)	Prognóstico e Preditivo

Adaptado de Terada N, Akamatsu S, Okada Y, et al. *Factors predicting efficacy and adverse effects of enzalutamide in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer: results of retrospective multi-institutional study.* *Int J Clin Oncol.* 2016; 21:1155-1161.

**Tabela 2. Biomarcadores prognósticos, preditivos e sucedâneos no cancro da próstata resistente à castração.**

BIOMARCADOR PROGNÓSTICO	BIOMARCADOR PREDITIVO	BIOMARCADOR SUCEDÂNEO
Presença de metástases viscerais	Aumento/Diminuição de IL-8	CTC's (em processo de validação)
Score de Gleason $\geq 8$ ao diagnóstico	Fusão génica TMRSS2-ERG	<i>Bone Scan Index</i> (em validação)
ECOG $\geq 2$	Alteração na contagem de CTC's	
Idade $\geq 75$ anos	Declínio do PSA de 50/90%	
Elevação da fosfatase alcalina (FA)	Alteração da intensidade da dor	
Elevação da LDH	Alteração da qualidade de vida	
PSA <i>doubling time</i> $< 6,3$ meses	Redução da FA durante o <i>flare</i> do PSA	
PSA velocidade aumentada	Aumento/Diminuição da sobrevida livre de progressão radiográfica	
Anemia	Aumento/Diminuição da sobrevida livre de progressão bioquímica (PSA)	
Contagem de CTC $\geq 5$	Aumento/Diminuição do SUV na PET/CT com PSMA	
Volume da doença / Carga tumoral	Aumento/Diminuição do <i>Bone Scan Index</i>	
Elevação da PCR		
Aumento da IL-8		
Fusão génica TMRSS2-ERG		
Presença de micro-RNA's relevantes		
Variantes do receptor androgénico (ex: AR-V7)		
Presença de dinamina-2		
Metilação do DNA		
PET/CT com PSMA positiva		

Adaptado de Boegemann M, Schrader AJ, Krabbe LM, Herrmann E. *Present, Emerging and Possible Future Biomarkers in Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC)*. *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;15(3):243-55.

## Prostate Specific Antigen (PSA)

O biomarcador mais reconhecido no carcinoma da próstata é o PSA. Mesmo com as suas devidas limitações no processo diagnóstico, principalmente quando os seus valores se situam abaixo de 10 ng/mL, é amplamente reconhecido quer como um indicador de recidiva tumoral após terapêuticas com intenção curativa quer como de resposta às terapêuticas hormonais iniciais. A cinética do PSA (tempo de duplicação do PSA - PSA-DT e velocidade do PSA - PSA-V) correlaciona-se com o diagnóstico de cancro da próstata na altura da biopsia, mas também poderá prever recidiva e desenvolvimento de metástases em fases mais avançadas. Quando o carcinoma da próstata se torna resistente à castração (CRPC), o PSA e as suas variantes reflectem, de uma forma geral, a carga tumoral. Nesta fase, e devidamente integrado em nomogramas, pode ser útil para a sobrevivência global. O *flare* do PSA sob uma determinada terapêutica é possível e pode representar necrose tumoral aumentada com consequente libertação de PSA em circulação. Nesta circunstância, o *flare* do PSA poderá mesmo significar um prognóstico mais favorável. Deste modo, o

*Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3)* não recomenda que se interrompa uma terapêutica com base apenas na progressão do PSA.

## Lactato desidrogenase (LDH)

A lactato desidrogenase é um marcador inespecífico em vários tipos de cancro e reflecte, em geral, elevada carga tumoral ou elevada actividade proliferativa. No ensaio clínico COU-AA-301 que serviu de base à aprovação do tratamento com abiraterona após quimioterapia, uma LDH elevada, à semelhança da contagem de *circulating tumour cells* (CTC's) revelou valor prognóstico na sobrevida global. Por isso, a normalização da LDH sob terapêutica do mCRPC será preditivo de resposta.

## Fosfatase alcalina (FA)

A fosfatase alcalina é uma enzima envolvida no turnover ósseo e por isso é um bom biomarcador no caso de metastização óssea do CRPC e tem demonstrado o seu valor prognóstico,

sobretudo em doentes tratados com docetaxel e rádio-223. Pode ainda ser útil na diferenciação de flare de PSA versus progressão do PSA no início da terapêutica com docetaxel.

### Biomarcadores de inflamação

A interleucina 8 (IL-8) é um mediador da inflamação, mas também está envolvida na angiogénese, processo fundamental para a nutrição e crescimento tumoral. Desta forma, os seus níveis poderão reflectir o volume tumoral. Embora possa ser útil na monitorização da resposta terapêutica do CRPC, ainda não foi suficientemente estudada nesta indicação.

A proteína C reactiva (PCR) é uma proteína de fase aguda do processo inflamatório e parece desempenhar um papel activo na carcinogénese. Em doentes com CRPC tratados com docetaxel, os níveis de PCR demonstraram estar associados a uma maior sobrevida global.

O ratio neutrófilos-linfócitos (RNL), também associado ao estado inflamatório, é um biomarcador emergente, disponível e de baixo custo. Um RNL elevado foi associado a uma sobrevida global inferior em doentes sob terapêutica citotóxica. Naqueles submetidos a terapêutica com abiraterona registou-se também, num estudo retrospectivo, uma menor resposta do PSA (16%) e uma sobrevida global mais curta.

### Fusão génica TMRSS2-ERG

Em 2005 foi descoberto que genes da família ETS, ERG e variante ETS estavam sobre-expressados em 57% dos cancros da próstata devido a uma fusão com uma região do gene regulador dos androgénios, TMRSS2. Esta fusão TMRSS2-ERG pode ser detectada na urina e por isso está facilmente disponível e é altamente específica para carcinoma da próstata. A expressão do ERG está associada a melhores resultados, provavelmente com melhor resposta à terapêutica de supressão androgénica.

### Micro-RNA's (miRNAs)

Os miRNAs são sequências curtas de RNA's não codificantes com cerca de 20 nucleótidos que interagem com o RNA mensageiro (mRNA) celular com conseqüente impacto na apoptose e no ciclo celular. Podem ser detectados por técnicas de PCR (*polymerase chain reaction*) em praticamente todos os fluidos corporais e associam-se à presença de cancro. Como podem ser doseados no sangue e urina, representam um biomarcador que poderá ser obtido de forma não-invasiva. Os primeiros miRNAs testados em contexto de CRPC foram da família miR-200 e miR-17 e parecem revelar-se como preditores independentes da sobrevida global em doentes tratados com docetaxel.

### Cell-Free DNA (cfDNA)

Os níveis de cfDNA têm sido utilizados como preditores clínicos em diversas neoplasias sólidas e podem servir para verificar alterações genómicas relacionadas com resistências a terapêuticas

dirigidas. Em estudos com abiraterona e enzalutamida, um número de cópias elevado de cfDNA tem sido relacionado com resposta inferior do PSA e redução da sobrevida global.

### Circulating Tumor Cells (CTC's) e variantes do receptor androgénico (AR-V7)

As células tumorais circulantes (CTC's) podem ser detectadas e contabilizadas no sangue periférico logo que a neoplasia atinja invasão vascular. A evidência disponível correlaciona a contagem de CTC's e a sobrevida global em doentes com CRPCm: um número inferior a 5 CTC's na avaliação base ou a conversão de mais de 5 CTC's para menos de 5 CTC's sob terapêutica do CRPC são fortes preditores de prognóstico favorável e aumento da sobrevida global. As CTC's demonstraram ainda ser preditores mais robustos para os *outcomes* de sobrevida do que o próprio PSA. Estes resultados têm sido suportados por estudos subsequentes. Foi ainda verificado que as alterações na CTC's ocorrem precocemente às variações do PSA e não foram reportados flares o que pode tornar o doseamento das CTC's promissor no controlo da resposta à terapêutica, principalmente nos casos em que ocorram flares do PSA ou imagiológicos (cintigrafia óssea). Actualmente os custos relacionados com o doseamento de CTC's ainda são elevados, motivo pelo qual ainda não é uma técnica amplamente disponível.

Recentemente a presença da variante 7 do receptor androgénico (AR-V7) derivado das CTC's foi associado a resistência à terapêutica com novos agentes hormonais e sobrevida livre de progressão reduzida prévia ao tratamento com abiraterona ou enzalutamida. As taxas de resposta à terapêutica com abiraterona foi de 0% em doentes AR-V7 positivos versus 68% em doentes sem a variante AR-V7. Resultados semelhantes foram obtidos para a enzalutamida: 0% (AR-V7+) versus 53% (AR-V7-). A taxa de resposta aos taxanos foi mais equilibrada: 41% nos AR-V7 positivos versus 65% nos AR-V7 negativos, não se verificando diferenças estatisticamente significativas. Para além disso, em alguns homens tratados com taxanos verificou-se conversão AR-V7 positiva para AR-V7 negativa durante o tratamento com docetaxel ou cabazitaxel.

Num futuro próximo, o AR-V7 poderá ser utilizado como um parâmetro de decisão pré-terapêutico ou em casos em que se pondera *switch* entre os novos agentes hormonais, de modo a evitar perdas de tempo com tratamentos ineficazes.

Ao contrário do AR-V7, outra variante, o AR-V567 pode ser utilizada na predição de resposta à terapêutica com taxanos.

Na prática, as variantes dos receptores androgénicos baseadas nas CTC's poderão vir a ser ferramentas úteis na decisão terapêutica, permitindo a seleção da melhor terapêutica de acordo com as características do recetor de androgénio do doente e suas alterações durante o percurso da doença.

### Biomarcadores imagiológicos

Os exames imagiológicos baseados no *prostate specific membrane antigen* (PSMA) têm vindo a ganhar crescente relevância no carcinoma da próstata metastático e no

mCRPC. Os ligandos do PSMA podem ser utilizados em PET/CT na detecção de metástases e a PET/CT pode ser utilizada no controlo da resposta terapêutica com base no doseamento dos SUV (*standardizes uptake values*). Assim sendo, a variação do SUV durante a terapêutica do CRPC tem sido promissora na monitorização da resposta terapêutica.

O BSI (*Bone Scan Index*), que exprime o coeficiente de volume metastático ósseo, parece ser promissor como ferramenta prognóstica na monitorização da terapêutica de mCRPC com metastização óssea.

#### 4 Critérios de progressão de doença em doentes resistentes à castração: quando alterar a linha terapêutica?

Para assumir progressão de doença em doentes resistentes à castração são utilizados critérios clínicos, bioquímicos (PSA) e critérios imagiológicos [cintigrafia óssea (CO), TAC].

A definição de progressão bioquímica mantém-se bastante controversa, mas é consensual que os níveis de PSA não devem ser utilizados isoladamente, dado que podem aparecer 'de novo', por exemplo, metástases viscerais sem elevação significativa do PSA.

De acordo com o grupo de peritos em cancro da próstata, *The Prostate Cancer Working Group 3* (PCWG3), para definir progressão de doença metastática não óssea (visceral ou ganglionar) em doentes com carcinoma da próstata resistentes à castração devem seguir-se os critérios de RECIST 1.1.

A maioria dos estudos existentes utilizam como método de confirmação de progressão, a cintigrafia óssea e a TAC. No entanto, o PET-PSMA está a ganhar cada vez maior importância, dada a sua sensibilidade e especificidade.

A verdadeira progressão de doença metastática óssea através da CO implica muitas vezes a repetição do exame após 16 semanas, para a confirmação do aparecimento de pelo menos duas novas lesões ósseas.

O agravamento clínico é também um fator de progressão de doença, mas não de forma isolada, e nunca deve ser atribuído às toxicidades do tratamento em curso ou às comorbilidades do doente.

Assim, **progressão de doença** implica confirmar progressão de dois dos três critérios (bioquímicos, imagiológicos e clínicos), e nesta circunstância deve suspender-se a terapêutica em curso e ponderar uma nova linha de tratamento.

#### 5 Otimização terapêutica: quando iniciar e quando suspender uma linha terapêutica?

O tratamento deve ser iniciado sempre que estejam presentes critérios de progressão da doença. Tem como objetivo o

controlo dos sintomas e o prolongamento da vida do doente, sem impacto negativo na sua qualidade de vida.

O tratamento deve ser suspenso sempre que se verifique degradação clínica do doente, toxicidade inaceitável ou progressão de doença, de acordo com os critérios já definidos.

#### 6 Prevenção dos eventos ósseos: qual a melhor abordagem?

O cancro da próstata (CaP) é a neoplasia urológica com maior incidência de metástases ósseas. A saúde óssea é afetada quer pela doença quer pelos seus tratamentos.

O atingimento ósseo parece ocorrer porque existem inúmeros fatores para que o cancro metastize para o osso, incluindo o alto fluxo sanguíneo para a medula óssea, um "meio rico" em fatores de crescimento nas áreas de hematopoiese ativa e na matriz extracelular. Por outro lado a terapêutica hormonal do CaP influencia a atividade osteoclástica, uma vez que o estado hipogonádico está associado com uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO). A terapia de privação androgénica (TPA) com agonistas GnRH (hormona libertadora de gonadotrofina) aumenta a atividade osteoclástica relacionada com a paratormona, resultando num aumento do risco de fratura.

##### Diagnóstico de metástases ósseas

A metastização óssea é normalmente diagnosticada através de cintigrafia. Este exame fornece informação sobre a atividade osteoblástica ou vascularização esquelética, tornando-o um exame muito sensível, embora com especificidade baixa. A complementaridade com exames como a tomografia computadorizada (TC) permite uma resolução de imagens excelente e é particularmente útil para localizar lesões passíveis de biopsia, ou na avaliação da necessidade de radioterapia. Também poderá ser útil o recurso à RM sobretudo para avaliação do esqueleto axial.

##### Detecção precoce de osteoporose

Dado o aumento da reabsorção óssea e a diminuição da DMO em idades mais avançadas, o uso de TPA (terapêuticas de privação androgénica) está relacionada com um aumento do risco de fratura (aumento em até 45% do risco relativo com uso prolongado de TPA) e sabemos que as fraturas da anca em homens estão associadas a um risco significativo de morte.

É aconselhado efetuar uma avaliação com densitometria óssea (DEXA - *dual emission X-ray absorptiometry*) prévia à instituição de TPA longa duração.

##### Tratamentos com intuito de melhorar a saúde óssea/prevenir eventos

Os doentes devem ser aconselhados para modificar estilos de vida, aumentando a atividade física, cessação tabágica, diminuição do consumo de álcool e devem normalizar o índice de

massa corporal. Os suplementos de cálcio e vitamina D devem ser considerados se existirem valores baixos, recomendando-se uma ingestão diária de 1200 mg/dia de cálcio e 1000 UI de vitamina D.

Os **bifosfonatos** são parte integrante do tratamento de CaP metastizado envolvendo o osso. Estes fármacos reduzem a reabsorção por inibir a atividade e proliferação osteoclástica. O ácido zoledrónico é o único bifosfonato a demonstrar uma redução significativa das complicações esqueléticas em doentes com CaP avançado.

O **denosumab** (um anticorpo monoclonal humano com actividade contra o receptor ativador do ligando NF- $\kappa$ B - RANKL) mostrou superioridade, em termos de tempo até o primeiro evento esquelético e número médio cumulativo de eventos, quando comparado com o ácido zoledrónico.

A toxicidade potencial destes fármacos (e.g., osteonecrose da mandíbula) deve ser sempre equacionada e os doentes devem ser submetidos a exame dentário previamente ao início da terapêutica. Deve ser vigiada a calcémia e a função renal.

## 7 “Saber parar”: quando suspender em definitivo a terapêutica anti-neoplásica?

A decisão de suspender em definitivo a terapêutica anti-neoplásica é sempre complexa, e deve envolver o doente e respetiva família. É consensual que se deve suspender nas seguintes condições:

- Progressão da doença apesar das várias estratégias de tratamento (2-3 linhas)  
e/ou
- Deterioração do estado geral (baixo performance status, i.e. ECOG 3-4)  
e/ou
- Decisão do doente.

Em qualquer uma destas situações torna-se necessário compreender as expectativas e motivações do doente e família e devem ser discutidos os cuidados que se seguirão, por forma a permitir que o doente possa fazer uma verdadeira escolha de como pretende passar a última fase da vida. A equipa multidisciplinar -urologista, oncologista, radioncologista, unidade de dor, cuidados paliativos- deve estar articulada nos cuidados aos doentes, contribuindo para o melhor controle sintomático. Deverão ser redefinidos com o doente e respetiva família e/ou cuidador, os objectivos do tratamento. É fundamental uma adequada comunicação e esclarecimento sobre prognóstico e opções terapêuticas.

### Bibliografia

- Abourharb S, Corn PG. Optimal therapy sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2013;15:217-223.
- Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A, et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAAIL. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2017;20:221-227.
- Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015;25:232.
- Albushra Y. Challenges and Questions in the Management of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Can Sci Res.* 2017;2(1):104.
- Alibhai SMH, Breunis H, Timilshina N, et al. Improving bone health in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Results of a randomized phase 2 trial. *Cancer.* 2017;124(6):1132-1140.
- American Cancer Society (ACS). *Cancer facts & figures 2013.* Atlanta, GA: ACS.
- Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol.* 2001;165(4):1146-1151.
- Anand A, Morris MJ, Kaboteh R, et al. Analytical validation of the automated Bone Scan Index as an imaging biomarker to standardize the quantitative changes in bone scans of patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(1):41-45.
- Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000. 57(3):315-321.
- Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology.* 2005;66(5 Suppl):83-94.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:932-942.
- Bjartell AS. Making Predictive Biomarkers Readily Available. *Eur Urol.* 2016;70(4):609-610.
- Boegemann M, Schrader AJ, Krabbe LM, Herrmann E. Present, Emerging and Possible Future Biomarkers in Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). *Curr Cancer Drug Targets.* 2015;15(3):243-255.
- Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol.* 2011;60(1):125-130.
- Caram MEV, Miller DC. Treating Advanced Prostate Cancer—the Human Factor. *Eur Urol.* 2018;73(2):212-214.
- Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. 11C-choline PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):84-91.
- Ceci F, Castellucci P, Nanni C, et al. PET/CT imaging for evaluating response to therapy in castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2103.
- Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
- Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol.* 2012;29:776-785.

- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-642.
- Cumberbatch, MG, Catto, JW. The Use of Biomarkers to Manage Men with Metastatic Prostate Cancer: One Day, But Not Yet. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5):467-468.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(3):289-295.
- Lorente D, Fizazi K, Sweeney C, de Bono JS. Optimal Treatment Sequence for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5):488-498.
- Lorente D, Ravi P, Mehra N, et al. Interrogating Metastatic Prostate Cancer Treatment Switch Decisions: A Multi-institutional Survey. *Eur Urol Focus*. 2018;4(2):235-244.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisolone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;76:1147-1154.
- de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6302-6309.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995-2005.
- Droz JP, Albrand G, Gillissen S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017;72(4):521-531.
- ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v69-77.
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-1073.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352-360.
- Fossati N, Willemsse PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(1):84-109.
- Fujimoto N. Agents for castration-resistant prostate cancer: Early experience and beyond. *Int J Urol*. 2016;23(2):114-121.
- Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73(2):178-211.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9875):149-158.
- Hamdy FC, Donovan J, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415-1424.
- Harrington SE, Smith TJ. The Role of Chemotherapy at the End of Life "When Is Enough, Enough?". *JAMA*. 2008;299(22):2667-2678.
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2497-504.
- James ND, Bono JS, Spears M, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-351.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-1177.
- Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men with Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):897-906.
- Keizman D, Fosboel MO, Reichegger H, et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases-analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):289-293.
- Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone*. 2011;48(1):88-95.
- Luo J. Non-Invasive Actionable Biomarkers for Metastatic Prostate Cancer. *Asian J Urol*. 2016;3(4):170-176.
- Luz MA, Aprikian AG. Preventing bone complications in advanced prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010;17 Suppl 2:S65-71.
- Mateo J. Biomarkers for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): Yes or No? Predictive and Response Biomarkers Towards Precision Medicine in mCRPC. *Eur Urol Focus*. 2016; 2(5):465-466.
- Morris MJ, Molina A, Small EJ, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Response Biomarker in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COU-AA-302 Results. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1356-1363.
- Mizokami A, Izumi K, Konaka H, et al. Understanding prostate-specific antigen dynamics in monitoring metastatic castration-resistant prostate cancer: implications for clinical practice. *Asian J Androl*. 2017;19:143-148.
- Molina A, Beldegrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. *J Urol*. 2011;185:787-794.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-642.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer (version 2.2017). 2017. Retrieved from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Accessed November 12, 2017.
- Ohlmann CH, Engelmann UH, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy. *Jour Clin Oncol*. 2006;23(6):4682-4682.
- Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, Fraser SF. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(2):137-145.

- Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(1):11-25.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223.
- Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926-937.
- Petrioli R, Francini E, Roviello G. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol*. 2015;6(5):99-103.
- Reza M, Ohlsson M, Kaboteh R, et al. Bone Scan Index as an Imaging Biomarker in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicentre Study Based on Patients Treated with Abiraterone Acetate (Zytiga) in Clinical Practice. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5):540-546.
- Ricci F, Buzzatti G, Rubagotti A, Boccardo F. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(11):1483-1499.
- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-974.
- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;161:1215-1228.
- Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*. 2010;20(5):1254-1266.
- Saad F, Chi KN, Finelli A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J*. 2015;9(3-4):90-96.
- Saylor PJ, Smith MR. Bone health and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(1):20-27.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1148-1159.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-1418.
- Suzman DL, Eisenberger MA. Determining the optimal treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: age should not be a factor. *Eur Urol*. 2014;65(5):884-886.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-746.
- Terada N, Akamatsu S, Kobayashi T, Inoue T, Ogawa O, Antonarakis ES. Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(8):565-573.
- van Soest RJ, Efstathiou JA, Sternberg CN, Tombal B. The Natural History and Outcome Predictors of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5):480-487.
- Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA. Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1952-1964.
- Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3576-3581.
- Wright A, Katz I. Letting Go of the Rope – Aggressive Treatment, Hospice Care, and Open Access. *N Engl J Med*. 2007;357:324-327.





