

Câncer de Próstata Metastático

Metastatic Prostate Cancer

José Luiz Miranda Guimarães*

Resumo

O autor faz uma revisão didática sobre o câncer de próstata metastático, abordando inicialmente aspectos da fisiologia hormonal e as diversas formas de tratamento disponíveis. Analisa de modo crítico os avanços obtidos nos últimos anos e comenta os resultados dos principais estudos realizados nas situações de hormônio refratário. Além disso, aborda as possíveis perspectivas na abordagem desses pacientes com novas moléculas e enfatiza a necessidade de identificar fatores prognósticos, objetivando um tratamento mais racional e individualizado.

Palavras-chave

Câncer de próstata, hormônio refratário, quimioterapia.

Abstract

The author makes a review of the metastatic prostate cancer, focusing initially aspects of hormonal physiology and several forms of treatment available. So critically examines the advances made in recent years and discusses the results of studies conducted in situations of hormone refractory. In addition, addresses the possible perspectives in addressing these patients with new molecules and emphasizes the need to identify prognostic factors, to a more rational and individualized treatment.

Key Words

Prostate cancer, hormone refractory, chemotherapy.

O Câncer de Próstata é composto por pelo menos três populações de células com características distintas, conferindo uma doença heterogênea. O primeiro grupo inclui células que dependem totalmente do androgênio para sua manutenção e crescimento, e que diante de uma supressão androgênica, este grupo de células invariavelmente entra em apoptose. O segundo clone de células também depende do androgênio, porém não apresenta a peculiaridade de entrar num processo apoptótico diante de uma supressão hormonal. O terceiro grupo celular independe totalmente do andrógeno, não sendo influenciado por qualquer manipulação hormonal.

Além disso, a progressão para um estado de independência androgênica é inevitável como consequência de uma instabilidade gênica e de uma seleção clonal. Esses clones celulares possuem características moleculares e genéticas não totalmente esclarecidas, além dos mecanismos que mediam a progressão para um estado de independência androgênica.

FISIOLOGIA HORMONAL

O hipotálamo produz o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) e o hormônio liberador corticotrófico (CrH). O GnRH estimula a hipófise a produzir o hormônio luteinizante (LH). O CrH estimula a hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez leva à produção de andrógenos pelas glândulas suprarrenais, enquanto que o LH leva à produção da maior parte dos andrógenos circulantes, destacando-se a testosterona. A Testosterona inibe a produção de LHRH no hipotálamo, por meio de um “feed-back” negativo. A testosterona circulante difunde-se para o interior das células prostáticas e na membrana nuclear será convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela ação enzimática da 5 α redutase. A DHT se liga aos receptores androgênicos no núcleo, formando um complexo, que se juntará ao DNA, para iniciar o processo de transcrição dos genes sensíveis aos andrógenos através da RNA polimerase. Após o término da transcrição gênica, o RNA mensageiro dirige-se para o citoplasma e no retículo endoplasmático rugoso dará início a tradução protéica. Ocorre a produção de proteínas que são secretadas na secreção prostática e na corrente sanguínea.

MANIPULAÇÃO HORMONAL DE PRIMEIRA LINHA

Pacientes com câncer de próstata metastático devem ser tratados por supressão hormonal. Historicamente isso foi feito

* Preceptor Chefe Serviço Oncologia do Grupo Hospitalar Conceição (Ministério da Saúde).

Preceptor Titular do Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - RS

Oncologista Clínico da Clínica Oncoterápica – Porto Alegre - RS

Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Cancerologista (Oncologia Clínica TECA – AMB)

Ex-Fellow do Institut Gustave Roussy – Villejuif – França

pela castração cirúrgica. Entretanto, o tratamento padrão na medicina moderna é baseado no uso de agonistas LH-RH que têm um efeito equivalente nos níveis de testosterona e no câncer de próstata, porém com um custo a ser considerado. Esses agentes inicialmente mimetizam o hormônio natural e causam uma elevação transitória da testosterona, sendo mandatório uma cobertura com antiandrogênios a doses plenas. Recomenda-se o início do antiandrogênio (bicalutamida, flutamida, nilutamida ou ciproterona) duas semanas antes do início do agonista LH-RH, permanecendo por mais duas semanas de uso concomitante, com o intuito de evitar o “flare”.

Importante ressaltar que tanto os análogos LH-RH como os estrógenos e a orquiectomia, apresentam a mesma eficácia em termos de resposta, tempo livre de progressão e sobrevida a longo prazo (1). Portanto, a escolha do tipo de castração deverá ser individualizada, levando-se em conta o comportamento clínico da doença, as disponibilidades dos tratamentos, os efeitos adversos e sobretudo a preferência do paciente (quadro 1).

Quadro 1
Formas de supressão androgênica

Método	Ação	Efeitos Adversos
Castração Cirúrgica	remoção andrógenos testiculares	fogachos (50%), efeitos psicológicos
Agonistas LH-RH: Goserelina, Leuprorelina, Triptorelina, Buserelina	inibição da secreção de Gonadotrofina	fogachos, fadiga, ginecomastia, impotência, osteoporose, flare
Antiandrogênios Não Esteroidais: Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida	bloqueio da ligação de DHT / receptor	diarréia, anormalidades PFH,
Antiandrogênios Esteroidais: Acetato de Ciproterona	inibição da secreção de Gonadotrofina bloqueio ligação DHT/receptor	ginecomastia, impotência
Estrógenos Diestilbestrol	inibição da secreção de Gonadotrofina Inibição da 5α redutase	ginecomastia, risco cardiovascular

Nos pacientes virgens de tratamento hormonal a resposta sintomática esperada gira em torno de 80%, com uma duração média de 12 a 18 meses. A manutenção da resposta é dependente do volume de doença e dos locais de metástases. Não existe aparente superioridade em termos de eficácia e toxicidade entre os análogos LH-RH disponíveis (preparações mensais: Leuprolide 7,5mg, Goserelina 3,6mg; preparações bimestrais: Buserelina; e trimestrais: Goserelina 10,8mg e Leuprolide 22,5mg).

Inúmeros estudos têm investigado e explorado o conceito de bloqueio androgênico total (BAT), onde o antiandrogênio é acrescentado à castração cirúrgica ou ao agonista LH-RH. A sustentação teórica reside no fato de que a castração não elimina totalmente a produção de testosterona. O BAT, embasado em pelo menos 3 revisões sistemáticas, conferiu estatisticamente um aumento na sobrevida global, porém há de se levar em consideração a relação custo/efetividade. Este benefício é obtido após um seguimento de 5 anos, associado a um aumento significativo de efeitos adversos gastrointestinais (diarréia e dor abdominal em 10% e 7%, respectivamente) e de

eventos oftalmológicos em 29%. De uma maneira geral, observou-se uma redução absoluta da mortalidade em 5 anos estimada de 1% a 5%, porém com um custo elevadíssimo (2, 3, 4, 5, 6). O BAT não deve ser feito com ciproterona em função de aumentar a mortalidade não relacionada ao câncer, mas somente com flutamida, bicalutamida ou nilutamida.

Outro aspecto a ser explorado é quando iniciar o tratamento hormonal em pacientes assintomáticos com doença metastática; início imediato ou no momento em que o paciente vier a ter sintomas?

Investigadores britânicos demonstraram vantagens em iniciar precocemente o tratamento hormonal, apenas em pacientes sem doença metastática, pois a introdução tardia da supressão androgênica (no momento do surgimento dos sintomas) mostrou-se desvantajosa em termos de sobrevida relacionada à doença, e resulta em maior incidência de complicações ósseas e urológicas associadas à progressão da neoplasia (7).

Em algumas situações, o uso isolado em primeira linha de antiandrogênios periféricos não esteroidais pode ser uma opção razoável para pacientes que possuem pouco volume de doença metastática, ou com elevação isolada de PSA, que preferem preservar a potência sexual. Porém, os resultados com esta abordagem são inferiores ao tratamento padrão (8). Nos pacientes que se recusam a qualquer tipo de castração, o uso de bicalutamida é uma opção aceitável. A sustentação científica decorre dos resultados de um estudo italiano que comparou bicalutamida à agonista LH-RH com flutamida em 100 pacientes, concluindo na equivalência de sobrevida global (9).

O uso de estrógenos em primeira linha proporciona os mesmos resultados da castração cirúrgica ou química, entretanto os efeitos adversos impõem limitações e riscos, de certa forma proibitivos.

A supressão androgênica pode ser contínua ou intermitente. A base racional para a intermitência é de que a continuidade poderá ter um efeito negativo, facilitando a progressão de um tumor androgênio dependente para um tumor androgênio independente. Um outro aspecto são os efeitos adversos agudos e crônicos que são associados com os níveis de castração. Nesse particular, é crucial estar apto a reconhecê-los e minimizá-los, procurando até mesmo evitá-los (quadro 2).

Quadro 2
Efeitos adversos X tratamento

SINTOMAS	TRATAMENTO
Ginecomastia dolorosa	Radioterapia externa profilática ou tamoxifen (10)
Osteoporose	Bisfosfonatos (11, 12, 13, 14)
Perda de massa muscular	Exercícios físicos / reposição Vitamina D e Cálcio (15)
Alterações cognitivas	Monitorar
Fogachos	Medroxiprogesterona, Estrógenos (em pacientes sem fatores de risco ou história prévia de doença cardiovascular) ou Acetato de megestrol (16)

Sustentado por essas razões e, sobretudo por resultados preliminares (estudos de fase II e estudos de séries não controladas) de que a intermitência tem sido associada a uma diminuição de efeitos colaterais, esta estratégia tem se tornado bastante atrativa (17).

Até o momento, não foi observada diferença em termos de sobrevida livre de progressão entre pacientes em supressão contínua ou intermitente. Três grandes estudos prospectivos randomizados estão em andamento: EC507 (recidiva bioquímica pós-prostatectomia), NCIC/SWOG JPR7 (recidiva bioquímica pós-radioterapia) e o estudo do SWOG S9346/INT-0162/NCIC PR8 (câncer metastático diagnosticado).

Em 2004, Tunn relatou os resultados preliminares do estudo EC507, com um seguimento de apenas 31 meses de 96 pacientes recebendo a intermitência comparado com 78 pacientes recebendo a supressão contínua. Naquele momento, a sobrevida livre de progressão não apresentava diferenças para ambos os braços de tratamento (18). Resultados preliminares de um estudo alemão randomizado, apresentado recentemente, mostrou a não inferioridade do tratamento intermitente com relação à supressão contínua usando-se o bloqueio androgênico máximo (19).

De qualquer forma, a supressão intermitente proporciona toxicidade mais tolerável, podendo ser considerada uma alternativa em pacientes para os quais a preservação da potência sexual seja prioritária ou que apresentem efeitos colaterais intensos com a supressão androgênica contínua. Embora o melhor esquema de supressão androgênica intermitente ainda não tenha sido definido, a abordagem mais aceita é a manutenção do análogo LH-RH até o menor nível de PSA atingível, procedendo-se então a interrupção do tratamento. A supressão deve ser reintroduzida quando os níveis de PSA atingirem valores superiores a 10 - 20 ng/ml. Outros grupos advogam que a reintrodução da supressão androgênica deva ser feita quando o PSA atingir 50% do nível inicial da supressão. O tempo de duração do tratamento com análogo LH-RH é bastante variável (6 a 18 meses), assim como os períodos de intervalo.

Com o objetivo de esclarecer esse dilema, dois grandes estudos prospectivos e randomizados estão em andamento. O estudo do SWOG randomiza pacientes que atingiram níveis de PSA < 4 ng/ml, após um período de 7 meses de indução de bloqueio androgênico combinado. Um grupo segue com o bloqueio contínuo e o outro grupo segue a estratégia da intermitência, reciclando conforme o PSA. O outro estudo está sendo conduzido pelo National Cancer Institut of Canada (NCIC), que avalia a supressão androgênica intermitente após a radioterapia externa.

MANIPULAÇÃO HORMONAL DE SEGUNDA LINHA

O câncer de próstata metastático que apresenta progressão após a supressão hormonal inicial, muito freqüentemente é rotulado como um tumor hormônio-refratário. Entretanto, alguns pacientes ditos hormônio-refratários, freqüentemente ainda respondem a uma segunda manipulação hormonal, principalmente naqueles que recebem antiandrogênicos periféricos como tratamento inicial. As respostas que ocorrem são bem documentadas, sendo sustentada por uma revisão retrospectiva de que a manutenção da supressão hormonal, mesmo quando há progressão de doença, tem sido associada com um aumento de sobrevida global. Isto significa que há uma sub-população de doentes que ainda possuem uma hormônio-sensibilidade. Teoricamente, podemos supor que existam duas categorias de doentes que tenham progressão de doença com adequados níveis séricos de castração (< 30 a 50 ng/dl): andrógeno independente / hormônio-sensível e andrógeno independente / hormônio-insensível. Na verdade, esta subdivisão se dará de forma mais correta e melhor definida num cenário retrospectivo.

Com a manipulação hormonal de segunda linha podemos esperar apenas um benefício transitório, seja com o uso de antiandrogênicos periféricos ou com corticóide para ocasionar a supressão adrenal. Nesta situação, níveis de andrógeno ainda

continuam a ser produzidos por outros órgãos, especialmente pelas adrenais, porém em pequenas quantidades. Essa justificativa é a base teórica que sustenta uma nova manipulação hormonal diante de uma progressão de doença em vigência de hormonioterapia de primeira linha. Opções de tratamento hormonal para este grupo de pacientes incluem: bicalutamida em altas doses (150-200 mg) (20), nilutamida (21), corticóides (22) e megestrol (23). Outra possibilidade é o uso de aminoglutetimida, ketoconazole (24) e estrógenos (23), entretanto o risco de complicações digestivas e tromboembólicas e a possibilidade de desenvolver retenção hídrica tornam essas alternativas pouco atrativas.

Portanto, para pacientes orquiectomizados ou aqueles que faziam uso de análogos LH-RH somente, e que desenvolvem doença progressiva, é aconselhável adicionar um anti-androgênio periférico. Para os pacientes que desenvolvem progressão durante o BAT, a retirada do antiandrogênio periférico pode proporcionar taxas de resposta em um terço dos casos (25, 26). Para tal, antes de se pensar em trocar a medicação deve-se suspender a medicação por 4 semanas (flutamida) e dosar o PSA após. No caso de bicalutamida a suspensão deverá ser de 6 a 8 semanas em função da meia-vida. Quanto maior o tempo no qual o paciente utilizou o anti-androgênio periférico com resposta, maior a chance de se obter sucesso na retirada da medicação.

HORMONIORREFRATARIEDADE

Dispomos de algumas possibilidades terapêuticas para a hormônio-refratariedade; isótopos sistêmicos, bisfosfonatos e quimioterapia sistêmica. A história natural desta doença é caracterizada por uma predileção aos ossos e gânglios pélvicos, proporcionando problemas clínicos prevalentes como dor óssea, compressões medulares, linfedema de membros inferiores, obstrução urinária, anemia e caquexia.

ISÓTOPOS SISTÊMICOS

Nos casos de múltiplas metástases ósseas dolorosas que não apresentam alívio considerável da sintomatologia com as medidas de suporte habituais, uma alternativa a ser considerada é o tratamento com radioisótopos. Dois fortes argumentos sustentam esta indicação: atuação em todas as lesões ósseas e uma absorção seletiva nas lesões metastáticas, poupando, de certa forma, tecidos normais. Vários radioisótopos são empregados nestas situações: aqueles com tropismo ósseo (estrôncio; ⁸⁹Sr e fósforo; ³²P) e os conjugados (samário; ¹⁵³Sm e rênio; ¹⁸⁶Re). No Brasil, utiliza-se o Samário, visto que é um radioisótopo mais barato, porém deve-se estar atento para a pancitopenia. Numa revisão recente, Carrol não observou diferenças entre os diversos radioisótopos usados, no que concerne a eficácia e segurança (27). O alívio das dores ósseas é observado em até 70% dos casos, entretanto há de se considerar a toxicidade medular após esta intervenção.

O estudo de Porter demonstrou que os pacientes que receberam tratamento com estrôncio, tiveram um tempo maior livre da necessidade de irradiação futura, quando comparados com pacientes submetidos à radioterapia externa (28). Fraturas patológicas e compressões medulares contra-indicam esta modalidade terapêutica, bem como déficit de função renal, anemia severa e expectativa de vida inferior a 8 semanas.

BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são análogos orgânicos sintéticos do pirofosfato endógeno, no qual um átomo de carbono toma lugar do átomo central de oxigênio. Esta substituição confere

uma maior estabilidade, sendo resistente à hidrólise enzimática pelos osteoclastos. Ao lado do átomo de carbono foram adicionadas duas cadeias de estrutura variável. Uma dessas cadeias contém hidroxila, a qual tem uma alta afinidade por cristais de cálcio e mineral ósseo. A outra cadeia produz marcadas diferenças no potencial de reabsorção de diferentes bisfosfonatos (clodronato, alendronato, pamidronato, ibandronato e zoledronato). Estes compostos têm uma alta afinidade pela matriz óssea mineralizada, tornando-a mais resistente à dissolução pelos osteoclastos. Uma vez que os bisfosfonatos são depositados na superfície óssea, este composto é captado pelos osteoclastos que, por sua vez, estão comprometidos com a reabsorção óssea.

Especificamente o ácido zoledrônico tem se mostrado seguro e efetivo em pacientes com lesões osteolíticas e osteoblásticas, e tem demonstrado benefícios para pacientes com câncer de próstata durante diferentes estágios de progressão da doença (29, 30).

Aproximadamente 80% a 90% dos pacientes com câncer de próstata desenvolverão metástases ósseas, predominantemente do tipo osteoblástico. 16% dos pacientes não tratados desenvolverão fraturas não vertebrais e 8% apresentarão fraturas na coluna vertebral. A morbidade associada a estes eventos, seguramente deterioram a qualidade de vida destes pacientes.

Freqüentemente, o homem antes de desenvolver doença metastática óssea, desenvolve osteopenia. A diminuição da densidade mineral óssea ocorre em resposta a fatores etiológicos ainda desconhecidos e é agravada àqueles que se submetem a supressão androgênica, seja pela orquiectomia ou por agonista LH-RH. Portanto, é importante a cautela naquelas situações em que os agonistas LH-RH são utilizados por longos períodos, exigindo controle seriado da densidade mineral óssea. Na perspectiva de um agravamento da osteopenia, o uso de bisfosfonatos deve ser fortemente considerado (31).

Com o objetivo de definir um possível benefício do ácido zoledrônico nos pacientes hormoniorrefratários, Fred Saad e sua equipe do Centre Hospitalier de l'Université de Montreal do Canadá, conduziram um estudo randomizado duplo-cego que examinou a eficácia e segurança do ácido zoledrônico a cada 21 dias, em 643 homens com doença metastática óssea hormoniorrefratária. O estudo investigou os eventos esqueléticos (fratura patológica, necessidade de radioterapia e/ou cirurgia ou compressão medular) e a necessidade de mudanças do tratamento sistêmico para controlar a dor óssea. O grupo que recebeu o bisfosfonato teve uma redução em 25% de eventos esqueléticos, e de 41% de redução do número de fraturas patológicas. A dor óssea foi consistentemente de menor intensidade quando comparada com o grupo placebo. Este é o primeiro estudo que demonstra um real benefício do uso de bisfosfonato em câncer de próstata hormoniorrefratário, nos autorizando a incorporação desta estratégia na prática clínica diária (30). Na verdade, apenas o ácido zoledrônico proporciona estes benefícios. Estudos randomizados que envolveram o clodronato e o pamidronato (NCIC Pr06, Estudo INT 05 e Protocolo 032), não conseguiram estabelecer o mesmo benefício do ácido zoledrônico, em relação a diminuição dos eventos ósseos.

Uma outra vertente a ser explorada é o uso de ácido zoledrônico em pacientes metastáticos hormoniossensíveis, procurando estabelecer um eventual benefício. Até agora, não temos sustentação científica que considere a indicação de tratamento com bisfosfonatos nesta situação, entretanto o estudo CALGB/CTS0 90202 poderá responder esta questão.

O interesse no uso desta classe de drogas se apóia pela possibilidade teórica de haver uma inibição do desenvolvimento das metástases ósseas, sendo que mais recentemente essa tese tem sido corroborada em modelos animais (32). Portanto, estudos que agreguem bisfosfonatos de forma adjuvante são mandatórios, sobretudo em pacientes com doença localmente avançada.

QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA

Recentemente esta alternativa tem sido explorada por muitos investigadores, sugerindo benefícios reais até então duvidosos em câncer de próstata metastático. Ian Tannock desenvolveu um estudo randomizado que comparou mitoxantrona e prednisona à prednisona isolada, demonstrando a superioridade clínica do braço combinado no que se refere ao uso de analgésicos e aos escores de dor. Entretanto a sobrevida global e a resposta do PSA não foram modificadas (33). O estudo do "Cancer and Leukemia Group B" (CALGB) confirmou os resultados do estudo canadense.

Os taxanos, em estudos de fase II, têm sido mais efetivos que a mitoxantrona (34). Um estudo multiinstitucional patrocinado pela indústria farmacêutica (Estudo TAX 327) comparou docetaxel (dois esquemas de administração; semanal e a cada 21 dias) com mitoxantrona combinados com a prednisona. 1006 pacientes de 24 países foram recrutados num período de dois anos, com o objetivo de avaliar a sobrevida global e a qualidade de vida (FACT-P score). O grupo que recebeu docetaxel teve mais respostas em termos de diminuição da intensidade da dor (33% versus 22%), taxa de resposta do PSA (47% versus 32%) e aumento da sobrevida global (18,3 meses versus 16,5 meses). Ou seja, em todos os parâmetros avaliados, os pacientes foram beneficiados com o uso de docetaxel e prednisona a cada 21 dias (35).

Em 1999, o Southwest Oncology Group liderado por Petrylak, conduziu um estudo que comparou docetaxel e estramustine à mitoxantrone e prednisona (SWOG 99-16). Dos 770 pacientes recrutados, 338 foram randomizados para o braço com docetaxel e 336 para o braço controle com mitoxantrone. Em fevereiro de 2004 a análise final foi realizada, demonstrando uma diminuição de 20% do risco de morte e um aumento de 27% na sobrevida livre de progressão para o grupo de doentes que recebeu docetaxel e estramustine. Entretanto, a toxicidade foi importante, muito provavelmente em função do estramustine, levando-nos a questionar o uso desta droga (36). Estes dois últimos estudos consolidam o docetaxel como droga padrão para o câncer de próstata hormoniorrefratário. Todavia, questões ainda permanecem em aberto. Será que a adição de uma ou mais drogas, ao docetaxel, poderá melhorar os resultados do docetaxel e prednisona? Haveria sentido em agregar drogas inteligentes ao docetaxel? Como poderíamos diminuir a toxicidade do docetaxel? Como poderíamos evitar a quimiorresistência? Inúmeras outras perguntas estão aguardando respostas.

Thomas Beer publicou os resultados da associação de calcitriol ao docetaxel comparado com docetaxel e placebo em 250 pacientes com doença metastática hormoniorrefratária. Com um seguimento médio de 18,3 meses, observou-se um benefício significativo na sobrevida global para o grupo que recebeu calcitriol e docetaxel (23,5 meses x 16,4 meses) e uma tendência de maior resposta do PSA (37). O mais importante deste estudo é a ausência de uma maior toxicidade com esta associação.

Somente com estudos bem delineados e com um acelerado recrutamento de doentes (multiinstitucionais) poder-se-á fazer a diferença. Nesse sentido estamos no aguardo dos resultados de estudos que estão em andamento (quadro 3).

Quadro 3
Ensaio clínico

NOVOS ENSAIOS CLÍNICOS EM ANDAMENTO			
SWOG	Docetaxel / Imatinib	versus	Docetaxel
SWOG	Docetaxel / Atrasentam	versus	Docetaxel
EORTC	Docetaxel / Oblimersen	versus	Docetaxel
CALGB	Docetaxel / Bevacizumab	versus	Docetaxel
NOVACEA	Docetaxel / Calcitriol	versus	Docetaxel
NEXOS	Docetaxel / GVAX	versus	Docetaxel

E na falha aos taxanos?

Há outras drogas com atividade no câncer de próstata metastático androgênio-independente e que falharam ao uso de taxanos (38, 39, 40, 41, 42), entretanto nenhuma delas modificou a história natural da doença de base, colocando-as apenas como uma opção a ser eventualmente considerada em pacientes que ainda possuam uma condição clínica favorável e que sejam pedidores de tratamento.

Recentemente, Cora Sternberg e seus colaboradores relataram os resultados preliminares do estudo internacional SPARC (fase III), que comparou o uso de satraplatina com prednisona a placebo com prednisona em 950 pacientes hormônio-refratários que falharam a quimioterapia sistêmica. O objetivo principal foi a sobrevida livre de progressão. Esse novo composto platínico oral foi bem tolerado pelos pacientes e reduziu significativamente o risco de progressão de doença (43). Da mesma forma, Berger e seus colaboradores, em um estudo de fase II, avaliou o irrofulven em 134 pacientes nesse mesmo contexto. Os resultados foram encorajadores, garantindo explorar essa molécula em estudos de fase III (44).

PERSPECTIVAS

Infelizmente estamos aquém de uma possível solução para o problema da hormônio-refratariedade. Basicamente em função do nosso limitado conhecimento da biologia desta doença, da identificação de novos alvos terapêuticos, da precariedade no desenvolvimento de novas moléculas e do uso de critérios mais fiéis de resposta e benefício. Porém, podemos conjecturar em estratégias terapêuticas que envolvam: fatores de crescimento (imatinib, gefitinib, CCI-779), agentes antiapoptóticos anti bcl-2 como o oblimersen, terapias vacinais como o sipuleucel (células dendríticas) e o GVAX, inibidores da angiogênese (talidomida, bevacizumab, atrasentam), novos agentes (ixabepilona), inibidores de angioquinase (BIBF 1120), inibidores de proteosoma (PS-341) e pró-drogas PSA-ativadas (doxorubicina, taspigargina). Obviamente que todas estas alternativas possuem uma base teórica bem estabelecida, porém todas elas ainda detêm o cunho experimental.

Não obstante aos resultados, de certa forma medíocres, com a abordagem dita padrão, é nítido o avanço obtido nos últimos anos no tratamento do câncer de próstata. Muito da melhora nos resultados é reflexo de um maior refinamento no planejamento terapêutico global, em função de uma melhor seleção de pacientes, da identificação de fatores prognósticos e preditivos viabilizando uma proposta terapêutica mais adequada e racional. O foco central ao abordar um paciente com câncer de próstata metastático, é a busca de estratégias terapêuticas que resultem de um balanço apropriado entre a palição efetiva e uma toxicidade aceitável (45). Obviamente que se torna imperativa a individualização e a ampla discussão, com paciente e familiares, a respeito dos prós e contras de uma determinada opção de tratamento. Além disso, os objetivos a serem perseguidos (qualidade de vida, palição, sobrevida, etc...) devem ser definidos, antes de qualquer planejamento.

Com muita propriedade o normograma de Smaletz contribui enormemente, fornecendo elementos valiosos para a tomada de decisão (46). Smaletz e sua equipe desenvolveram um modelo prognóstico pré-tratamento para a sobrevida de pacientes com câncer de próstata metastático progressivo após a castração, com base em 409 pacientes tratados de junho de 1989 a janeiro de 2000. Os fatores selecionados foram: idade, performance clínica (índice de Karnofsky), PSA, hemoglobina, albumina, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina. Apesar do normograma possuir suas limitações, a concordância é alta e oferece uma boa informação sobre a probabilidade de sobrevida em 1 e 2 anos, podendo nos guiar na escolha do tratamento. Neste mesmo sentido, Halabi desenvolveu um modelo prognóstico semelhante (Normograma de Halabi) (47).

O estudo de fase III do CALGB, que procura demonstrar benefício na adição de bevacizumab ao docetaxel e prednisona, utiliza o modelo de Halabi para a estratificação dos pacientes.

Somente com estas premissas poderemos proporcionar o melhor de nossa arte para um determinado doente.

REFERÊNCIAS

1. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al.: American Society of Clinical Oncology Recommendations for the Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2927-2941.
2. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al.: Systematic Review and Meta-analysis of Monotherapy Compared with Combined Androgen Blockade for Patients with Advanced Prostate Carcinoma. *Cancer* 2002, (95) ; 361-376.
3. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF: Combined Androgen Blockade with Nonsteroidal Antiandrogens for Advanced Prostate Cancer: A systematic review. *Urology* 2001, 57: 727-732.
4. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer; An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000, 355: 1491-1498.
5. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al.: Bilateral Orchiectomy with or without Flutamide for Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 1998, 339: 1036-1042.
6. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM: Cost-effectiveness of Androgen Suppression Therapies in Advanced Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1731-1739.
7. Medical Research Council Working Party Investigators Group: Immediate versus Deferred Treatment for Advanced Prostatic Cancer; initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol* : 1997, 79: 235-246.
8. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al.: Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000, 132 (7) ;566-577.
9. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al.: Bicalutamide Monotherapy versus Flutamide plus Goserelin in Prostate Cancer: update results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002, 42 (5): 481-490.
10. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al.: Evaluation of Tamoxifen and Anastrozole in the Prevention of Gynecomastia and Breast Pain Induced by Bicalutamide Monotherapy of Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005 (23); 808-15.
11. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al.: Effect of Once-Weekly Oral Alendronate on Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007 (146); 416-24.
12. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al.: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001 (345); 948-55.
13. Smith MR, Eastham JA, Gleason DM, et al.: Randomized Controlled Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Non-metastatic Prostate Cancer. *J Urol* 2003 (169); 2008-12.
14. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al.: Randomized Controlled Trial of Annual Zoledronic Acid to Prevent Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist-Induced Bone Loss in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2007 (25); 1038-42.
15. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al.: Resistance Exercise in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2003 (21); 1653-59.
16. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al.: Megestrol Acetate for the Prevention of Hot Flashes. *N Engl J Med* 1994 (331) ; 347-52.

17. Goldenberg SL, Bruchosky N, Gleave M, et al.: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *J.Urol.* 1994; 151(5S):49.
18. Tunn UW, Kurek R, Kienle E, et al.: Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 2004, 171: 384, (abstr 1458).
19. Miller K, Steiner U, Lingnau A, et al.: Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* (25) 2007; 501 (abstract 5015).
20. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al.: CasodexR (200mg) for advanced prostate cancer: the natural vs. treated history of disease. *J Clin.Oncol.* 1997 (15) ; 2928-38.
21. Eastham JA, Sartor O.: Nilutamide response after flutamide failure in post-orchietomy progressive prostate cancer. *J Urol.* 1998; 159:990.
22. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, et al.: A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in the treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1990 (66); 655-58.
23. Pavone M, de Voogt HJ, Viggiano G, et al.: Comparison of diethylstilbesterol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate, and estramustine phosphatase used for the treatment of advanced prostate cancer: Final analysis of a randomized phase III trial of the EORTC. *J Urol* 1986 (135); 624-31.
24. Trump DL, Havlin KH, Messing EM, et al.: High-dose ketoconazole in advanced in hormone-refractory prostate cancer: endocrinologic and clinical effects. *J Clin Oncol* 1989 (17) ; 1093-98.
25. Kelly WK, Scher HI. : Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal. *J Urol* 1993 (149) ; 607-09.
26. Huan SD, Gerridzen RG, Yau JC et al.: Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. *Urology.* 1997 (49); 632-34.
27. Carrol PR, Altwen J, Cockett M, et al.: Management of Disseminated Prostate Cancer. In 3rd International Consultation on Prostate Cancer. Paris 2003; 251-284.
28. Porter AT, McEwan AJ.: Strontium-89 as an Adjuvant to External Beam Radiation Improves Pain Relief and Delays Disease Progression in Advanced Prostate Cancer; results of a randomised controlled trial. *Semin Oncol* 1993 (20) Suppl 2; 38-43.
29. Lipton A, Small E, Saad F, et al.: The New Bisphosphonate, ZOMETA (zoledronic acid), decreases Skeletal Complications in both Osteolytic and Osteoblastic Lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002 (20 Suppl 2); 45-54.
30. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: A Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 (94) ; 1458-68.
31. Smith MR. Osteoporosis During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Urology* 2002 (60 Suppl 1); 79-85.
32. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al.: Zoledronic Acid Exhibits Inhibitory Effects on Osteoblastic and Osteolytic Metastases of Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2003 (9); 295-306.
33. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al.: Chemotherapy with Mitoxantrone plus Prednisone or Prednisone Alone for Symptomatic Hormone-resistant Prostate Cancer; A Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996 (14); 1756-64.
34. Petrylak DP: Docetaxel in Hormone Refractory Prostate Cancer. *Semin Oncol* 2000 (27 Suppl 3); 24-29.
35. Tannock IF, De Wit R, Berry W, et al.: Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004 (351); 1502-12.
36. Petrylak D, Tangen P, Hussain M, et al.: SWOG 99-16: Randomised Phase III trial of Docetaxel/Estramustine versus Mitoxantrone/Prednisone in Men with Androgen-independent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004 (351); 1513-20.
37. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al.: Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol* 2007 (25); 669-74.
38. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin.Oncol* 1996 (14); 1756-64.
39. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999 (18); 2506-13.
40. Sella A, Kilbourn R, Amato R, et al.: Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin.Oncol* 1994 (12); 683-88.
41. Canobbio L, Guarnieri D, Miglietta L, et al.: Carboplatin in advanced hormone refractory prostatic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993 (29); 2094-96.
42. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, et al.: Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993 (72); 625-28.
43. Sternberg CN, Petrylak D, Witjes F, et al.: Satraplatin (S) demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPC: Results of a randomized phase III trial *J Clin Oncol* 2007 (25) 18S; abstract 5019.
44. Berger ER, Ciuleanu T, Hart L, et al.: Results of a randomized phase II study of irifolven in hormone-refractory prostate cancer patients that have failed first-line docetaxel treatment *J Clin Oncol* 2007 (25) 18S; abstract 5068.
45. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al.: American Society of Clinical Oncology: Recommendations for the Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2004 (22); 2927-41.
46. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al.: Normogram for Overall Survival of Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer After Castration. *J Clin Oncol* 2002 (20); 3972-3982.
47. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al.: Prognostic Model for Predicting Survival in Men with Hormone-refractory Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2003 (21); 1232-1237.