

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**LEANDRO ROQUE MADEIRA**

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

**Ribeirão Preto  
2017**

LEANDRO ROQUE MADEIRA

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

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

Orientador: Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes

Ribeirão Preto

2017

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

### **Ficha Catalográfica**

Madeira, Leandro Roque

Revisão sistemática entre abiraterona e enzalutamida no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração metastática 47 págs.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP - Departamento de Clínica Médica. Área de Concentração: Clínica Médica: Investigação Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes

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

MADEIRA, Leandro Roque

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

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

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

**Banca Examinadora**

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

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

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

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

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

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

*Aos meus pais, Elizabete e Josemberg, que lutaram para que seus filhos pudessem concluir uma faculdade, pois acreditaram na educação como meio transformador.*

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

*Às minhas irmãs, Alessandra e Adriana, que sempre me apoiaram em minha caminhada.*

## **Agradecimentos**

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

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

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

A Maria Claudia Propheta Alves, Secretária do Programa de Mestrado Profissional em Organizações de Saúde Pós-Graduação pela amizade, paciência, ajuda e orientações.

A todos os meus gestores que tive a desde o início até a finalização desse projeto, que me incentivaram e me permitiram adequar os horários de trabalho com a realização desse sonho.

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

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

## **Agradecimento Especiais**

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

À minha então gestora no início desse projeto, amiga e grande incentivadora **Gabriela Romariz**. Muito obrigado por me estimular a sempre buscar o aperfeiçoamento e conhecimento.

Com certeza vocês foram responsáveis por tornar meu sonho realidade.



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

Nelson Mandela

## RESUMO

MADEIRA, L. R. **Revisão sistemática entre abiraterona e enzalutamida no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração.** 2017. 47f. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

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

**Métodos:** A pesquisa bibliográfica foi realizada em março de 2016 nas bases da Pubmed, Google Acadêmico, SibUSP e ClincialTrials.gov. Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados “prostate cancer metastatic resistant”, “prostate cancer”, “abiraterone” e enzalutamide”, restringido a estudos clínicos randomizados fase III, duplo cego e multicêntrico, publicados no idioma inglês, espanhol, italiano e português. Os estudos selecionados foram analisados de forma independente por LRM e AAN. Os critérios para análise foi a sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e o tempo até a progressão do PSA (TP PSA), após e previamente ao uso de docetaxel.

**Resultados:** Foram identificados 53 estudos e, aplicando os critérios de inclusão, foram selecionados quatro estudos, que juntos somaram uma população de 5.199 (2.394 pacientes após quimio e, 2.805 pacientes virgens de quimioterapia com docetaxel). Em relação a SG a abiraterona reduziu o risco de morte em 26% após quimio (HR 0,74 95% IC 0,64-0,86) e 19% na pré quimio (HR 0,81 95% IC 0,70-0,93), e a enzalutamida reduziu em 37% após quimio (HR 0,63 95% IC, 0,53-0,75) e 23% na pré quimio (HR 0,77 95% IC 0,67-0,88). Em relação a SLPr abiraterona retardou a progressão da doença em 34% após quimio (HR 0,66 95% IC 0,58-0,76) e 48% na pré quimio (HR 0,52 95% IC 0,45-0,61), e a enzalutamida em 60% após quimio (HR 0,40 95% IC 0,35-0,47) e 68% na pré quimio (HR 0,32 95% IC 0,28-0,36). Abiraterona aumentou o tempo até a progressão do PSA em 64% após quimio (HR 0,36 95% IC 0,28-0,47) e 50% na pré quimio (HR 0,50 95% IC 0,43-0,58, e a enzalutamida em 75% após quimio (HR 0,25 95% IC 0,20-0,30) e 83% na pré quimio (HR 0,17 95% IC 0,15-0,20).

**Conclusão:** Tanto abiraterona quanto enzalutamida demonstraram melhores resultados no aumento da SG, da SLPr e do TP PSA no tratamento de pacientes com CPMRC. Devido diferenças nos critérios de inclusão e grupos comparadores dos estudos de abiraterona e enzalutamida, não é possível uma análise direta entre tais medicamentos e, algumas questões como qual melhor estratégia de tratamento na

pré e pós quimio com docetaxel e o sequenciamento ideal para o tratamento do CPMRC não são respondidas, sendo assim o cenário ideal um estudo *head to head*.

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

## ABSTRACT

MADEIRA, L. R. **Systematic review of abiraterone and enzalutamide in the treatment of patients with castration-resistant metastatic prostate cancer**. 2017. 47f. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017

**Introduction:** Castrate-resistant metastatic prostate cancer presents survival less than 30% in five years, and the only treatment available until then was docetaxel. With the greater understanding of mechanisms of resistance to the therapies used, new drugs were developed, among them the abiraterone acetate that acts in the blockade of the 17- $\alpha$ -dehydrogenase-hydroxysteroid enzyme, and the enzyme that acts directly on androgen receptors. We performed a systematic review of studies evaluating the efficacy and safety of abiraterone plus prednisone and of enzyme adduct in patients with CPMRC in two scenarios after docetaxel use and prior to the use of docetaxel.

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

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

**Conclusion:** Both abiraterone and enzalutamide showed better results in increasing SG, SLPr and TP PSA in the treatment of patients with CPMRC. Due to differences in the inclusion criteria and comparator groups of the abiraterone and enzalutamide, a direct analysis of these drugs is not possible. In addition, some questions such as the best treatment strategy in pre and post chemo docetaxel and the optimal sequencing for the treatment of CPMRC not answered, so the ideal scenario is a head-to-head study.

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

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Frequência de casos novos, por sexto, dos dez tipos de câncer mais incidentes (exceto de pele não melanoma) estimados para 2014 .....	16
Tabela 1 - A classificação Tumor Nodo Metástase (TNM) para câncer de próstata .....	19
Tabela 2 - Classificação de acordo com o grupo de risco dos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata .....	21
Figura 2 - Fluxograma dos estudos identificados e avaliados durante a revisão.....	34
Tabela 3 – Compilado dos estudos em relação aos desfechos investigados e avaliação da qualidade metodológica segundo a escala de Jadad.....	35
Tabela 4 - Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos para parametrizar os dados no modelo segundo a escala de Jadad .....	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AA	Acetato de Abiraterona
AR	Receptor de Andr�geno
CAP	Câncer de Próstata
CPMRC	Câncer de Próstata Metastático Resistente a Castra�o
CPRC	Câncer de Próstata Resistente a Castra�o
DHT	Dihidrotestosterona
ENZ	Enzalutamida
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
LHRH	Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante
PSA	Prostate Specific Antigen
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SLP	Sobrevida Livre de Progressão Radiológica
TP PSA	Tempo até a Progressão do PSA

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1 Epidemiologia do câncer de próstata .....	16
1.2 Etiologia e Fatores de risco do câncer de próstata .....	17
1.3 Diagnóstico do câncer de próstata .....	18
1.4 Sinais e Sintomas do câncer de próstata .....	18
1.5 Classificação e estadiamento do câncer de próstata .....	18
1.6 Tratamento do câncer de próstata de acordo com o grupo de risco .....	21
1.7 O Câncer de próstata metastático .....	22
1.8 O câncer de próstata metastático resistente à castração .....	23
1.9 A importância dessa revisão .....	27
<b>2 OBJETIVO</b> .....	28
2.1 Objetivo geral .....	28
2.2 Objetivo específicos .....	28
<b>3 MÉTODO</b> .....	29
3.1 Critérios de inclusão de estudos para revisão .....	29
3.1.1 Tipos de estudos .....	29
3.1.2 Tipos de participantes .....	29
3.1.3 Tipos de intervenções .....	29
3.1.4 Tipos de desfechos avaliados .....	29

3.2 Identificação dos estudos .....	30
3.2.1 Buscas eletrônicas .....	30
3.3 Seleção de estudos .....	30
3.4 Extração e gerenciamento de dados .....	30
3.5 Avaliação dos riscos de vieses .....	30
3.6 Quantificações dos efeitos das Intervenções .....	31
3.7 Unidade de análise .....	31
3.8 Análise de cenário tratamento .....	31
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
4.1 Resultados das buscas.....	32
4.2 Estudos incluídos .....	33
4.2.1 Desenhos dos estudos .....	33
4.2.2 Pacientes e período de inclusão .....	34
4.2.3 Intervenções .....	35
4.2.4 Desfechos avaliados .....	37
4.3 Riscos de vieses dos estudos incluídos .....	37
4.3.1 Viés de seleção .....	37
4.3.2 Viés de avaliação .....	38
4.3.3 Dados de resultados incompletos (tendenciosidade) .....	38
4.4 Estudos excluídos .....	38
4.5 Efeitos das Intervenções .....	38
4.5.1. <i>Sobrevida Global (SG)</i> .....	38
4.5.2 <i>Sobrevida livre de progressão (SLP)</i> .....	38
4.5.3 <i>Tempo até a progressão do PSA (TP PSA)</i> .....	39
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>43</b>



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia do câncer de próstata

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

Assim como no Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, o CAP é a neoplasia mais frequente nos homens com estimativa de 61.200 novos casos para o ano de 2014 (JEREZ-ROIG et al., 2014).

A mortalidade desse tipo de neoplasia é relativamente baixa, ocupando a 15ª posição entre todos os tipos de cânceres, e atualmente acredita-se que teremos no Brasil aproximadamente 13 mil mortes por essa doença a cada ano. O CAP é considerado de bom prognóstico desde que diagnosticado precocemente, e a sobrevida em cinco anos desse tipo de neoplasia varia entre 60% a 95% ao redor do mundo. No Brasil a sobrevida vem se elevando a cada década chegando aos atuais 95% em cinco anos (BRASIL, 2014).

No Brasil, o Ministério da Saúde não recomenda programas de rastreamento para o CAP, toque retal e dosagem de PSA (Antígeno Prostático Específico), pois existem incertezas se há benefícios associados a essa prática. Assim, as ações para conter essa grave doença devem ser focadas na prevenção primária e diagnóstico precoce (INCA, 2016).

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

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

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

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

Basicamente o CAP se apresenta sob duas formas: o histológico ou latente e o clínico ou invasivo, sendo a forma clínica a mais frequente e incide em 70% dos homens acima de 50 anos. A etiologia do CAP é desconhecida, embora alguns fatores de risco tenham sido identificados.

Os principais fatores de risco para o CAP são: idade, histórico familiar de câncer e etnia, porém, o único fortemente estabelecido é a idade, uma vez que somente cerca de 1% do diagnosticados com a doença são homens abaixo dos 50 anos, e a grande maioria dos acometidos por essa neoplasia são de homens com mais de 65 anos de idade (AMORIM et al., 2011).

O CAP familiar é definido como a ocorrência dessa condição em um homem com um ou mais familiares afetados pela doença. Uma pequena população de indivíduos (cerca de 9%) tem câncer de próstata hereditário verdadeiro, definido por três ou mais familiares afetados, a ocorrência desta condição em 3 gerações sucessivas ou, no mínimo, dois familiares com doença diagnosticada antes dos 55 anos (CARTER et al., 1992).

É interessante observar que os negros são o grupo racial com a maior incidência e formas mais agressivas da doença. Esse fato contrasta com a incidência de câncer de próstata clínico, que varia entre as áreas geográficas, sendo mais alta nos Estados Unidos e países nórdicos da Europa e baixa no sudeste da Ásia (MELO; TEIXEIRA; CARVALHO, 2013).

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

Em resumo, fatores hereditários são importantes no desenvolvimento do câncer de próstata clínico e fatores exógenos podem ter um importante impacto no risco (ZARIDZE; BOYLE, 1987).

## 1.2 Diagnóstico do câncer de próstata

Para a confirmação do CAP é necessário realizar um estudo histopatológico do tecido obtido através de biópsia da próstata que deve ser considerada sempre que houver anormalidades no toque retal ou na dosagem do PSA, (RHODEN; AVERBECK, 2009).

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

Um valor de PSA acima de 10 ng/ml há indicação formal para biópsia. Já para valores identificados entre 4-10 ng/ml deve-se também levar em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total (FAGUNDES, 2002).

## 1.4 Sinais e Sintomas do câncer de próstata

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

Já a fase avançada da doença pode ser caracterizada por um quadro de dor óssea, sintomas urinários e, quando mais grave, como infecções generalizadas e/ou insuficiência renal causando também urina sanguinolenta e retenção urinária. (SROUGI et al., 2008).

## 1.5 Classificação e estadiamento do câncer de próstata

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

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

**Tabela 1 - A classificação Tumor Nodo Metástase (TNM) para câncer de próstata**

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

Fonte: SOBIN, L. H. Gallbladder Cancer. **TNM Classification of Malignant Tumours**, 6th edn. Sobin LH, Wittekind C. ed. 2002.

O estadiamento do CAP se baseia em quanto às células analisadas são diferentes das células normais, quanto maior essa diferença maior é o indicativo de agressividade do tumor. E assim, são baseadas em cinco critérios (Sobin, 2002):

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

Existem dois tipos de estadiamento para o CAP: o estadiamento clínico que é baseado no exame físico (toque retal), exames laboratoriais, biópsia e exames de imagens e, é a melhor estimativa para extensão da doença. E o estadiamento patológico, que é baseado na análise do tecido retirado quando há realização da

cirurgia, e o estadiamento pode mudar após análise do tecido retirado (HEIDENREICH et al., 2002).

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

Grau 1 - A próstata cancerosa se parece muito com o tecido normal. As glândulas são pequenas, bem-formadas e muito próximas.

Grau 2 - O tecido ainda possui glândulas bem formadas, mas elas são maiores e possuem maior quantidade de tecido entre cada uma.

Grau 3 - O tecido ainda possui glândulas reconhecíveis, mas as células são mais escuras. Em uma magnificação maior, algumas destas células deixaram as glândulas e estão começando a invadir o tecido circundante.

Grau 4 - O tecido possui poucas glândulas reconhecíveis. Muitas células estão invadindo o tecido circundante.

Grau 5 - O tecido não possui glândulas reconhecíveis.

---

Dessa forma se pode classificar em:

- Pontuação 4 ou menor (G1): Células bem diferenciadas, bom prognóstico, pouco risco de complicações. Pode ser um achado acidental em uma cirurgia para remover parte da hiperplasia benigna de próstata. Acompanhamento anual.
- Pontuação 5 a 7 (G2): Células moderadamente diferenciadas, prognóstico menos previsível. O paciente deve decidir se quer remover a próstata para evitar complicações ou não.
- Pontuação 8 ou maior (G3): Células muito irregulares, invasor, câncer de alto grau. Mal prognóstico por maior risco de complicações e metástases, a próstata deve ser removida (EPSTEIN et al., 2005).

Há uma grande chance de haver metástases ósseas, caso o ultrapasse a dosagem de PSA é  $> 20\text{ng/mL}$  e de tumores indiferenciados (BOORJIAN et al., 2008). Assim, os pacientes são classificados em baixo, médio e alto risco de acordo com o valor de PSA e dados da biópsia, inclusive o escore de Gleason (PETTUS et al., 2008).

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

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

Fonte: PETTUS et al. Risk stratification for positive lymph nodes in prostate cancer. **Journal of endourology**, v. 22, n. 5, p. 1021-1026, 2008.

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

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

Os pacientes com CAP de baixo risco e risco intermediário são aqueles cuja doença está localizada na próstata, com baixo PSA e escore de Gleason menor ou igual a 7. Se a doença se encontra localizada (somente na próstata), é indicado a cirurgia de retirada da próstata ou radioterapia, associada a hormonioterapia, para o bloqueio na produção dos hormônios masculinos (PARTIN et al., 1997).

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

Há outros procedimentos para pacientes de baixo risco, como a radioterapia que é uma boa opção para controle oncológico, porém como complicações lesões actínicas que pode aparecer no decorrer dos anos, hormonioterapia e a vigilância ativa (POMMIER et al., 2007)

A vigilância ativa é uma opção que vem crescendo bastante no tratamento de pacientes de baixo risco e baixo volume tumoral e, nos pacientes que não sejam candidatos a nenhum outro tipo de tratamento. O objetivo é a exposição ao menor risco entre os diversos tipos de tratamentos que podem ser oferecidos à pessoa com CAP (DALL'ERA et al., 2008).

Mas, uma vez que a doença já invadiu os órgãos ao redor da próstata ou quando há metástases, o tratamento é focado na supressão androgênica (a cura não é mais possível): orquiectomia bilateral (tratamento padrão-ouro); análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH); estrógenos; antiandrogênicos puros ou mistos (flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona) e mais recentemente novos medicamentos que inibem a produção dos hormônios de forma mais potente e com poucos efeitos colaterais (MOUL et al., 2004).

Cada vez mais as estratégias de tratamento visam não somente o controle oncológico da doença em si, mas também a manutenção da qualidade de vida, principalmente na fase metastática da doença (MOINPOUR et al., 2008).

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

Se o paciente está com a câncer de próstata na fase metastática não é mais possível fazer tratamento local (seja prostatectomia radical ou radioterapia). O tratamento mais indicado nesse caso é um tratamento sistêmico, seja através da castração cirúrgica ou castração medicamentosa e o bloqueio hormonal (DROZ; CHALADAJ, 2008).

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

Nos pacientes de alto risco a terapia medicamentosa geralmente é a escolhida devido a agressividade da doença, mesmo ainda que não haja a presença de metástase (DROZ; CHALADAJ, 2008).

Quando há metástases ósseas localizadas que provocam muita dor, podemos lançar mão de radioterapia externa paliativa, com objetivo de analgesia. Porém, quando há metástases múltiplas e já disseminadas, o controle com radioterapia externa torna-se mais difícil, sendo eventualmente indicada a utilização de radioisótopos (DROZ; CHALADAJ, 2008).

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

É sabido que as células do câncer de próstata dependem da sinalização do receptor de andrógeno (AR) para seu crescimento e sobrevivência. Seguindo esse raciocínio, a terapia de privação androgênica é o padrão de tratamento para o CAP na fase avançada ou metastático. Mas, mesmo que inicialmente mais de 90% dos pacientes respondam a privação androgênica, com o tempo muitos tumores se tornam refratários e resistentes a castração.

A resistência ao tratamento com hormonioterapia é uma fase da doença na qual, mesmo com o bloqueio androgênico, os pacientes podem variar desde aqueles assintomáticos e sem metástases, somente elevação do PSA até os gravemente debilitados pelos sintomas e pelo volume e agressividade da doença (OEFELIN; AGARWAL; RESNICK, 2004).

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

Níveis de testosterona < 50 ng/ml

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

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

- Inibidores dos sinais do AR: Abiraterona e Enzalutamida
- QT citotóxica: Docetaxel e Cabazitaxel
- Imunoterapia: Sipuleucel-T 4.

Os pacientes com CAP que estão em tratamento com bloqueio hormonal podem ficar grandes períodos em remissão, porém cedo ou tarde ocorrerá progressão da doença, caracterizando a fase denominada de escape hormonal ou *Câncer de Próstata Resistente a Castração* (CPRC). Esses pacientes que apresentaram elevação do PSA e/ou alguma evidência clínica de progressão da doença, mesmo com níveis dosados de testosterona baixos (OEFELEIN; AGARWAL; RESNICK, 2004).

A sobrevida dos pacientes CPRC sem metástase óssea pode chegar a 40 meses. Porém, nos casos em que há presença de metástase óssea, essa sobrevida pode ser reduzida para aproximadamente de 24 meses. E infelizmente a chance de um paciente com doença resistente a castração sem metástases desenvolvê-la é em média de 33% em dois anos (OEFELEIN; AGARWAL; RESNICK, 2004).

O câncer de próstata metastático resistente a castração (CPMRC) até pouco tempo atrás era considerado refratário à quimioterapia, como tratamento somente poderia ser realizado a palição para aliviar os sintomas do paciente. Foi no final da década de 90 que a Mitoxantrona, associado a prednisona ofereceu melhor qualidade de vida, em relação ao uso de prednisona sozinha, mesmo que sem ganhos comprovados de sobrevida e tornou-se padrão nessa fase da doença (TANNOCK et al., 1996).

Já, o início dos anos 2000 o docetaxel através de 2 grandes estudos clínicos, o SWOG 9916 (avaliação estramustina/docetaxel vs mitoxantrona/prednisona) e TAX 327 (investigação docetaxel/prednisona vs mitoxantrona/prednisona), comprovou benefício aumentando em média 2 meses a sobrevida global (SG) dos pacientes com CPMRC. A partir de então, a terapia com docetaxel é o tratamento quimioterápico de primeira linha para pacientes diagnosticados com CPMRC (TANNOCK et al., 2004).

Após o estabelecimento de docetaxel como terapia de padrão ouro, que se busca desenvolver novos medicamentos para uso prévio e posterior ao tratamento de primeira linha com docetaxel, e que deem uma melhor qualidade de vida aos pacientes nesse estágio de doença. Novos agentes com atividade promissora e perfis de toxicidade favoráveis têm sido investigados nos campos da terapêutica hormonal, citotóxica, alvo e imunologia (DI LORENZO et al., 2010).

E foi em 2010, que o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização de dois novos medicamentos para o tratamento do CPMRC - Sipuleucel-T e cabazitaxel (Jevtana). Aproximadamente um ano após, mais exatamente em abril de

2011 foi aprovado o acetato de abiraterona (Zytiga) e no ano seguinte, em 2012, a aprovação da enzalutamida (Xtandi).

Em menos de 3 anos tivemos então uma das maiores evoluções entre todos os tipos de cânceres, abrindo-se novas perspectivas para os médicos no tratamento de pacientes com CPMRC (CERSOSIMO, 2012).

### Docetaxel

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

Para os doentes com CPMRC o docetaxel foi por muitos anos o tratamento padrão de primeira linha. Segundo algumas pesquisas, a classe médica acredita que até 80% dos doentes resistente ao docetaxel recebem quimioterapia de 2ª linha. Sendo assim, foi buscado alguns tratamentos em 2º linha, como a mitoxantrona, estramustina e outros citotóxico, mas que devido à ausência de benefício na sobrevida global e ao aparecimento de novos fármacos viram o seu papel diminuído no tratamento do CPMRC metastático. (PETRYLAK et al.; 2004).

### Sipuleucel-T

Nos EUA o Sipuleucel-T foi aprovado para o tratamento de homens com CPMRC assintomáticos ou minimamente sintomáticos, sem evidência de metástase visceral, com boa performance status e esperança média de vida de pelo menos 6 meses. O elevado custo econômico e a complexidade clínica associados ao uso desta vacina parecem limitar a sua utilização (COLLOCA; VENTURINO; CHECCAGLINI, 2012).

### Cabazitaxel

O cabazitaxel é um taxano semissintético desenvolvido para ultrapassar a resistência ao docetaxel. Estudos pré-clínicos mostraram que este agente tem uma atividade antitumoral igual ou superior ao docetaxel, inclusive em células resistentes ao próprio docetaxel. A combinação entre cabazitaxel mais prednisona aumentou em 2,7 meses a sobrevida global dos pacientes com CPMRC comparado com a mitoxantrona mais prednisona. Um modesto aumento na sobrevida global, mas

uma quimioterapia que compromete em muito a qualidade de vida dos pacientes devido à alta toxicidade (DE BONO et al., 2010).

Vimos que a sinalização através do receptor de androgénios é crucial para que os tumores da próstata progridam mesmo sob privação de androgênica. É sabido que mesmo a castração (química ou cirúrgica), locais como as suprarrenais ainda mantêm a produção de baixos níveis de androgénios de forma contínua.

Alguns tumores ainda podem adquirir a capacidade de converter os esteroides adrenais em androgénios, mantendo assim o nível suficiente à ativação do receptor de androgénios. A inibição da produção dos androgénios e da sinalização mediada pelo seu receptor constituem estratégias terapêuticas importante na terapêutica do CPMRC (MOLINA; BELLDEGRUN, 2011).

#### Acetato de abiraterona

O acetato de abiraterona (AA) é um inibidor seletivo da biossíntese androgênica que bloqueia de forma potente o citocromo P450 (CYP17) e, desta forma, inibe a conversão do colesterol em testosterona e dihidrotestosterona (DHT). Por inibir a via bioquímica do colesterol e para prevenir a insuficiência suprarrenal, o AA deve sempre ser administrado com prednisona. A eficácia da abiraterona demonstrada no estudo COU-AA-301 (DE BONO, 2011), cuja população de 1200 indivíduos previamente tratados e que foram selecionados aleatoriamente em dois grupos - AA e prednisona vs placebo e prednisona.

Verificou-se um benefício na sobrevida global de 14,8 meses vs 10,9 meses no grupo que recebeu abiraterona (HR = 0,65,  $p < 0,001$ ), o que provou a sua eficácia na abordagem do doente pós docetaxel (DE BONO et al., 2011).

Já no estudo COUAA-302, 1088 homens assintomáticos ou minimamente sintomáticos não sujeitos a quimioterapia com docetaxel foram randomizados em dois grupos - AA e prednisona vs placebo e prednisona. Neste estudo verificou-se uma diferença estatística do CPMRC significativamente na sobrevida livre de progressão (SLP) entre os dois grupos: 8,3 meses para o grupo placebo vs 16,5 meses para o braço tratado com AA ( $p < 0,001$ , HR = 0,53). De forma semelhante foram observados resultados favoráveis na SG e nos endpoints secundários como tempo até uso de opiáceos, progressão do PSA e qualidade de vida, (RYAN et al., 2013).

## Enzalutamida

Previamente conhecida como MDV3100, a enzalutamida é antagonista do AR que demonstrou em estudos pré-clínicos ter um mecanismo de ação diferente, ela se liga ao AR dentro da célula, inibindo sua translocação para o núcleo e ligação com a molécula de DNA. Com isso, ela inibe a síntese de fatores essenciais para a multiplicação celular

No ensaio de fase III AFFIRM foi para comparado a eficácia e segurança da enzalutamida versus placebo em 1200 doentes com CPMRC previamente sujeitos a quimioterapia com docetaxel. Este estudo foi interrompido precocemente, quando se verificou-se um benefício significativo na sobrevida global no braço enzalutamida: 18,4 meses versus 13,6 meses para o placebo (SCHER et al., 2012).

Em outro estudo de fase III, o PREVAIL agora no cenário prévio ao uso de quimioterapia 1.717 pacientes com CPMRC demonstrou um benefício estatisticamente significativo de enzalutamida em relação ao placebo, alcançando SG com uma redução de 29% no risco de morte] e sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) com uma redução de 81% do risco de progressão radiográfica ou morte (BEER et al., 2015).

Esses dois novos medicamentos, AA e ENZ em ambos cenários (pré e pós quimioterapia com docetaxel), tiveram um desempenho clínico comprovadamente através dos seus respectivos estudos fase III não somente em SG e SLP, mas também tiveram êxito numa parte importante do tratamento dos pacientes com CPMRC que é a manutenção da qualidade de vida.

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

Atualmente, com a introdução de novos agentes farmacológicos para o tratamento do CPMRC temos um cenário mais favorável a esse tumor se comparado ao início dessa década, ampliando em muito a possibilidade de os portadores de CPMRC viverem mais e com uma melhor qualidade de vida.

Porém, como ambas drogas foram desenvolvidas praticamente no mesmo período de tempo (não havendo comparação direta) e seus braços comparadores nos estudos serem diferentes uns dos outros, surgem algumas dúvidas como qual medicação seria melhor para cada perfil de paciente e em qual fase do tratamento do CPMRC (seja pré ou pós docetaxel).

Portanto, faz-se necessário uma revisão sistemática com os estudos até então disponíveis para que possamos extrair, de acordo com os desfechos clínicos importantes para os pacientes em tratamento para CPMRC, uma melhor estratégia de tratamento que possa vir a auxiliar os médicos e gestores de saúde no enfrentamento dessa importante doença.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a eficácia e segurança do uso de abiraterona mais prednisona e enzalutamida, em pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração, nos pacientes já tratados e não tratados previamente com docetaxel.

### **2.2 Objetivos Específicos**

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

## **3 MÉTODOS**

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

#### *3.1.1 Tipos de estudos*

Ensaio clínicos prospectivos, randomizados, fase III, multicêntrico, duplo cego os quais usaram abiraterona ou enzalutamida no tratamento pacientes com CPMRC.

#### *3.1.2 Tipos de participantes*

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

### 3.1.3 Tipos de intervenções

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

### 3.1.4 Tipos de desfechos avaliados

**A sobrevida global (SG)**, definida como o tempo a partir da data da randomização até a data de morte por qualquer causa (EISENHAUER et al., 2009).

**Sobrevida livre de progressão (SLP)**, é o tempo entre a data da randomização até a data de progressão do tumor ou morte por qualquer causa (EISENHAUER et al., 2009).

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

## 3.2 Identificação dos estudos

### 3.2.1 Buscas eletrônicas

Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados na pesquisa: (metastatic castration-resistant prostate cancer; abiraterone; enzalutamida). Os critérios de pesquisa foram limitados ao idioma inglês, espanhol, italiano e português, e se restringiu aos estudos realizados em humanos. As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas (Pubmed, SibUsp, Google Acadêmico, ClinicalTrials.gov) no mês de março de 2016, abrangendo publicações de março de 2011 a fevereiro de 2016, nos idiomas Inglês, Espanhol, Italiano e Português:

## 3.3 Seleção de estudos

Os estudos foram selecionados, conforme orientação do Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas das intervenções (HIGGINS; DEEKS, 2008) e, posteriormente:

- Agruparam-se resultados de busca;
- Examinaram-se títulos e resumos para descartar relatórios irrelevantes;

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

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

Dois revisores (LRM e AAN) extraíram, de forma independente, todos os dados relativos às intervenções estudadas. Os dados extraídos e a avaliação construída de acordo com o Manual *Cochrane* de Revisões Sistemáticas das intervenções (HIGGINS; DEEKS, 2008).

### **3.5 Avaliação dos riscos de vieses**

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

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

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

### **3.6 Quantificações dos efeitos das Intervenções**

Para todos os desfechos “tempo até um evento” tais como a SG, SLPr e TP PSA foi utilizada a taxa de risco (HR), uma vez que é considerada a estatística mais adequada. Os valores foram extraídos das próprias publicações (PARMAR; TORRI; STEWART, 1998).

### **3.7 Unidade de análise**

Foram considerados estudos que incluíram dois grupos em paralelo (tratamento e controle) e uma medida de desfecho para cada paciente (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2008).

### **3.8 Análise de cenário tratamento**

As análises foram realizadas divididas por cenário. Agrupamos estudos que avaliaram os pacientes após tratamento com docetaxel e estudos que avaliaram o tratamento de pacientes previamente ao uso de quimioterapia com docetaxel, segundo os comparadores:

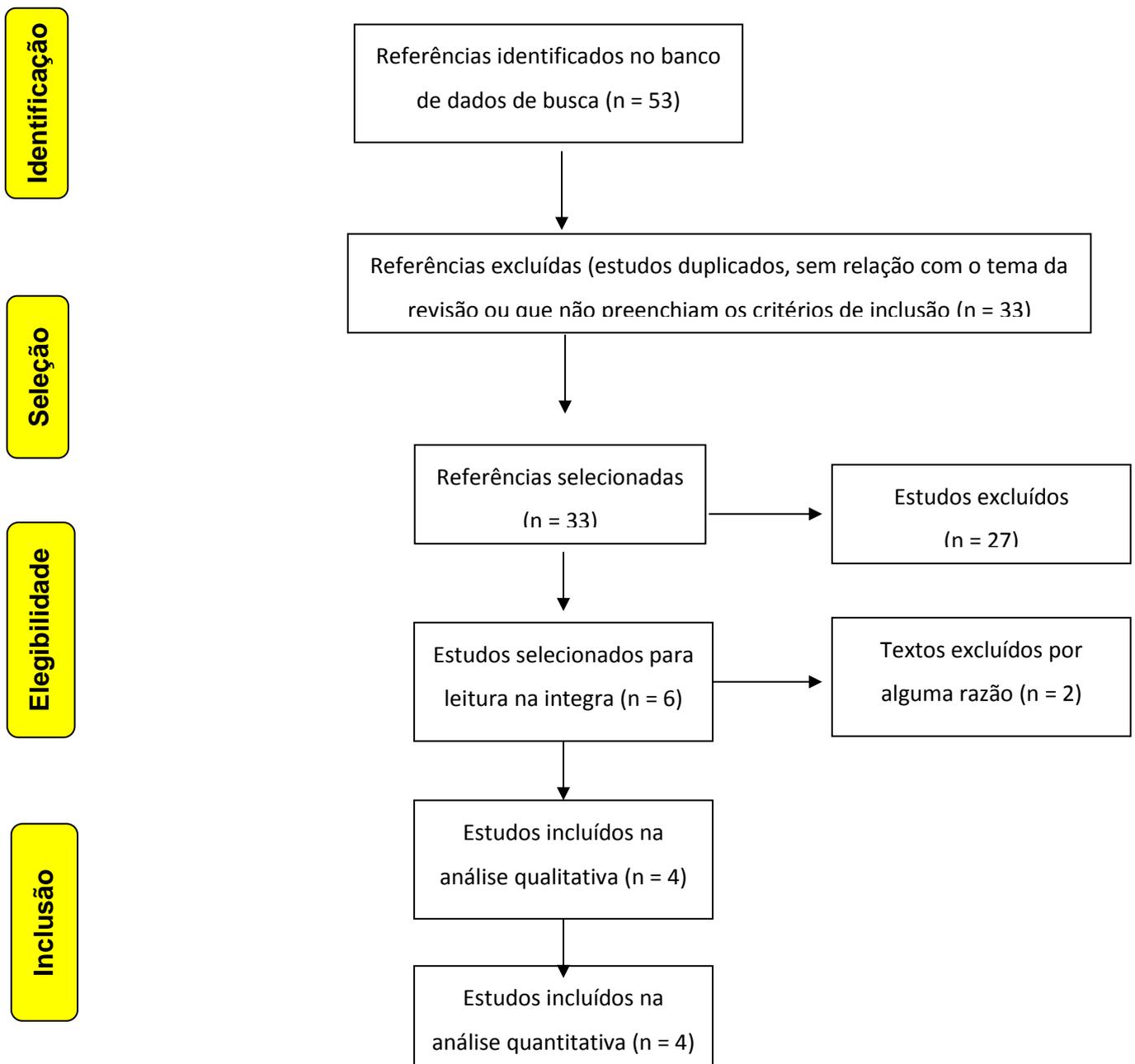
- Abiraterona + Prednisona versus Placebo + Prednisona;
- Enzalutamida versus Placebo:

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Resultados das buscas

Um total de 53 estudos foram localizados a partir da procura dos bancos de dados eletrônicos. Após a leitura dos títulos, resumos e verificação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 4 artigos para revisão de texto completo (Bono et al., 2012; Scher et al., 2012; Ryan et al., 2014; Beer et al., 2014).

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



Fonte: <http://www.prisma-statement.org>

## 4.2 Estudos incluídos

Os quatro estudos incluídos (todos os estudos foram multicêntricos fase III) somados envolveram um total de 5199 participantes e são descritos como ensaios clínicos randomizados. Em dois estudos, BONO et al., 2012 e SCHER et al., 2012, avaliaram os pacientes com CPRC tratados respectivamente com Abiraterona mais prednisona e Enzalutamida no cenário após uso de docetaxel.

Os outros dois estudos RYAN et al., 2015 e BEER et al., 2014 tiveram respectivamente a avaliação de Abiraterona mais Prednisona, e Enzalutamida como cenário a avaliação o tratamento dos pacientes com CPRC previamente ao uso de docetaxel (Tabela 3).

Tabela 3 – Compilado dos Estudos em relação aos desfechos investigados e avaliação da qualidade metodológica segundo a escala de Jadad et al (1996).

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

### 4.2.1 Desenhos dos estudos

Todos os quatro estudos incluídos (BONO et al., 2012; RYAN et al., 2015; SCHER et al., 2012; BEER et al., 2014) foram reportados como ensaios clínicos randomizados controlados (ECR) fase III, multicêntricos e duplo cego.

### 4.2.2 Pacientes e período de inclusão

Podemos dividir os quatros estudos em dois cenários, no primeiro temos os estudos em que os pacientes com CPMRC tiveram tratamento prévio em algum

momento com docetaxel. Nesse contexto temos os estudos **BONO et al.** (COU AA 301, 2012) e o **SCHER et al.** (AFFIRM, 2012), conforme podemos ver abaixo:

### **BONO et al., 2011 - COU AA 301**

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

### **SCHER et al., 2012 – AFFIRM**

Considerou-se como critérios de inclusão pacientes com diagnóstico histológico ou citológico de câncer de próstata, testosterona em níveis de castração ( $< 50$  ng/dL [ $1,7$  nmol/L]), tratamento prévio com docetaxel e doença progressiva definida de acordo com o critério do *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2), incluindo três valores crescentes para PSA ou progressão confirmada radiograficamente com ou sem aumento no nível de PSA.

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

Já no segundo cenário tivemos os pacientes que não receberam terapia prévia com docetaxel. Os pacientes foram elegíveis se possuísem adenocarcinoma histológico ou citologicamente confirmado da próstata com metástases documentadas e apresentavam progressão do PSA, progressão radiográfica ou ambos no tecido ósseo ou tecido mole, (apesar de terem recebido terapia analógica de LHRH ou submetidos a orquiectomia), performance status ECOG (Eastern Cooperative

Oncology Group) entre 0 e 1 e com um nível sérico de testosterona de 1,73 nmol por litro (50 ng por decilitador) ou menos.

#### **RYAN et al., 2015 - COU AA 302**

Os pacientes com metástase visceral foram excluídos.

#### **BEER et al., 2014 – PREVAIL**

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

Apesar de envolver dois estudos distintos (BEER *et al.*, 2014; e RYAN *et al.*, 2015) em ambos os estudos os pacientes apresentavam critérios de inclusão semelhantes, como a comprovação histológica e citológica de adenocarcinoma de próstata, com metástases, progressão de antígeno prostático específico (PSA), progressão radiográfica tanto em tecidos moles quanto em ossos, apresentação de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1, privação de androgênio com níveis de testosterona menores que 50 ng por dl, assintomáticos ou com sintomas médios e não tenham realizado terapia citotóxica prévia.

Porém, apesar das populações de ambos os estudos apresentarem características semelhantes, há uma diferença entre os grupos controles dos estudos. Enquanto BEER *et al.*, 2014 realizou a comparação entre enzalutamida *versus* placebo (prednisona era opcional) apenas, RYAN *et al.*, 2015 comparou acetato de abiraterona ou placebo associados a prednisona, exemplificando a inconsistência dos grupos com placebo.

#### 4.2.3 Intervenções

Dois estudos (BONO *et al.*, 2011 e RYAN *et al.*, 2015) compararam Acetato de Abiraterona e Prednisona *versus* Placebo e Prednisona e, os outros dois estudos (SCHER *et al.*, 2012 e BEER *et al.*, 2014) compararam Enzalutamida *versus* Placebo, como segue a descrição abaixo:

#### **BONO et al., 2011**

No total 1195 pacientes foram randomizados na proporção 2:1 e receberam abiraterona 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes ao dia (n = 797)

pacientes ou placebo 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes do dia (n =542) pacientes.

Os doentes foram mantidos sob a terapêutica em estudo até que se verificasse progressão do PSA (aumento confirmado de 25% em relação ao valor inicial/valor mais baixo do doente) juntamente com progressão radiográfica definida em protocolo e progressão sintomática ou clínica.

### **RYAN et al., 2015**

No total 1088 pacientes foram randomizados na proporção 1:1 e receberam abiraterona 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes ao dia (n= 546) pacientes ou placebo 1000mg uma vez ao dia + prednisona 5mg duas vezes ao dia (n =398) pacientes.

Este estudo envolveu doentes não tratados com quimioterapia, assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, e para os quais a quimioterapia ainda não estava clinicamente indicada. Os doentes com metástases viscerais foram excluídos.

Os tratamentos do estudo foram descontinuados no momento de progressão clínica inequívoca. Os tratamentos podiam igualmente ser descontinuados no momento em que se confirmou progressão radiográfica.

### **SCHER et al., 2012**

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

Os doentes randomizados para cada um dos braços permaneciam no estudo até progressão da doença (definida como progressão radiográfica confirmada ou ocorrência de um acontecimento musculoesquelético) e início de um novo tratamento antineoplásico sistémico, toxicidade inaceitável ou saída do estudo.

### **BEER et al., 2014**

Um total de 1717 doentes não previamente tratados com quimioterapia assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos foram randomizados 1:1 para receber

enzalutamida por via oral numa dose de 160 mg uma vez por dia (N = 872) ou placebo por via oral uma vez por dia (N = 845).

Foram incluídos doentes com doença visceral, doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca ligeira a moderada (NYHA de classe 1 ou 2) e doentes a tomar medicamentos associados à redução do limiar convulsivante. Foram excluídos doentes com antecedentes de convulsão ou uma patologia que os pudesse predispor para convulsão e doentes com dor moderada ou grave derivada do cancro da próstata.

O tratamento do estudo continuou até à progressão da doença (evidência de progressão radiográfica, um acontecimento musculoesquelético ou progressão clínica) e início de quimioterapia citotóxica, ou um agente de investigação ou de toxicidade inaceitável.

#### 4.2.5 Desfechos avaliados

Todos os estudos incluídos (BONO et al., 2011; RYAN et al., 2015; SCHER et al., 2012 e BEER et al., 2014) utilizaram os critérios de avaliação de resposta para tumores sólidos definidos no "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)"

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

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

#### 4.3.1 Viés de seleção

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

#### 4.3.2 Viés de avaliação

Todos os quatro estudos foram descritos como duplo cego.

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

Todos os dados foram encontrados nos estudos.

#### 4.3.4 Vieses de publicação

Não foram encontrados vieses nos estudos.

#### **4.4 Estudos excluídos**

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

#### **4.5 Efeitos das Intervenções**

##### 4.5.1 Sobrevida Global (SG)

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

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

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

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

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

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

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

Da mesma forma, a enzalutamida aumento em 75% (HR 0,25 95% IC 0,20-0,30) nos pacientes após quimioterapia e 83% (HR 0,17 95% IC 0,15-0,20) nos pacientes não tratados previamente com quimioterápico.

Os estudos selecionados apresentaram alta qualidade metodológica pela escala de Jadad et al. (1996) com pontuação entre três a cinco, sendo que todos os quatro estudos incluídos apresentaram pontuação máxima.

Tabela 4 - Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos para parametrizar os dados no modelo segundo a escala de Jadad et al. (1996).

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

## 5 DISCUSSÃO

Câncer de próstata avançado representa mais da metade das mortes dentro desse tipo de patologia e, os pacientes idosos com CPMRC costumam não receber nenhum tratamento com quimioterapia. Em vez disso, eles passam por vigilância ativa e recebem cuidados de suporte, uma vez que são fisicamente fracos e com diversas comorbidades.

Em todos os quatro estudos investigados, tanto abiraterona quanto enzalutamida alcançaram uma melhora bem significativa em todos os desfechos clínicos. E ainda, ambas foram bem toleradas em todos perfis de pacientes, inclusive nos mais idosos que, como já citado, muitas vezes não tem indicação para quimioterapia tóxica.

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

Sendo assim, os esforços estão em desenvolver medicamentos que atuem na sinalização AR, que é uma via que continua ativa mesmo com níveis muito baixos de testosterona, sendo um importante alvo a ser bloqueadas nos pacientes com CPMRC e com mais segurança e tolerabilidade que uma quimioterapia citotóxica.

Buscando o bloqueio desse alvo, foram aprovados recentemente dois novos medicamentos, o acetato de abiraterona e enzalutamida, primeiramente no cenário após tratamento com docetaxel e em seguida estudos que comprovaram eficácia também em pacientes virgens de tratamento com docetaxel.

Há fortes evidências que essas novas drogas têm importantes respostas em eficácia clínica, tolerabilidade e segurança, e os eventos adversos associados com AA e ENZ foram geralmente menos severos e permitiu a continuação do tratamento sem interrupção ou modificação da dose.

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

Mesmo que os estudos que avaliaram cada medicamento em cada cenário do CPMRC (pré e pós quimioterapia) tenham várias características homogêneas, como idade da população, a maioria dos critérios de inclusão e exclusão de pacientes, horizontes de tratamentos e etc., há importantes limitações que precisam ser expostas.

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

A associação da abiraterona com prednisona era obrigatória devido a eventos relacionados ao mineralocorticoides, por outro lado o uso de corticoide associado a enzalutamida era permitido, mas não obrigatório.

Devido às limitações dos estudos, não é possível fazer uma comparação direta entre os tratamentos e qual traria melhores benefícios clínicos para os pacientes com CPMRC. Porém, há evidências relevantes que ambas drogas trazem ganho significativos em todos os desfechos analisados, como SG, SLPr e TP PSA e veio para muda a conduta de tratamento dos pacientes com CPMRC que era realizado até então.

Os dados avaliados referentes a SG dos pacientes com CPMRC que tenham recebido tratamento prévio com docetaxel, abiraterona mais prednisona comparado ao placebo mais prednisona, reduziu o risco de morte em 26% e 19% respectivamente no cenário pré quimioterapia.

Igualmente relevantes nesse desfecho, os resultados analisados para enzalutamida versus placebo também tiveram importantes resultados na SG, reduzindo em 37% o risco de morte nos pacientes com CPMRC já tratados com docetaxel e 23% no risco de morte de pacientes virgens de quimioterapia.

Quando analisamos a SLPr, o grupo de pacientes que recebeu abiraterona mais prednisonas reduziu a probabilidade de progressão em 34% e 48% e, o grupo de enzalutamida teve uma redução de 60% e 68% versus seus comparadores respectivamente no cenário pós e pré quimioterapia.

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

## 6 CONCLUSÃO

O uso de abiraterona associado à prednisona e enzalutamida isoladamente ou com prednisona, diminuiu a probabilidade de morte (SG), diminuiu a probabilidade de eventos relacionados a progressão da doença (SLP) e aumenta o tempo até para que se tenha a progressão do PSA (TP PSA) dos pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração.

Sabemos também que o objetivo de tratamento de qualquer câncer na sua fase metastática é manter uma boa qualidade de vida e causar poucos eventos adversos para aos pacientes que estão em tratamentos.

Não foi objetivo dessa avaliação, mas ambos medicamentos demonstram também ganhos significativos em qualidade de vida com poucos eventos relacionados a toxicidade, diferentemente do docetaxel, única alternativa disponível até então para tratamento nessa fase do CPMRC

Devido as importantes limitações nos critérios de inclusão e dos grupos comparadores nos estudos disponíveis até então de abiraterona e enzalutamida não é possível realizar uma comparação direta entre esses tratamentos.

Portanto, é necessário a realização de estudos *head to head* que busquem avaliar qual o melhor perfil de pacientes, o sequenciamento ideal de tratamento e demais questionamentos que ainda não são claros para um melhor efetivo tratamento do CPMRC, para que assim, médicos e gestores de saúde possam racionalizar um tratamento mais efetivo para os pacientes com esse tipo de câncer.

## REFERÊNCIAS

AMORIM, V.M.S.L., et al. Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, p. 347-356, 2011.

BEER, Tomasz M., et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. **European urology**, v. 71, n. 2, p. 151-154, 2017.

BOORJIAN, S. A. et al. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. **The Journal of urology**, v. 179, n. 4, p. 1354-1361, 2008.

BRASIL (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

CARTER, B. S., et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, n. 8, p. 3367-3371, 1992.

CERSOSIMO, R. J. New agents for the management of castration-resistant prostate cancer. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 46, n. 11, p. 1518-1528, 2012.

COLLOCA, Giuseppe; VENTURINO, Antonella; CHECCAGLINI, Franco. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. **Medical Oncology**, v. 29, n. 2, p. 776-785, 2012.

COCHRANE COLABODORES

DALL'ERA, M. A., et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. **Cancer**, v. 112, n. 12, p. 2664-2670, 2008.

DE BONO, J. S.; et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9747, p. 1147-1154, 2010.

DE BONO, J. S.; et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 21, p. 1995-2005, 2011.

DI LORENZO, Giuseppe et al. Castration-resistant prostate cancer. **Drugs**, v. 70, n. 8, p. 983-1000, 2010.

DROZ, Jean-Pierre; CHALADAJ, Agnieszka. Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment. **BJU international**, v. 101, n. s2, p. 23-29, 2008.

EISENHAUER, E. A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **European journal of cancer**, v. 45, n. 2, p. 228-247, 2009.

EPSTEIN, J. I. et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. **The American journal of surgical pathology**, v. 29, n. 9, p. 1228-1242, 2005.

FAGUNDES, L. A. **Câncer de próstata: novos caminhos para a cura**. Editora AGE Ltda, 2002.

HEIDENREICH, A. et al. EAU guidelines on prostate cancer. **European urology**, v. 53, n. 1, p. 68-80, 2008.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for 48 Systematic Reviews of Interventions**. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. p. 95- 150.

HIGGINS, J. P. T.; DEEKS, J. J. Selecting studies and collecting data. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. p. 151-185.

INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER) José Alencar gomes da Silva **Rastreamento e detecção precoce do câncer de próstata**. Disponível em [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/detecca\\_o\\_precoce](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/detecca_o_precoce). Acesso em: 10 out 2016

JADAD, A. R., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary. **Control. Clin. Trials**, New York, v 17, n. 1, p. 1-12, 1996

JEREZ-ROIG, J. ; et al. Future burden of prostate cancer mortality in Brazil: a population-based study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 11, p. 2451-2458, 2014.

MELO, W. A; TEIXEIRA, M.; CARVALHO M. D. B. Fatores demográficos associados à realização do antígeno prostático específico (PSA) em município sul brasileiro. **Gestão e Saúde**, v. 1, n. 1, p. pag. 2078-2086, 2013.

MOINPOUR, Carol M. et al. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 1, p. 112-120, 2008.

MOLINA, Arturo; BELLDEGRUN, Arie. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. **The Journal of urology**, v. 185, n. 3, p. 787-794, 2011.

MOUL, J. W. et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. **The Journal of urology**, v. 171, n. 3, p. 1141-1147, 2004.

OEFELEIN, M. G.; AGARWAL, P. K.; RESNICK, M. I. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. **The Journal of urology**, v. 171, n. 4, p. 1525-1528, 2004.

PARMAR, M. K.; TORRI, V.; STEWART, L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. **Stat. Med.**, v. 17, n.24, p. 2815-2834, Dec. 1998.

PARTIN, A. W. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. **Jama**, v. 277, n. 18, p. 1445-1451, 1997.

PETRYLAK, Daniel P. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 15, p. 1513-1520, 2004.

PETTUS, J. A. et al. Risk stratification for positive lymph nodes in prostate cancer. **Journal of endourology**, v. 22, n. 5, p. 1021-1026, 2008.

POMMIER, Pascal et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 34, p. 5366-5373, 2007.

RHODEN, E. L.; AVERBECK, M. A. Câncer de próstata e testosterona: riscos e controvérsias. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 8, p. 956-962, 2009.

RYAN, C. J. ; et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 2, p. 138-148, 2013.

SCHER, Howard I. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 13, p. 1187-1197, 2012.

SOBIN, L. H. Gallbladder Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edn. Sobin LH, Wittekind C. ed. 2002.

SROUGI, Miguel et al. Doenças da próstata. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 3, p. 166-177, 2008.

TANNOCK, I. F. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 6, p. 1756-1764, 1996.

TANNOCK, I F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 15, p. 1502-1512, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency For Research on Cance. **Globocan: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012**. 2012.

ZARIDZE, D. G.; BOYLE, P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. **British journal of urology**, v. 59, n. 6, p. 493-502, 1987.